

Роль половых гормонов в развитии atopического дерматита у женщин

Ю.А. Кандрашкина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Е.А. Орлова², <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

¹ Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40

² Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

Резюме

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, широко распространенное во всем мире. У женщин заболевание встречается чаще, чем у мужчин. Данное различие можно объяснить с позиции влияния половых гормонов на функционирование кожного барьера и иммунной системы. Колебания концентрации половых гормонов коррелируют с частотой возникновения АтД. Во время лютеиновой фазы менструального цикла чаще отмечается развитие обострения АтД или ухудшение течения данного заболевания, что связано с выработкой прогестерона и эстрогенов, а в фолликулярную фазу – улучшение течения АтД, что обусловлено преимущественным действием эстрогенов. В течение менструального цикла у женщин происходит изменение барьерной функции кожи, характеризующееся сухостью, нарушением чувствительности и повышением трансэпидермальной потери воды, что свидетельствует о выраженном влиянии половых гормонов на кожу. Половые гормоны могут стимулировать выработку ряда цитокинов, принимающих участие в формировании кожного воспалительного процесса, а также кожного зуда. В период беременности иммунная система модифицируется до достижения иммунной толерантности, эти изменения происходят как на уровне «мать – плод», так и в системном кровотоке, что обусловлено в первую очередь увеличением концентрации прогестерона во время беременности. Изменение гормонального фона при беременности смещает баланс в иммунной системе, что может быть пусковым моментом для развития АтД. Изучение гормонального статуса при обострении АтД, в т. ч. и при беременности, является перспективным и может способствовать разработке профилактических и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: атопический дерматит, эстрогены, андрогены, прогестерон, кожный барьер, цитокины, беременность

Для цитирования: Кандрашкина ЮА, Орлова ЕА. Роль половых гормонов в развитии atopического дерматита у женщин. *Медицинский совет.* 2025;19(14):146–151. <https://doi.org/10.21518/ms2025-334>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of sex hormones in the development of atopic dermatitis in women

Yulia A. Kandrashkina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5537-5729>, novikova10l@mail.ru

Ekaterina A. Orlova², <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>, lisaorl@yandex.ru

¹ Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia

² Penza Institute for Advanced Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., 440060, Penza, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that is widespread throughout the world. The disease is more common in women than in men. This difference can be explained by the influence of sex hormones on the functioning of the skin barrier and the immune system. Fluctuations in the concentration of sex hormones correlate with the incidence of AD. During the luteal phase of the menstrual cycle, AD exacerbation or worsening of the disease is more common, which is associated with the production of progesterone and estrogens, and during the follicular phase, AD improves due to the predominant effect of estrogens. During the menstrual cycle, women experience a change in the barrier function of the skin, characterized by dryness, impaired sensitivity, and increased transepidermal water loss, which indicates a pronounced effect of sex hormones on the skin. Sex hormones can stimulate the production of a number of cytokines involved in the formation of skin inflammation and itching. During pregnancy, the immune system is modified to achieve immune tolerance; these changes occur both at the mother-fetus level and in the systemic bloodstream, primarily due to an increase in progesterone concentration during pregnancy. Changes in hormonal levels during pregnancy shift the balance in the immune system, which can be a trigger for the development of AD. Studying hormonal status during AD exacerbation, including during pregnancy, is promising and can contribute to the development of preventive and therapeutic measures.

Keywords: atopic dermatitis, estrogens, androgens, progesterone, skin barrier, cytokines, pregnancy

ВВЕДЕНИЕ

АтД представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, широко распространенное во всем мире во всех возрастных группах. Общеизвестным считается, что в основе патогенеза АтД лежит сочетанная дисфункция иммунной системы и кожи. Клиническая картина АтД зависит во многом от степени выраженности нарушений гомеостаза кожи, а также активности аномально-го иммунитета, характеризующегося смещением в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2) [1–4].

Дисфункция кожного барьера признана ключевым и часто ранним признаком АтД [5]. В коже наблюдается снижение экспрессии защитных белков, одним из которых является филаггрин (ФЛГ). Причиной нарушения образования данного белка отчасти является мутация гена ФЛГ [2]. В настоящее время выявлено большое количество мутаций гена ФЛГ. Носители мутаций с потерей функции в гене ФЛГ, как правило, подвергаются более тяжелому течению кожных заболеваний, в частности АтД [6]. Однако не только мутации гена оказывают влияние на нарушение функционирования кожного барьера кожи. При дисфункции кожного барьера ухудшаются процессы распада белка ФЛГ. При нарушении рогового слоя происходит блокирование распада белка ФЛГ на составляющие, которые входят в состав натурального увлажняющего фактора, обеспечивающего поддержание адекватного гомеостаза кожи. При дисфункции кожного барьера распад ФЛГ не происходит, а, следовательно, мономеры белка ФЛГ накапливаются в кератиноцитах в больших количествах, что может стать причиной преждевременной гибели данного типа клеток. Однако внеклеточные везикулы организуют защиту кератиноцитов, экспортируя мономеры ФЛГ в межклеточное пространство и далее в кровотоки [7, 8]. Таким образом, ФЛГ в клетках рогового слоя становится все меньше, процессы распада ФЛГ заблокированы, происходит формирование порочного круга, что и ведет к усугублению уже существующей дисфункции кожного покрова.

Другой составляющей дисфункции кожного покрова является нарушение функционирования плотных контактов рогового слоя. В частности, при АтД происходит снижение плотных контактов в непораженных участках АтД, а в пораженных участках снижены уровни белков *zonula occludens-1* и *клаудина-1*. Такое нарушение позволяет проникать аллергенам, вызывая сенсibilизацию [9].

При АтД пораженные участки кожи инфильтрированы клетками Th17 и Th2. В то же время при хронизации процесса в коже наблюдается увеличение содержания клеток Th1, которые продуцируют интерферон-гамма (IFN- γ) [10].

Согласно зарубежным данным, в детском возрасте распространенность АтД у мальчиков выше, чем у девочек. Однако с наступлением полового созревания тенденция меняется и более высокая распространенность отмечается

в женской популяции. Такие изменения предположительно связаны с эффектами половых гормонов, оказывающих влияние на иммунную систему и кожу, способствуя более выраженным нарушениям гомеостаза у женщин. После полового созревания у женщин значительно увеличивается секреция половых гормонов в яичниках [11].

В течение менструального цикла происходят изменения уровней эстрогенов и прогестерона. Колебания концентрации половых гормонов коррелируют с частотой возникновения ряда кожных заболеваний, в частности АтД. Известно, что во время лютеиновой фазы чаще отмечается развитие обострения АтД или ухудшение течения данного заболевания, а в фолликулярную фазу – улучшение течения АтД. Поэтому у большинства пациенток с АтД наблюдается цикличность клинической картины в виде попеременного ухудшения и улучшения течения АтД [12–14]. В подтверждении значимой роли половых гормонов при АтД имеются данные об изменениях в реактивности при аллерготестировании в зависимости от фазы менструального цикла и, соответственно, гормональных колебаний. Так, реактивность кожного теста увеличивается в период лютеиновой фазы и снижается во время фолликулярной фазы [15, 16]. Имеется предположение, что эстрогены ингибируют иммунные реакции на клеточном уровне во время овуляции [17].

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И ИММУННАЯ СИСТЕМА

По результатам большого количества экспериментальных исследований у крыс и мышей была отмечена взаимосвязь между гормональным статусом и развитием аллергических заболеваний, одним из которых является АтД [18, 19]. Так, у самок крыс с началом полового созревания наблюдается преобладание дерматита, похожего на АтД. Кожа в области клинических проявлений АтД у крыс инфильтрирована эозинофилами, тучными клетками и лимфоцитами, в плазме же определяются повышенные уровни IgE, в лимфатических узлах отмечено повышение уровней мРНК цитокинов Th2 и Th17. Таким образом, предполагается, что женские половые гормоны, такие как эстрогены и прогестерон, могут способствовать более высокой частоте развития дерматита [18].

Согласно проведенным исследованиям, половые гормоны взаимодействуют с иммунной системой и кожей. Андрогены (дигидротестостерон и тестостерон) обладают в основном иммуносупрессивным действием [11]. Они подавляют дифференцировку клеток Th1. Тестостерон ингибирует фосфорилирование преобразователя сигнала и активатора транскрипции 4 (Signal Transducer And Activator Of Transcription 4, STAT4), вызванное ИЛ-12 в CD4+Т-клетках мышей, а дигидротестостерон блокирует продукцию IFN- γ в тех же клетках [20]. Кроме того, андрогены подавляют дифференцировку Th2, блокируя продукцию ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13 [21]. Немаловажно отметить и негативное влияние андрогенов на лимфопоэз В-клеток. Тестостерон воздействует на стромальные клетки костного мозга, стимулируя выработку трансформирующего фактора роста β , в результате чего снижается уровень ИЛ-7, который так необходим для пролиферации и дифференцировки В-клеток [22]. Андрогены подавляют дифференциацию Th17 [23]. При обработке тестостероном Т-клеток мышей происходит снижение образования IFN- γ и ИЛ-17 в условиях дифференциации Th1 или Th17 соответственно [24]. С другой стороны, андрогены индуцируют регуляторные Т-лимфоциты [25]. Таким образом, андрогены способны умеренно подавлять Th1, Th2, Th17, но при этом стимулировать регуляторные Т-лимфоциты.

Эстрогены усиливают активность клеток Th2 и регуляторных Т-клеток, но подавляют активность Th1 и Th17, однако все зависит от концентрации, типа ткани и вида заболевания [11]. При беременности женские гормоны, эстрогены и прогестерон, в основном усиливают активность клеток Th2 и регуляторных Т-клеток, но подавляют активность Th1 и Th17, что благоприятно для принятия аллогенного плода во время беременности [26].

К эстрогенам относятся эстрон, эстрадиол и эстриол. Эстрадиол продуцируется гранулезными клетками яичников, а при беременности образуется в плаценте. Эстрадиол стимулирует активность клеток Th2. Что же касается влияния на клетки Th1, то все зависит от концентрации гормона. Эстрадиол в концентрациях, характерных для беременности, снижает продукцию ИЛ-12 и IFN- γ [27]. В экспериментальных исследованиях на мышах при использовании терапии высокими дозами эстрогенов происходило ингибирование экспрессии IFN- γ . Соответственно, уровни эстрадиола, характерные для беременности, смещают баланс Th1/Th2 в сторону Th2, подавляя развитие Th1 [26].

Эстрогены способны вызывать дегрануляцию тучных клеток, опосредованную IgE, что свидетельствует о стимулирующем действии эстрадиола на аллергические заболевания. В Th2-сенситивизированной модели аллергического воспаления дыхательных путей у мышей агонисты эстрогеновых рецепторов α и β индуцировали продукцию ИЛ-33 эпителиальными клетками дыхательных путей и инфильтрацию эозинофилов в легких [28].

Прогестерон – гормон, образующийся в желтом теле яичников и в плаценте при беременности. Эффекты прогестерона в большей мере опосредованы внутриклеточными рецепторами прогестерона. Прогестерон усиливает активность Th2 и регуляторных Т-клеток, но подавляет эффекты Th1 и Th17. Прогестерон влияет на Т-клетки, стимулируя при этом секрецию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ), который связывает рецептор ИЛ-4-альфа (IL-4R α)/ПИБФ на поверхности клетки и индуцирует путь янус-киназы 1 (Jak1)/сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 6 (STAT6) для увеличения продукции цитокинов Th2, таких как ИЛ-4 или ИЛ-10 [11, 29]. С другой стороны, прогестерон напрямую подавляет развитие Th1 у мышей. Прогестерон в определенной концентрации снижает уровни ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-21, а также блокирует экспрессию орфановых

рецепторов ретиноидов (RORc) в клетках пуповинной крови человека в условиях дифференцировки Th17 [30].

Дегидроэпиандростерон представляет собой гормон, продуцируемый корой надпочечников. При воздействии стероидной сульфатазы дегидроэпиандростерон трансформируется в активную форму. Соотношение активной и неактивной форм дегидроэпиандростерона в сыворотке крови выше у лиц женского пола, чем у мужского, поэтому существует предположение, что женщины могут быть более чувствительны к воздействию дегидроэпиандростерона. Активная форма дегидроэпиандростерона может метаболизироваться в другие стероидные гормоны, например, такие как тестостерон или эстрадиол, поэтому биологические эффекты будут зависеть от уровней метаболизирующих ферментов и отдельных рецепторов. Следовательно, воздействие на иммунную систему будет различным в зависимости от вида тканей или типов клеток [11, 31].

Учитывая роль эстрогенов и андрогенов в развитии аллергических заболеваний, следует рассмотреть возможность оценки гормонального статуса у лиц женского пола с АтД с целью последующей коррекции уровня гормонов для оптимизации терапии обострений АтД и снижения риска возникновения рецидивов.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И КОЖНЫЙ БАРЬЕР

В течение менструального цикла у женщин происходит изменение барьерной функции кожи, характеризующееся сухостью, нарушением чувствительности и повышением трансэпидермальной потери воды, что свидетельствует о выраженном влиянии половых гормонов на кожу [13].

У женщин увлажненность кожи несколько выше, чем у мужчин, но базальная трансэпидермальная потеря воды у мужчин значительно выше, чем у женщин [32]. Проницаемость кожного барьера нарушается такими гормонами, как андрогены и прогестерон, но при этом восстанавливается под влиянием эстрадиола. Однако при развитии дисфункции кожного барьера при воздействии прогестерона эстрадиол дополнительно ухудшает защитную функцию кожи. Нарушение кожного барьера происходит во второй половине менструального цикла, в лютеиновую фазу, когда под действием лютеинизирующего гормона в желтом теле яичника продуцируется и прогестерон, и эстрогены [13].

В результате экспериментальных исследований с проведением овариэктомии у самок мышей было отмечено снижение гидратации кожи, низкие темпы восстановления проницаемости кожи и снижение толщины эпидермиса, однако при введении эстрадиола данные показатели приходили в норму. Кроме того, при овариэктомии были нарушены экспрессии белков кожи – ФЛГ, десмоглеина-1, лорикрина, инволюкрина, которые являются ключевыми компонентами корнеодесмосомы и ороговевшей оболочки в роговом слое. Однако лечение эстрадиолом восстанавливало экспрессии данных белков. Следовательно, эстрадиол очень важен для поддержания гомеостаза в коже [33].

Введение тестостерона, наоборот, угнетало процессы восстановления кожи, уменьшало содержание

пластинчатых телец в цитозоле клеток зернистого слоя. Следовательно, преобладание тестостерона у самок мышей оказывает неблагоприятное воздействие на кожу [34].

Интерес представляют исследования, проводимые у беременных мышей, с введением половых гормонов и оценкой их влияния на состояние эпидермиса плода.

Так, при введении эстрадиола у плода снижалась трансэпидермальная потеря влаги на 20-й день, а при введении дигидротестостерона увеличивалась через 4 дня. Под действием эстрадиола ускоряются процессы формирования структур пластинчатых единиц рогового слоя эпидермиса, а дигидротестостерон, наоборот, замедляет данные процессы. Экспрессия ФЛГ и лорикрина также подавлялась при введении дигидротестостерона. Таким образом, эстрогены благоприятно воздействуют на формирование кожного барьера у плода, в то время как андрогены нарушают процессы формирования и функционирования кожи [34].

Прогестерон задерживает процессы восстановления барьера проницаемости кожи и противодействует защитному эффекту эстрадиола на кожный барьер, поэтому кожа может быть более подвержена неблагоприятному воздействию в лютеиновой фазе, когда секретруется оба этих гормона. Наибольшие изменения отмечаются в 22–26-й дни менструального цикла, что соответствует середине лютеиновой фазы. Трансэпидермальная потеря жидкости выше в дни, когда отмечается минимальное соотношение гормонов эстрогены/прогестерон, но снижается к дню максимальной секреции эстрогена [35].

Одним из мучительных симптомов АтД является кожный зуд. Практически в 100% случаев АтД наблюдается данный клинический признак. Степень выраженности кожного зуда, как правило, зависит от степени выраженности кожного поражения. Несмотря на то что половые гормоны ранее не рассматривали как пруритогены, они могут иметь важное значение, поскольку способны оказывать влияние на продукцию цитокинов, которые являются основополагающими для развития кожного зуда. В частности, эстрадиол и/или прогестерон стимулируют выработку цитокинов Th2 – ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-33. Кроме того, эстрогены могут оказывать влияние на тучные клетки, что влечет за собой высвобождение гистамина, который является общепризнанным пруритогеном [36].

Таким образом, половые гормоны играют важную роль в механизмах развития дисфункции кожного барьера, в формировании кожного зуда, а следовательно, нарушенная продукция эстрогенов, андрогенов или прогестерона может способствовать развитию и/или ухудшению течения АтД.

БЕРЕМЕННОСТЬ: ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Обострение АтД во время беременности составляет почти 50% всей кожной патологии, наблюдаемой в период гестации. Примерно в 75% случаев обострение АтД регистрируется до начала третьего триместра. Известно, что всего лишь 20% от всех обострений АтД во время

беременности составляют пациентки с манифестацией дерматоза в детстве [17, 37].

Предпосылками к развитию обострения АтД на фоне беременности можно считать перестройку иммунной системы с началом гестации, изменения гормонального фона и кожи, а также наследственную предрасположенность.

В период беременности иммунная система модифицируется до достижения иммунной толерантности к отцовскому антигену, который экспрессируется в клетках плода. Однако эти изменения происходят как на уровне «мать – плод», так и в системном кровотоке, что обусловлено концентрацией эстрогенов и прогестерона, которая увеличивается во время беременности [38].

При беременности происходит однонаправленное изменение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов на протяжении всего периода гестации. Однако максимальные преобразования основных регуляторных систем происходят в первом триместре. Во второй половине беременности преобладают противовоспалительные цитокины и реакции, что свидетельствует о формировании своеобразной формы иммунной толерантности периферического типа, направленного на сохранение генетически чужеродного плода [39].

Одним из важных гормонов, необходимым для имплантации, а также для поддержания беременности является прогестерон. Он же играет ведущую роль среди всех гормонов, оказывающих влияние на течение АтД. Прогестерон способствует активации механизмов дифференцировки Th 0 типа клеток в Th-2 с последующей выработкой таких цитокинов, как ИЛ-4 и ИЛ-10, а также медиаторов воспаления. Однако преобладание прогестерона снижает активность физиологических механизмов противомикробной защиты, что является благоприятным фактором для развития осложнений АтД бактериальной природы у беременных женщин [40].

Тем не менее действие прогестерона зависит от двух специфических внутриклеточных рецепторов прогестерона – А и В [41]. Отсутствие рецепторов прогестерона А приводит к бесплодию [42]. Следовательно, при нормально протекающей беременности преобладают рецепторы прогестерона А над В. Рецепторы прогестерона также необходимы для установления толерантной иммунологической среды в эндометрии. В процессе имплантации и дальнейшем развитии беременности важную роль также играют естественные киллеры – НК-клетки, которые присутствуют в эндометрии матки. НК-клетки способны экспрессировать обе формы рецепторов прогестерона [43]. При беременности рецепторы прогестерона дополнительно экспрессируются лимфоцитами [44]. При нормальной беременности процент прогестерон-позитивных клеток среди циркулирующих лимфоцитов увеличивается с гестационным возрастом [45].

Таким образом, цитокины играют важную роль в поддержании беременности, принимая участие в моделировании действия иммунной и эндокринных систем, поскольку плацентарная ткань вырабатывает цитокины и гормоны, которые необходимы для регуляции фетоплацентарного блока. Преобладание при беременности

цитокинов, вырабатываемых Th2-клетками, способствует высвобождению ХГЧ из трофобластов, а ХГЧ стимулирует выработку прогестерона желтым телом во время беременности. Прогестерон в свою очередь стимулирует секрецию Th2 и снижает секрецию Th1 [17]. Поэтому цитокины Th2 способствуют поддержанию беременности, контролируя иммунную и эндокринные системы.

Поскольку беременность сопровождается изменениями функционирования иммунной и эндокринных систем, то при наличии предрасположенности к атопическим заболеваниям она может быть сильным триггером развития АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что гормональный фон играет одну из ведущих ролей в развитии и поддержании АтД у женщин, в т. ч. и при беременности. Поэтому дальнейшее изучение проблемы АтД с позиции взаимодействия гормональной и иммунной систем является перспективным и может способствовать улучшению профилактических и лечебных мероприятий.



Поступила / Received 26.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2025

Принята в печать / Accepted 26.07.2025

Список литературы / References

- Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, Kadono T. Atopic dermatitis: Immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66(3):398–403. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>.
- Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.10.002>.
- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(1):8–16. <https://doi.org/10.1159/000370220>.
- Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs.* 2022;24(4):293–305. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>.
- Ненашева НМ. Современная терапия атопического дерматита: роль эмоленгов и антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология.* 2016;1(6):6–14. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>.
- Nenasheva NM. Modern therapy of atopic dermatitis: the role of emollients and antihistamines. *Effective Pharmacotherapy. Allergy and Immunology.* 2016;1(6):6–14. (In Russ.) Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/e5c/zodak.pdf>.
- Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbel LE, Barker J et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1333–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2135.2010.10068.x>.
- Kobiela A, Hovhannisyan L, Jurkowska P, de la Serna JB, Bogucka A, Deptuta M et al. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by *Staphylococcus aureus* in a TLR2-dependent fashion. *J Extracell Vesicles.* 2023;12(6):e12335. <https://doi.org/10.1002/jev2.12335>.
- Presland RB, Kuechle MK, Lewis SP, Fleckman P, Dale BA. Regulated expression of human filaggrin in keratinocytes results in cytoskeletal disruption, loss of cell-cell adhesion, and cell cycle arrest. *Exp Cell Res.* 2001;270(2):199–213. <https://doi.org/10.1006/excr.2001.5348>.
- Yuki T, Tobishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired tight junctions in atopic dermatitis skin and in a skin-equivalent model treated with interleukin-17. *PLoS ONE.* 2016;11:e0161759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161759>.
- Nomura T, Honda T, Kabashima K. Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *Int Immunol.* 2018;30:419–428. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxy015>.
- Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The Roles of Sex Hormones in the Course of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4660. <https://doi.org/10.3390/ijms20194660>.
- Farage MA, Neill S, MacLean AB. Physiological changes associated with the menstrual cycle: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(1):58–72. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181932a37>.
- Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(2):111–115. <https://doi.org/10.1111/ced.12588>.
- Kiriya K, Sugiyama H, Uehara M. Premenstrual deterioration of skin symptoms in female patients with atopic dermatitis. *Dermatology.* 2003;206(2):110–112. <https://doi.org/10.1159/000068463>.
- Farage MA, Berardesca E, Maibach H. The possible relevance of sex hormones on irritant and allergic responses: their importance for skin testing. *Contact Dermatitis.* 2010;62(2):67–74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01621.x>.
- Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR, Biscozzi AM, Naro ED, Fanelli M et al. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis.* 2005;52(6):309–313. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00588.x>.
- Balakirski G, Novak N. Atopic dermatitis and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1185–1194. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.010>.
- Tai P, Wang J, Jin H, Song X, Yan J, Kang Y et al. Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *J Cell Physiol.* 2008;214(2):456–464. <https://doi.org/10.1002/jcp.21221>.
- Miyaura H, Iwata M. Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol.* 2002;168(3):1087–1094. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1087>.
- Kissick HT, Sanda MG, Dunn LK, Pellegrini KL, On ST, Noel JK, Arredouani MS. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(27):9887–9892. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402468111>.
- Hepworth MR, Hardman MJ, Grecis RK. The role of sex hormones in the development of Th2 immunity in a gender-biased model of *Trichuris muris* infection. *Eur J Immunol.* 2010;40(2):406–416. <https://doi.org/10.1002/eji.200959589>.
- Trigunaita A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol.* 2015;294(2):87–94. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.02.004>.
- Fuseini H, Yung JA, Cephus JY, Zhang J, Goleniewska K, Polosukhin VV et al. Testosterone Decreases House Dust Mite-Induced Type 2 and IL-17A-Mediated Airway Inflammation. *J Immunol.* 2018;201(7):1843–1854. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800293>.
- Massa MG, David C, Jörg S, Berg J, Gisevius B, Hirschberg S et al. Testosterone Differentially Affects T Cells and Neurons in Murine and Human Models of Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Am J Pathol.* 2017;187(7):1613–1622. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.03.006>.
- Walecki M, Eisel F, Klug J, Baal N, Paradowska-Dogan A, Wahle E et al. Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-cells. *Mol Biol Cell.* 2015;26(15):2845–2857. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-08-1323>.
- Dayoub O, Le Lay S, Soleti R, Clere N, Hilaret G, Dubois S et al. Estrogen receptor α /HDAC/NFAT axis for delphinidin effects on proliferation and differentiation of T lymphocytes from patients with cardiovascular risks. *Sci Rep.* 2017;7(1):9378. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09933-4>.
- Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24(3-4):185–191. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523355>.
- Watanabe Y, Tajiki-Nishino R, Tajima H, Fukuyama T. Role of estrogen receptors α and β in the development of allergic airway inflammation in mice: A possible involvement of interleukin 33 and eosinophils. *Toxicology.* 2019;411:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.11.002>.
- Lorenz TK, Heiman JR, Demas GE. Sexual activity modulates shifts in TH1/TH2 cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1513–21.e214. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.001>.
- Hall OJ, Limjunyawong N, Vermillion MS, Robinson DP, Wohlgenuth N, Pekosz A. Progesterone-Based Therapy Protects Against Influenza by Promoting Lung Repair and Recovery in Females. *PLoS Pathogens.* 2016;12(9):e1005840. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005840>.
- Sulcová J, Hill M, Hampel R, Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol.* 1997;154(1):57–62. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1540057>.
- Firooz A, Sadr B, Babakoohi S, Sarraf-Yazdy M, Fanian F, Kazerouni-Timsar A, Nassiri-Kashani M et al. Variation of biophysical parameters of the skin with age, gender, and body region. *Sci World J.* 2012;2012:386936. <https://doi.org/10.1100/2012/386936>.
- Chen Y, Yokozeki H, Katagiri K. Physiological and functional changes in the stratum corneum restored by oestrogen in an ovariectomized mice model of climacterium. *Exp Dermatol.* 2017;26(5):394–401. <https://doi.org/10.1111/exd.13214>.

34. Kao JS, Garg A, Mao-Qiang M, Crumrine D, Ghadially R, Feingold KR, Elias PM. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol*. 2001;116(3):443–451. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2001.01281.x>.
35. Tsutsumi M, Denda M. Paradoxical effects of beta-estradiol on epidermal permeability barrier homeostasis. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):776–779. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08115.x>.
36. Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1375–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.005>.
37. Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):395–404. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.012>.
38. Zen M, Ghirardello A, Iaccarino L, Tonon M, Campana C, Arienti S et al. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(13-14):187–201. <https://doi.org/10.4414/smww.2010.12597>.
39. Хамдамов БЗ, Турдыева ДО, Рустамова НБ. Синтез цитокинов при физиологически протекающей беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2024;27(4):853–858. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-16954-SOC>.
Khamdamov BZ, Turdyeva DO, Rustamova NB. Synthesis of cytokines during physiological pregnancy. *Russian Journal of Immunology*. 2024;27(4):853–858 (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-16954-SOC>.
40. Албанова ВИ, Петрова СЮ. Особенности ведения atopического дерматита у беременных. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2023;99(5):29–40. <https://doi.org/10.25208/vdv13279>.
- Albanova VI, Petrova SY. Features of management of atopic dermatitis in pregnant women. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(5):29–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv13279>.
41. Mulac-Jericevic B, Conneely OM. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction*. 2004;128(2):139–146. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00189>.
42. Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, Lydon JP, Conneely OM. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*. 2000;289(5485):1751–1754. <https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1751>.
43. Arruivito L, Giulianelli S, Flores AC, Paladino N, Barboza M, Lanari C, Fainboim L. NK cells expressing a progesterone receptor are susceptible to progesterone-induced apoptosis. *J Immunol*. 2008;180(8):5746–5753. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.8.5746>.
44. Szekeres-Bartho J, Schindler AE. Progesterone and immunology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.001>.
45. Зайдиева ЗС, Прозоров ВВ, Карапетян ТЭ. Прогестероновая поддержка при планировании беременности у женщин с высоким инфекционным риском. *РМЖ*. 2006;(1):25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Progesteronovaya_podderghka_pri_planirovanii_beremennosti_u_ghenschin_s_vysokim_infekcionnym_riskom.
Zajdieva ZS, Prozorov VV, Karapetyan TE. Progesterone support for pregnancy planning in women at high risk of infection. *RMJ*. 2006;(1):25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Progesteronovaya_podderghka_pri_planirovanii_beremennosti_u_ghenschin_s_vysokim_infekcionnym_riskom.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова
 Написание текста – Ю.А. Кандрашкина
 Обзор литературы – Ю.А. Кандрашкина, Е.А. Орлова
 Редактирование – Е.А. Орлова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Орлова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Kandrashkina, Ekaterina A. Orlova
 Text development – Yulia A. Kandrashkina
 Literature review – Yulia A. Kandrashkina, Ekaterina A. Orlova
 Editing – Ekaterina A. Orlova
 Approval of the final version of the article – Ekaterina A. Orlova

Информация об авторах:

Кандрашкина Юлия Андреевна, к.м.н., старший преподаватель, Пензенский государственный университет; 440026, Россия, Пенза, ул. Красная, д. 40; novikova10l@mail.ru
 Орлова Екатерина Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного медицинского образования; 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а; lisaorl@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia A. Kandrashkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, Penza State University; 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia; novikova10l@mail.ru
 Ekaterina A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenerology and Cosmetology, Penza Institute for Advanced Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Medical Education; 8a, Stasov St., 440060, Penza, Russia; lisaorl@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-3902-2018>