

DOI: 10.56871/MTP.2024.98.71.006
УДК 612.112.92+616-053.2

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ НЕЙРОТОКСИН И ЕГО КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ В ПЕДИАТРИИ

© Анастасия Павловна Листопадова, Юлия Евгеньевна Замятина,
Ксения Алексеевна Михайлова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Анастасия Павловна Листопадова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5220-3414> SPIN: 1167-6115

Для цитирования: Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Михайлова К.А. Эозинофильный нейротоксин и его клиническая значимость в педиатрии // Медицина: теория и практика. 2024. Т. 9. № 2. С. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.98.71.006>

Поступила: 25.12.2023

Одобрена: 11.03.2024

Принята к печати: 31.05.2024

РЕЗЮМЕ. В статье описывается, какое значение имеет эозинофильный нейротоксин при диагностике различных заболеваний у детей. Данный обзор представляет собой обобщение источников и экспертного заключения автора. Эозинофильный нейротоксин — неинвазивный биомаркер, предназначенный для оценки эозинофильной активации. Определение уровня эозинофильного нейротоксина является хорошим инструментом для персонализированного терапевтического подхода в лечении воспалительных и аллергических заболеваний. Он имеет действительную значимость определения у детей при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, пищевая аллергия и воспалительные заболевания кишечника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эозинофильный нейротоксин, бронхиальная астма, атопический дерматит, дети

EOSINOPHILIC NEUROTOXIN AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE IN PEDIATRICS

© Anastasia P. Listopadova, Yuliya E. Zamyatina, Kseniya A. Mixajlova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Anastasia P. Listopadova — Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases. E-mail: a.listopadova@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5220-3414> SPIN: 1167-6115

For citation: Listopadova AP, Zamyatina YuE, Mixajlova KA. Eosinophilic neurotoxin and its clinical significance in pediatrics. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(2):51–57. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.98.71.006>

Received: 25.12.2023

Revised: 11.03.2024

Accepted: 31.05.2024

ABSTRACT. The article describes the importance of eosinophilic neurotoxin in the diagnosis of various allergic diseases and inflammatory bowel diseases in children. This review is a summary of the author's sources and expert opinion. Eosinophilic neurotoxin is a non-invasive biomarker designed to assess eosinophilic activation. Determining the level of eosinophilic neurotoxin is a good tool for a personalized therapeutic approach in the treatment of inflammatory and allergic diseases. It has real significance in determining children with diseases such as bronchial asthma, atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, food allergies and inflammatory bowel diseases.

KEYWORDS: eosinophilic neurotoxin, bronchial asthma, atopic dermatitis, children

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире активно ведутся исследования, направленные на поиск специфических биомаркеров воспаления, которые смогли бы спрогнозировать течение болезни, риски повторных обострений и оптимизировать персонализированную диетотерапию. Традиционно определение количества эозинофилов является «золотым стандартом» для диагностики и мониторинга многих аллергических заболеваний [4, 16, 24], при этом функциональная роль эозинофилов в значительной степени остается неясной [19]. И поэтому изучение эозинофилов и биомаркеров, в частности эозинофильного нейротоксина (EDN), является перспективным в мониторинге эффективности лечения и прогнозировании ответа на терапию [1, 11, 20].

Как известно, при активации эозинофилов происходит высвобождение четырех гранулярных белков [19]. Помимо EDN, в качестве биомаркеров активности также изучается эозинофильный катионный белок (ECP), эозинофильный основной белок (MBP) и эозинофильная пероксидаза (EPO). Данные белки участвуют в различных иммунных процессах, включая дегрануляцию, хемотаксис, воспаление.

Эозинофильный нейротоксин (EDN) — один из протеинов эозинофилов, высвобождающийся из гранул в ответ на стимуляцию аллергеном. Происхождение названия связано с выявлением нейротоксического воздействия в искусственных условиях, при внутримозговых инъекциях животным в эксперименте. При этом нейротоксичность EDN проявлялась только при высоких концентрациях, значительно превышающих те, которые присутствуют *in vivo*. EDN имеет широкий спектр функций: цитотоксическую, участвует в противовирусной, противогельминтной защите, стимуляции иммунного ответа на чужеродные антигены. Определение уровня EDN проводят не только в сыворотке крови, но и в копрофильtrate. При этом повышение его концентрации в копрофильtrate отражает участие желудочно-кишечного тракта в аллергическом процессе. Эозинофильный нейротоксин концентрируется в стенке кишечника при развитии иммунного ответа на поступившие в организм аллергены или вирусы [8, 14]. Этот белок не разрушается под действием ферментов желудочно-кишечного тракта и выделяется через кишечник в неизменном виде, где и может быть измерен. Увеличение его концентрации характеризует наличие в стенке кишечника воспаления разной степени выраженности, которое сопровождается повы-

шенной реактивностью организма на пищевые продукты.

При воспалительных заболеваниях кишечника выявлено повышение концентрации EDN в кале. Язвенный колит и болезнь Крона представляют собой две преобладающие формы воспалительных заболеваний кишечника. При язвенном колите удвоение концентрации EDN или ECP связано с увеличением риска рецидива на 31 и 27% соответственно. Уровни EDN были повышены как во время рецидива, так и за три месяца до этого. Напротив, при болезни Крона концентрация эозинофильного нейротоксина была выше среди пациентов в стадии ремиссии, чем у пациентов с рецидивом. При обоих заболеваниях наблюдалась достоверная корреляционная зависимость между уровнем фекального кальпротектина, ECP и EDN [12]. Предполагается, что повышение эозинофильного нейротоксина в кале связано с наличием воспалительного компонента, который сопровождается инфильтрацией клеток кишечника эозинофилами.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Воспаление как при IgE-опосредованной, так и при не-IgE-опосредованной пищевой аллергии (ПА) является эозинофильным [7]. Доказано, что у детей раннего возраста с пищевой аллергией или атопическим дерматитом, у которых повышен уровень EDN, в первые три года жизни чаще развивается респираторный аллергоз (бронхиальная астма, атопический ринит) [2, 3, 22].

Были также проведены исследования у 192 детей с пищевой аллергией в возрасте от 3 месяцев до 3 лет. В группу контроля вошли 32 ребенка без признаков пищевой аллергии. Определение эозинофильного нейротоксина проводилось в копрофильtrатах. Установлено, что у детей с пищевой аллергией наблюдались более высокие уровни EDN по сравнению с детьми из контрольной группы. При адекватной диетотерапии у детей снижался уровень эозинофильного нейротоксина, что способствовало улучшению клинической картины и снижению воспалительного процесса [6, 10].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

У пациентов с бронхиальной астмой белки эозинофилов оказывают повреждающее действие на клетки дыхательных путей: эозинофильный нейротоксин оказывает влияние на иннервацию мышц бронхиального дерева,

приводя к бронхоспазму. Эозинофилы способны также дисфункции дыхательных путей и ремоделированию тканей [2, 5, 21]. EDN имеет изоэлектронную точку 8,3, что близко к нейтральности, следовательно, возможно точное измерение концентрации не только в кале, но и в крови, так как протеин не прилипает к клеточным мембранам [15, 18].

Исследование уровня EDN в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой показало повышение внутриклеточного уровня EDN. Уровни EDN измерялись у детей с atopической и неатопической астмой, а также у здоровых людей (контрольная группа). Уровни эозинофильного нейротоксина увеличивались только у пациентов с atopической астмой и коррелировали с тяжестью заболевания. Другое исследование было посвящено оценке уровней EDN и эозинофильного катионного белка (ECP) в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой во время острых и бессимптомных периодов. Уровень EDN в сыворотке крови снижался у пациентов без симптомов по сравнению с острыми случаями, а значение уровня ECP уменьшалось только у некоторых пациентов, но увеличивалось у других. При классификации детей с бронхиальной астмой по степени тяжести (легкая, средняя, тяжелая) были обнаружены значительные изменения в уровнях EDN, в то время как ECP и количество эозинофилов в крови значимо не различались [18].

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ СВИСТЯЩИЕ ХРИПЫ

Рецидивирующие свистящие хрипы являются симптомом синдрома бронхиальной обструкции (СБО), который вызывается гиперреактивностью бронхов. Воспаление, сопровождающее СБО, приводит к образованию слизи в дыхательных путях, бронхоспазму, увеличению синтеза иммуноглобулина Е и эозинофилов. Для изучения этого явления был проведен анализ выборки 1074 детей дошкольного возраста с рецидивирующим СБО. Проводился анализ данных о содержании эозинофилов в крови, спектре сенсибилизации и исходах. Исследование показало, что повышенный уровень эозинофилов в крови связан с более высокой вероятностью обострения в течение 12–18 месяцев наблюдения [13].

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ

При эозинофильном эзофагите хроническое воздействие пищевого антигена приводит к выработке хемокинов и протеинов эози-

нофилов. Для анализа использовали кровь и мочу у детей, подвергавшихся эндоскопии с биопсией. Проводилось сравнение абсолютного количества эозинофилов, эозинофильного нейротоксина в плазме (EDN), катионного белка эозинофилов (ECP), главного основного белка-1 (MBP-1), галектина-10 (CLC/GAL-10), эотаксина-2 и эотаксина-3, а в моче определяли остеопонтин (ОПН) и матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9). Были выявлены различия между эозинофильным эзофагитом и контролем (без наличия эозинофильного эзофагита), а также с ответом на лечение. Была оценена возможность прогнозирования развития эозинофильного эзофагита. Из 183 собранных образцов: 56 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом эозинофильного эзофагита и 15 пациентов из контрольной группы без эозинофильного эзофагита с симптомами дисфункции пищевода, 3 эозинофильного эзофагита с симптомами дисфункции пищевода, пациентам взяты парные образцы до и после лечения. Согласно полученным результатам при эозинофильном эзофагите были увеличены биомаркеры плазмы (CLC/GAL-10, ECP, EDN, эотаксин-3, MBP-1) и мочи (ОПН) по сравнению с контрольной группой [9, 23].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Атопический дерматит (АД) представляет собой хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся экзематозными поражениями и интенсивным ощущением зуда [4, 6, 14, 25]. В исследовании участвовали 99 пациентов с atopическим дерматитом: 37 — с тяжелой резистентной степенью, 20 — с тяжелой и 42 — с легкой и средней степенью тяжести [17]. Уровни общего IgE, ECP и EDN в сыворотке крови были значительно выше в группе тяжелого и тяжелого резистентного atopического дерматита по сравнению с группой легкой и умеренной степени тяжести [17]. Обнаружена значимая корреляция между уровнем EDN в сыворотке крови с тяжестью atopического дерматита. Вероятно, эозинофильный нейротоксин может являться предиктором рецидивов тяжелого резистентного atopического дерматита. Уровень EDN в крови может рассматриваться как потенциальный биомаркер для оценки тяжести заболевания.

НЕ-IgE-ОПОСРЕДОВАННАЯ АЛЛЕРГИЯ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА

У детей с не-IgE-опосредованной аллергией к белку коровьего молока наблюдаются

повышение фекального кальпротектина и фекального эозинофильного нейротоксина. Были взяты образцы кала у 30 детей с не-IgE-опосредованной аллергией к белку коровьего молока до лечения и через 1 месяц после соблюдения элиминационной диеты, в группу сравнения вошли здоровые дети. Отмечена тенденция к снижению значений уровня кальпротектина и EDN в кале, чего не наблюдалось у здоровых детей. Хотя эта тенденция не являлась статистически значимой, вероятно, она связана с уменьшением воспалительного процесса после исключения коровьего молока из рациона [23]. EDN можно рассматривать в качестве маркера неэффективности элиминационной диеты при пищевой непереносимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий эозинофильный нейротоксин (EDN) стал многообещающим биомаркером активности эозинофилов. EDN успешно используется в качестве прогностического маркера рецидива свистящего дыхания, тяжести течения бронхиальной астмы. В то же время изучение фекального EDN применяется в диагностике пищевой аллергии, атопического дерматита. По уровню фекального EDN можно судить об эффективности элиминационной диеты. Однако повышение уровня EDN не является специфичным, наблюдается не только при атопии, но и при воспалительных заболеваниях кишечника, активной форме целиакии, глистных инвазиях.

ВЫВОДЫ

Анализ полученных данных подтверждает диагностическую значимость определения эозинофильного нейротоксина у детей при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит, пищевая аллергия и воспалительные заболевания кишечника. Применение эозинофильного нейротоксина в качестве биомаркера развития аллергических заболеваний поможет клиницистам диагностировать, лечить и контролировать эозинофильное воспаление.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Замятина Ю.Е., Листопадова А.П., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Кликунова К.А. Цитокины, эозинофильные белки и субстанция Р у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническим гастритом. В сборнике: Мечниковские чтения — 2022. Материалы 95-й Всероссийской научно-практической студенческой конференции с международным участием. СПб.; 2022:99.
2. Закиров Ф. Р., Шестакова М.Д. Бронхиальная астма и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Механизмы взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2020;2(4):86–97.
3. Корниенко Е.А., Новикова В.П., Калашникова В.А., Калинина Е.Ю., Шаповалова Н.С., Карпеева Ю.С., Замятина Ю.Е., Кузнецова Д.А., Гурина О.П. Методы обследования в детской гастроэнтерологии. В кн.: Руководство по педиатрии. СПб.; 2022:73–140.
4. Косенкова Т.В., Новикова В.П., Гурова М.М. и др. Проблемы пищевой аллергии у детей: механизмы развития, особенности течения, клинические варианты, подходы к лечению, диетотерапия. М.; 2022. DOI: 10.33029/9704-6362-8-ALL-2022-1-480.
5. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е., Невская Е.В., Гурина О.П., Варламова О.Н., Блинов А.Е., Ашкрумова Э.Э., Паршуткина О.Ю., Нажиговых О.Н., Листопадова О.П. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019;4(1):164–171.
6. Мухортых В.А., Ларькова И.А., Ревякина В.А. Эозинофильный нейротоксин в кале как биомаркер аллергического воспаления у детей, страдающих пищевой

- аллергией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(4):187–188.
7. Нестеренко З.В., Моисеенкова Ю.А., Ащепкова О.М., Журавская Е.Э., Трухманов М.С., Саидмурадова Н., Сеитниязова Г., Джумаева Б., Худойкулов Н. Опыт использования биопрепарата в лечении atopического заболевания с дерматореспираторным синдромом. Медицина: теория и практика. 2022;7(2):38–44. DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005.
 8. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. Педиатр. 2019;10(2):69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74.
 9. Новикова В.П. Диагностика аллергических заболеваний ЖКТ в педиатрической практике. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под редакцией Хавкина А.И., Новиковой В.П., Волынец Г.В. М.-СПб.; 2019:6–32.
 10. Новикова В.П., Листопадова А.П., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Уровень эозинофильного нейротоксина у детей с atopией снижается на фоне применения энтеросорбции. Вестник последипломного медицинского образования. 2019;3:14–18.
 11. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Карпеева Ю.С., Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н. К вопросу об эффективности энтеросорбции и механизмах ее влияния при atopических заболеваниях у детей с хроническим гастродуоденитом. Вопросы детской диетологии. 2019;17(1):49–55. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-49-55.
 12. Amcoff K., Cao Y., Zhulina Y., Lampinen M., Halfvarson J., Carlson M. Prognostic significance of faecal eosinophil granule proteins in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2019; 54(10):1237–1244. DOI: 10.1080/00365521.2019.1670251.
 13. Fitzpatrick A.M., Grunwell J.R., Cottrill K.A., Mutic A.D., Mauger D.T. Blood Eosinophils for Prediction of Exacerbation in Preschool Children With Recurrent Wheezing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(5):1485–1493.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.037.
 14. Gomulka K., Wójcik E., Szepietowski J.C. Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin, Platelet-Activating Factor and Vascular Endothelial Growth Factor in Adult Patients with Atopic Dermatitis-A Pilot Study. Biomedicines. 2022;10(12):3109. DOI: 10.3390/biomedicines10123109.
 15. Kim C.K., Callaway Z., Pawankar R. Eosinophil granule proteins as a biomarker in managing asthma and allergies. Asia Pac Allergy. 2023;13(2):66–71. DOI: 10.5415/apallergy.0000000000000104. 12.
 16. Kim C.K., Kang D.Y., Callaway Z., Kim K.S., Kwon E.M., Yamaide F., Nakano T., Suzuki Y., Mashimo Y., Hata A., Okamoto Y., Shimojo N. Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease. Asia Pac Allergy. 2022;12(3):e25. DOI: 10.5415/apallergy.2022.12.e25.
 17. Kim H.S., Kim J.H., Seo Y.M., Chun Y.H., Yoon J.S., Kim H.H., Lee J.S., Kim J.T. Eosinophil-derived neurotoxin as a biomarker for disease severity and relapse in recalcitrant atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017;119(5):441–445. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.022.
 18. Lee Y.J., Fujisawa T., Kim C.K. Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. Allergy Asthma Immunol Res. 2019;11(1):16–28. DOI: 10.4168/aa.2019.11.1.16.
 19. Malinovschi A., Rydell N., Fujisawa T., Borres M.P., Kim C.K. Clinical Potential of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Asthma Management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(3):750–761. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.046.
 20. Roca M., Donat E., Rodriguez Varela A., Carvajal E., Cano F., Armisen A., Ekoff H., Cañada-Martínez A.J., Rydell N., Ribes-Koninckx C. Fecal Calprotectin and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Children with Non-IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy. J Clin Med. 2021;10(8):1595. DOI: 10.3390/jcm10081595.
 21. Tota M., Łacwik J., Laska J., Sędek Ł., Gomulka K. The Role of Eosinophil-Derived Neurotoxin and Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Eosinophilic Asthma. Cells. 2023;12(9):1326. DOI: 10.3390/cells12091326.
 22. Visaggi P., Solinas I., Baiano Svizzera F., Bottari A., Barberio B., Lorenzon G., Ghisa M., Maniero D., Marabotto E., Bellini M., de Bortoli N., Savarino E.V. Non-Invasive and Minimally Invasive Biomarkers for the Management of Eosinophilic Esophagitis beyond Peak Eosinophil Counts: Filling the Gap in Clinical Practice. Diagnostics (Basel). 2023;13(17):2806. DOI: 10.3390/diagnostics13172806.
 23. Wechsler J.B., Ackerman S.J., Chehade M., Amsden K., Riffle M.E., Wang M.Y., Du J., Kleinjan M.L., Alumkal P., Gray E., Kim K.A., Wershil B.K., Kagalwalla A.F. Noninvasive biomarkers identify eosinophilic esophagitis: A prospective longitudinal study in children. Allergy. 2021;76(12):3755–3765. DOI: 10.1111/all.14874.
 24. Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., Drake M.G., Jackson D.J., Wardlaw A.J., Dougan S.K., Berdnikovs S., Schleich F., Matucci A., Chanez P., Prazma C.M., Howarth P., Weller P.F., Merkel P.A. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. Mayo Clin Proc. 2021;96(10):2694–2707. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.025.
 25. Yu L., Li L. Potential biomarkers of atopic dermatitis. Front Med (Lausanne). 2022;9:1028694. DOI: 10.3389/fmed.2022.1028694.

REFERENCES

1. Zamyatina Yu.Ye., Listopadova A.P., Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N., Klikunova K.A. Tsitokiny,

- eozinofil'nyye belki i substantsiya R u detey s atopicheskim dermatitom v sochetanii s khronicheskim gastritom. [Cytokines, eosinophilic proteins and substance P in children with atopic dermatitis in combination with chronic gastritis]. V sbornike: Mechnikovskiye chteniya — 2022. Materialy 95-y Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy studencheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem. Sankt-Peterburg; 2022:99. (in Russian).
2. Zakirov F R., Shestakova M.D. Bronkhial'naya astma i zabolovaniya zheludочно-kishechnogo trakta u detey. [Bronchial asthma and diseases of the gastrointestinal tract in children]. Mekhanizmy vzaimosvyazi. Universitskiy terapevticheskiy vestnik. 2020;2(4):86–97. (in Russian).
 3. Korniyenko Ye.A., Novikova V.P., Kalashnikova V.A., Kalinina Ye.Yu., Shapovalova N.S., Karpeyeva Yu.S., Zamyatina Yu.Ye., Kuznetsova D.A., Gurina O.P. Metody obsledovaniya v detskoy gastroenterologii. [Examination methods in pediatric gastroenterology]. V kn.: Rukovodstvo po pediatrii. Sankt-Peterburg; 2022:73–140. (in Russian).
 4. Kosenkova T.V., Novikova V.P., Gurova M.M. i dr. Problemy pishchevoy allergii u detey: mekhanizmy razvitiya, osobennosti techeniya, klinicheskiye varianty, podkhody k lecheniyu, diyetoterapiya. [Problems of food allergy in children: mechanisms of development, features of the course, clinical options, approaches to treatment, diet therapy]. Moskva; 2022. DOI: 10.33029/9704-6362-8-ALL-2022-1-480. (in Russian).
 5. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.Ye., Nevskaya Ye.V., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A Ye., Ashkrumova E.E., Parshutkina O.Yu., Nazhiganov O.N., Listopadova O.P. Sopostavleniya morfoloicheskikh osobennostey khronicheskogo ezofagita s urovnem tsitokinov i neuropeptidov u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolovaniyami. [Comparison of the morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019;4(1):164–171. (in Russian).
 6. Mukhortykh V.A., Lar'kova I.A., Revyakina V.A. Eozinofil'nyy neyrotoksin v kale kak biomarker allergicheskogo vospaleniya u detey, stradayushchikh pishchevoy allergiyey. [Eosinophilic neurotoxin in feces as a biomarker of allergic inflammation in children with food allergies]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021;66(4):187–188. (in Russian).
 7. Nesterenko Z.V., Moiseyenkova Yu.A., Ashchepkova O.M., Zhuravskaya Ye.E., Trukhmanov M.S., Saidmuradova N., Seitniyazova G., Dzhumayeva B., Khudoykulov N. Opyt ispol'zovaniya biopreparata v lechenii atopicheskogo zabolovaniya s dermatorespiratornym sindromom. [Experience in using a biological product in the treatment of atopic disease with dermatorespiratory syndrome]. Meditsina: teoriya i praktika. 2022;7(2):38–44. DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005. (in Russian).
 8. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovanny pishchevymi belkami, v praktike pediatri. [Enterocolitic syndrome induced by food proteins in pediatric practice]. Pediatr. 2019;10(2):69–74. DOI: 10.17816/PED10269-74. (in Russian).
 9. Novikova V.P. Diagnostika allergicheskikh zabolovaniy ZHKT v pediatricheskoy praktike. [Diagnosis of allergic diseases of the gastrointestinal tract in pediatric practice]. V sbornike: Izbrannyye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov “Detskaya gastroenterologiya 2019”. Pod redaktsiyey Khavkina A.I., Novikovoy V.P., Volynets G.V. Moskva-Sankt-Peterburg; 2019:6–32. (in Russian).
 10. Novikova V.P., Listopadova A.P., Gurina O.P., Blinov A Ye., Varlamova O.N. Uroven' eozinofil'nogo neyrotoksina u detey s atopiyey snizhayetsya na fone primeneniya enterosorbtsii. [The level of eosinophilic neurotoxin in children with atopy decreases with the use of enterosorption]. Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya. 2019;3:14–18. (in Russian).
 11. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina Yu.Ye., Karpeyeva Yu.S., Gurina O.P., Blinov A.Ye., Varlamova O.N. K voprosu ob effektivnosti enterosorbtsii i mekhanizmkh yeye vliyaniya pri atopicheskikh zabolovaniyakh u detey s khronicheskim gastroduodenitom. [On the issue of the effectiveness of enterosorption and the mechanisms of its influence in atopic diseases in children with chronic gastro-duodenitis]. Voprosy detskoy diyetologii. 2019;17(1):49–55. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-49-55. (in Russian).
 12. Amcoff K., Cao Y., Zhulina Y., Lampinen M., Halfvarson J., Carlson M. Prognostic significance of faecal eosinophil granule proteins in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2019; 54(10):1237–1244. DOI: 10.1080/00365521.2019.1670251.
 13. Fitzpatrick A.M., Grunwell J.R., Cottrill K.A., Mutic A.D., Mauger D.T. Blood Eosinophils for Prediction of Exacerbation in Preschool Children With Recurrent Wheezing. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023;11(5):1485–1493.e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.037.
 14. Gomułka K., Wójcik E., Szepletowski J.C. Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin, Platelet-Activating Factor and Vascular Endothelial Growth Factor in Adult Patients with Atopic Dermatitis-A Pilot Study. Biomedicines. 2022;10(12):3109. DOI: 10.3390/biomedicines10123109.
 15. Kim C.K., Callaway Z., Pawankar R. Eosinophil granule proteins as a biomarker in managing asthma and allergies. Asia Pac Allergy. 2023;13(2):66–71. DOI: 10.5415/apallergy.000000000000104. 12.
 16. Kim C.K., Kang D.Y., Callaway Z., Kim K.S., Kwon E.M., Yamaide F., Nakano T., Suzuki Y., Mashimo Y., Hata A., Okamoto Y., Shimojo N. Increase in eosinophil-derived neurotoxin level in school children with allergic disease. Asia Pac Allergy. 2022;12(3):e25. DOI: 10.5415/apallergy.2022.12.e25.
 17. Kim H.S., Kim J.H., Seo Y.M., Chun Y.H., Yoon J.S., Kim H.H., Lee J.S., Kim J.T. Eosinophil-derived neuro-

- toxin as a biomarker for disease severity and relapse in recalcitrant atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(5):441–445. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.022.
18. Lee Y.J., Fujisawa T., Kim C.K. Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):16–28. DOI: 10.4168/aair.2019.11.1.16.
19. Malinovschi A., Rydell N., Fujisawa T., Borres M.P., Kim C.K. Clinical Potential of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(3):750–761. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.11.046.
20. Roca M., Donat E., Rodriguez Varela A., Carvajal E., Cano F., Armisen A., Ekoff H., Cañada-Martínez A.J., Rydell N., Ribes-Koninckx C. Fecal Calprotectin and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Children with Non-IgE-Mediated Cow's Milk Protein Allergy. *J Clin Med.* 2021;10(8):1595. DOI: 10.3390/jcm10081595.
21. Tota M., Łacwik J., Laska J., Sędek Ł., Gomułka K. The Role of Eosinophil-Derived Neurotoxin and Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Eosinophilic Asthma. *Cells.* 2023;12(9):1326. DOI: 10.3390/cells12091326.
22. Visaggi P., Solinas I., Baiano Svizzero F., Bottari A., Barbério B., Lorenzon G., Ghisa M., Maniero D., Marabotto E., Bellini M., de Bortoli N., Savarino E.V. Non-Invasive and Minimally Invasive Biomarkers for the Management of Eosinophilic Esophagitis beyond Peak Eosinophil Counts: Filling the Gap in Clinical Practice. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(17):2806. DOI: 10.3390/diagnostics13172806.
23. Wechsler J.B., Ackerman S.J., Chehade M., Amsden K., Riffle M.E., Wang M.Y., Du J., Kleinjan M.L., Alumkal P., Gray E., Kim K.A., Wershil B.K., Kagalwalla A.F. Noninvasive biomarkers identify eosinophilic esophagitis: A prospective longitudinal study in children. *Allergy.* 2021;76(12):3755–3765. DOI: 10.1111/all.14874.
24. Wechsler M.E., Munitz A., Ackerman S.J., Drake M.G., Jackson D.J., Wardlaw A.J., Dougan S.K., Berdnikovs S., Schleich F., Matucci A., Chanez P., Prazma C.M., Howarth P., Weller P.F., Merkel P.A. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(10):2694–2707. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.04.025.
25. Yu L., Li L. Potential biomarkers of atopic dermatitis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:1028694. DOI: 10.3389/fmed.2022.1028694.