

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.09.3-18>

Распространенность вариантов гена филаггрина с потерей функций в различных странах и влияние их носительства на течение атопического дерматита

Козлова И.В., Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России
107076, г. Москва, Россия, ул. Короленко, д. 3 стр. 6

Атопический дерматит – хроническое воспалительное мультифакториальное заболевание кожи, ведущую роль в развитии которого играют нарушения функций защитного барьера кожи и дисбаланс иммунной системы. Известно, что наличие вариантов с потерей функций в гене филаггрина, приводящих к образованию преждевременных стоп-кодонов и трансляции усеченной формы белка, является одним из основных факторов риска развития атопического дерматита. В обзоре литературы описано значение белка филаггрина в формировании эпидермального барьера и развитии иммунных реакций в коже. Представлены данные о частоте встречаемости вариантов филаггрина в популяции и у больных атопическим дерматитом в различных странах. Наиболее частые варианты с потерей функций у пациентов с атопическим дерматитом из Европы c.2282_2285del, c.1501C>T, c.9740C>A и c.7339C>T редко встречаются в азиатских странах, для которых характерны варианты c.3321del, c.5101C>T, c.7661C>G, c.8666_7CC>GA и c.9887C>A. На основании анализа результатов исследований случай-контроль, проведенных среди больных атопическим дерматитом из России, показано, что единственным вариантом, ассоциированным с заболеванием, является делеция c.2282_2285del, встречающаяся у 11,8–26,6% больных. Охарактеризовано влияние вариантов гена филаггрина на развитие и течение атопического дерматита – возраст начала и тяжесть течения болезни, особенности клинической картины, развитие сопутствующих аллергических и инфекционных заболеваний, влияние на эффективность терапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, защитный барьер кожи, филаггрин, варианты с потерей функций.

Для цитирования: Козлова И.В., Чикин В.В., Карамова А.Э., Кубанов А.А. Распространенность вариантов гена филаггрина с потерей функций в различных странах и влияние их носительства на течение атопического дерматита. *Медицинская генетика* 2023; 22(9): 3-18.

Автор для корреспонденции: Козлова Ирина Вячеславовна; **e-mail:** ikozlova_work@inbox.ru

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.09.2023

Prevalence of the filaggrin gene loss-of-function variants in different countries and the effect of their carriage on the course of atopic dermatitis

Kozlova I.B., Chikin V.B., Karamova A.E., Kubanov A.A.

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Ministry of Health of Russian Federation
3, bld.6 Korolenko st., Moscow, 107076, Russian Federation

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory multifactorial skin disease, the leading role in the development of which is played by dysfunctions of the skin protective barrier and imbalance of the immune system. It is known that the presence of loss-of-function variants in the filaggrin gene, leading to the formation of premature stop codons and translation of a truncated form of the protein, is one of the main risk factors for the development of atopic dermatitis. The literature review describes the importance of filaggrin protein in the formation of the epidermal barrier and the development of immune responses in the skin. Data on the frequency of filaggrin variants in the population and in patients with atopic dermatitis in different countries are presented. The most frequent loss-of-function variants among atopic dermatitis patients from Europe - c.2282_2285del, c.1501C>T, c.9740C>A and c.7339C>T - are rarely found in Asian countries, which are characterized by variants c.3321del, c.5101C>T, c.7661C>G, c.8666_7CC>GA and c.9887C>A. Based on the analysis of the results of case-control studies conducted among atopic dermatitis patients from Russia, it was shown that the only variant associated with the disease is the c.2282_2285del deletion, occurring in 11.8-26.6% of patients. The influence of filaggrin gene variants on the development and course of atopic dermatitis was characterized: age of onset and severity of the disease course, clinical features, development of concomitant allergic and infectious diseases, influence on the effectiveness of therapy.

Keywords: atopic dermatitis, skin barrier, filaggrin, loss-of-function mutations.

For citation: Kozlova I.B., Chikin V.B., Karamova A.E., Kubanov A.A. Prevalence of the filaggrin gene loss-of-function variants in different countries and the effect of their carriage on the course of atopic dermatitis. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2023; 22(9): 3-18. (In Russian).

Corresponding author: Kozlova I.B.; **e-mail:** ikozlova_work@inbox.ru

Funding. The study was carried out without sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 03.09.2023

Введение

Атопический дерматит (АтД, атопическая экзема) – хроническое воспалительное мультифакториальное заболевание кожи, распространенность которого составляет 15–30% среди детей и 2–10% среди взрослых [1]. Ведущую роль в патогенезе АтД играют нарушения функций защитного барьера кожи и дисбаланс иммунной системы [2]. Течение и тяжесть АтД у пациентов различаются. Заболевание чаще всего начинается в возрасте от 3 до 6 месяцев, при этом примерно у 60% детей с АтД симптомы проявляются в первые 12 месяцев жизни [3]. Со временем тяжесть поражения кожи ребенка может уменьшиться вплоть до наступления полной ремиссии. Однако возможно возникновение либо персистирование болезни во взрослом возрасте [4]. Результаты исследований уровня иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови больных АтД позволили выделить экзогенный и эндогенный подтипы заболевания (табл. 1). Около 80% случаев АтД приходится на долю экзогенного подтипа, для которого характерны Th2-путь развития воспаления, носительство вариантов в генах защитного барьера кожи и высокий уровень IgE в сыворотке крови [5-6].

Наследуемость при АтД составляет 75–80%, что является высоким значением для мультифакториального заболевания. Уровень конкордантности у однояйцевых близнецов выше по сравнению с разнояйцевыми (72–86% и 21–23%, соответственно), что указывает на важную роль генетических факторов в развитии АтД [7-8]. К настоящему времени варианты, ассоциированные с развитием АтД, обнаружены в различных генах, отвечающих за формирование защитного кожного барьера и развитие иммунных реакций. Иссле-

дования, проведенные за рубежом, показали наиболее значимую ассоциацию АтД с вариантами с потерей функций гена филаггрина (*FLG*) [9-10].

В то же время имеющиеся данные демонстрируют значительную вариабельность распространенности вариантов с потерей функций гена *FLG*, ассоциированных с АтД, в различных странах [9]. Показано также, что носительство вариантов *FLG* может влиять на характер течения АтД [11]. Полученные за рубежом данные предполагают, что информацию о наличии вариантов гена *FLG* у пациентов с АтД можно использовать для прогнозирования течения заболевания [12-13].

Данные по России по частоте встречаемости вариантов гена *FLG* с потерей функций и их влиянию на течение АтД не систематизированы. В связи с этим цель литературного обзора – оценить на основании данных литературы распространенность вариантов гена *FLG* с потерей функций у больных АтД в различных регионах Российской Федерации и охарактеризовать их влияние на течение заболевания в сопоставлении с зарубежными данными. Поиск литературы проводили в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLIBRARY по следующим ключевым словам: «атопический дерматит», «атопическая экзема», «atopic dermatitis», «atopic eczema», «филаггрин», «filaggrin», «FLG», «варианты с потерей функций», «нулевые мутации», «loss-of-function mutations», «null mutations».

Строение и функции филаггрина

Филаггрин – ключевой структурный белок рогового слоя эпидермиса, участвующий в поддержании го-

Таблица 1. Экзогенный и эндогенный подтипы атопического дерматита

Table 1. Extrinsic and intrinsic subtypes of atopic dermatitis

Экзогенный (extrinsic)	Эндогенный (intrinsic)
Повышенный уровень IgE в сыворотке крови пациентов	Нормальный уровень IgE в сыворотке крови пациентов
Около 80% всех случаев АтД	Около 20% всех случаев АтД
Th-2 путь развития воспаления	Th1- и Th-17-пути развития воспаления
Пищевая аллергия	Преобладает у женщин (70–80% случаев)
Нарушения функций защитного барьера кожи	Нет нарушений функций защитного барьера кожи
Трансэпидермальная потеря воды	Нормальная увлажненность кожи
Варианты в генах защитного барьера кожи и иммунной системы	Недостаток супрабина в коже

меостаза эпидермального барьера. Филаггрин синтезируется кератиноцитами зернистого слоя эпидермиса в виде белка-предшественника профилаггина, инактивированного, нерастворимого полипептида массой более 400 кДа, который экспрессируется на поздних стадиях эпидермальной дифференцировки и находится в кератогиалиновых гранулах [14].

Профилаггрин кодируется геном филаггина (*FLG*), который расположен на длинном плече хромосомы 1 (1q21.3), входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса [15]. Ген *FLG* состоит из трех экзонов и двух интронов. Первый экзон – не кодирующий. Второй экзон содержит кодон инициации трансляции. Третий экзон является одним из самых крупных в человеческом геноме (>12 т.п.н.), кодирует большую часть полипептида профилаггина и состоит из 10, 11 или 12 tandemных повторов в зависимости от дублирования 8 и/или 10 повторов [16]. В процессе посттрансляционных модификаций профилаггрин дефосфорилируется и расщепляется под действием протеаз на 10, 11 или 12 мономеров филаггина. Размер каждого мономера идентичен: 324 аминокислоты [17].

Филаггрин вносит вклад в механическую прочность цитоскелета за счет связывания кератиновых филаментов. При дегидратации внешних слоев эпидермиса филаггрин дезаминируется и расщепляется протеазами с образованием гигроскопичных аминокислот и компонентов натурального увлажняющего фактора (НУФ), который важен для поддержания pH кожи, увлажнения, защиты от ультрафиолета, а также для целостности эпидермального барьера [17].

Снижение концентрации профилаггина в зернистом слое эпидермиса приводит к образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, снижению концентрации гигроскопичных компонентов НУФ, трансэпидермальной потере воды и чрезмерному шелушению кожи. Показано, что это происходит из-за вариантов с потерей функций в гене *FLG*, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию усеченной формы белка. Дефицит филаггина в эпидермисе ассоциирован с недостаточностью функции защитного барьера кожи, повышенным проникновением аллергенов через кожу [15, 18].

Распространенность вариантов гена филаггина в различных популяциях

На данный момент идентифицировано более 500 вариантов с потерей функций в гене *FLG* (loss-

of-function, LoF), аннотированных в gnomAD v2.1.1 (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), международной базе данных секвенирования экзонов и геномов. В общей популяции чаще всего встречались варианты с.2282_2285del, с.1501C>T, с.7339C>T с аллельными частотами 0,01314, 0,00939 и 0,00288 соответственно. Все три варианта встречались преимущественно в странах Северной Европы. База данных RUSeq (<http://ruseq.ru/#/>), включающая результаты секвенирования экзонов жителей России, содержит информацию о 37 вариантах гена *FLG* с потерей функций. Самыми распространенными вариантами в российской популяции являются с.2282_2285del, с.7339C>T, с.1501C>T с аллельными частотами 0,01898, 0,00533 и 0,00237 соответственно. Данные варианты обнаружены преимущественно у жителей европейской части России. Результаты по аллельным частотам встречаемости трех наиболее распространенных вариантов в общих популяциях, приведенные в gnomAD и RUSeq, сопоставимы для Европы и России.

Варианты с потерей функций являются наиболее значимыми и регулярно воспроизводимыми факторами риска развития АТД. Исследование в Дании показало, что распространенность АТД отличалась у носителей гена *FLG* дикого типа и носителей гетерозиготных вариантов, составляя 8,2% и 18,8% соответственно, и достигая 70,0% у носителей гомозиготных и компаунд-гетерозиготных вариантов с потерей функций *FLG* [19]. Спектр вариантов нуклеотидной последовательности гена *FLG* имеет популяционные и расовые отличия (табл. 2). В азиатских популяциях (китайцы, корейцы, японцы) распространены следующие варианты: с.3321del, с.12064A>T, с.8117C>G, с.8666_7CC>GA и с.3905C>A [16-19]. В европейских популяциях преобладают другие варианты гена *FLG*. Наиболее частым оказался вариант g.152301540G>A, обнаруженный у 14,6% населения Ирландии [20] и у 17,7% русских из Новосибирска [21]. Данный вариант находится в 3'-нетранслируемом регионе гена *FLG* и ассоциирован с наличием 12 tandemных повторов. Среди вариантов с потерей функций, приводящих к образованию преждевременного стоп-кодона, в европейской популяции преобладали варианты с.2282_2285del, с.1501C>T, с.7339C>T. Согласно результатам исследований, представленным в табл. 2, данные по наиболее часто встречающимся вариантам гена *FLG* в европейских популяциях и в России сопоставимы с результатами баз данных gnomAD и RUSeq.

Таблица 2. Распространенность вариантов гена филаггрина в различных популяциях

Table 2. Prevalence of filaggrin gene variants in different populations

Вариант	Страна	Частота встречаемости	Первый автор, ссылка
Азиатские популяции			
c.3321del (p.Gly1109fs)	Сингапур	1,14%	Chen [22]
	Китай (Шаньси)	0,50%	Chen [22]
	Япония	0,37%	Li [23]
c.12064A>T (p.Lys4022*)	Китай (Шаньси)	1,33%	Chen [22]
	Южная Корея	0,78%	Li [23]
c.8117C>G (p.Ser2706*)	Сингапур	0,80%	Chen [22]
c.8666_7CC>GA (p.Ser2889*)	Япония	0,75%	Li [23]
c.3905C>A (p.Ser1302*)	Китай (Шаньси)	0,45%	Chen [22]
Европейские популяции и Россия			
g.152301540G>A	Россия (Новосибирск)	17,70%	Komova [21]
	Ирландия	14,60%	Brown [20]
c.2282_2285del (p.Ser761fs)	Польша	3,79%	Ponińska [24]
	Россия (Новосибирск)	2,73%	Komova [21]
	Хорватия	2,40%	Sabolić Pipinić [25]
	Ирландия	0,50% ÷ 1,30%	Brown [20]
	Шотландия	1,20%	Smith [26]
	европейцы из Северной Америки	1,10%	Smith [26]
c.1501C>T (p.Arg501*)	Ирландия	1,30% ÷ 4,10%	Smith [26]
	Германия	1,80% ÷ 2,40%	Sandilands [27]
	европейцы из Северной Америки	2,40%	Smith [26]
	Россия (Новосибирск)	2,22%	Komova [21]
	Хорватия	2,20%	Sabolić Pipinić [25]
	Шотландия	2,10%	Smith [26]
	Польша	1,00%	Ponińska [24]
c.7339C>T (p.Arg2447*)	Россия (Новосибирск)	0,33%	Komova [21]
	Ирландия	0,13%	Brown [20]
	Хорватия	Не обнаружено	Sabolić Pipinić [25]
c.9740C>A (p.Ser3247*)	Германия	1,10%	Sandilands [27]
	Россия (Новосибирск)	Не обнаружено	Komova [21]
	Хорватия	Не обнаружено	Sabolić Pipinić [25]
c.3702del (p.Ser1235fs)	Ирландия	0,01%	Brown [20]
	Шотландия	Не обнаружено	Smith [26]
	Германия	Не обнаружено	Sandilands [27]
	Россия (Новосибирск)	Не обнаружено	Komova [21]

Распространенность вариантов гена филаггрина среди больных АтД

Впервые ассоциация между вариантами в гене *FLG* и развитием АтД была описана в 2006 г. [28], что впоследствии было подтверждено другими исследователями [21, 29-31]. Показано, что встречаемость вариантов гена *FLG* различается в зависимости от этнического и географического происхождения больных АтД. Варианты с потерей функций в гене *FLG* обнаружены у 50% европейских и 27% азиатских пациентов с АтД, в то время как у афроамериканцев они встречались в 6 раз реже, чем у американцев европейского происхождения (5,8% и 27,5%), даже с тяжелым АтД. Большое количество вариантов в гене *FLG* у европейцев может быть объяснено генетическим давлением, поскольку дефицит профилаггрина (и, следовательно, снижение функций защитного барьера кожи) может повышать иммунитет к инфекциям и играть роль в увеличении биосинтеза витамина D, что актуально для северных широт [31-33].

Европа. У европейских больных АтД наиболее часто выявлялись варианты с потерей функций с.2282_2285del, с.1501C>T, с.9740C>A и с.7339C>T. Два преобладающих варианта (с.2282_2285del и с.1501C>T) составляют примерно 80% всех случаев у пациентов северной Европы [16, 34]. Отмечены различия частоты встречаемости вариантов с потерей функций *FLG* в различных европейских странах. В североевропейских странах распространенность вариантов *FLG* у больных АтД составляет от 25% до 50%, в то время как в южноевропейских странах варианты *FLG* у больных АтД встречаются редко или даже отсутствуют, и их частота колеблется от 0,5% до 4% [35]. В исследованиях случай-контроль чаще всего проводился поиск двух основных вариантов с.2282_2285del и с.1501C>T, в то время как варианты с.9740C>A и с.7339C>T изучались реже. Частоты встречаемости вариантов гена *FLG* в различных странах представлены в табл. 3. Практически все варианты присутствовали в гетерозиготном состоянии, также встречались компаунд-гетерозиготы. Однако среди хорватских пациентов обнаружены гомозиготы [36]. Выявленные различия распространенности одних и тех же вариантов в разных странах Европы могут быть объяснены как размерами выборок, так и методологией определения.

Азия. Иной спектр вариантов гена *FLG* ассоциирован с развитием АтД у пациентов азиатского происхождения. Варианты с.2282_2285del, с.1501C>T,

с.7339C>T и с.9740C>A в гене филаггрина, распространенные в Европе, в Азии встречаются редко. Для азиатских пациентов с АтД характерны другие варианты (табл. 3). Для Восточной Азии характерной является ассоциация АтД с делецией с.3321del. Варианты с.7661C>G, с.8666_7CC>GA, с.9887C>A и с.5101C>T специфичны для Японии [9, 37]. Следует отметить, что полиморфизмы *FLG* у корейских пациентов с АтД встречаются реже, чем в других странах Восточной Азии. Кроме того, анализ вариантов гена *FLG* в Восточной Азии показал географическое распределение, согласующееся с историей человеческих миграций [9, 38].

Ближний Восток. В Турции делеция с.2282_2285del была обнаружена в гетерозиготном состоянии лишь у 0,9% пациентов с АтД и пищевой аллергией [39]. В Иране не обнаружили известных среди европейцев или азиатов вариантов с потерей функций гена филаггрина, включая с.2282_2285del, с.1501C>T или с.12064A>T. Тем не менее, у всех пациентов присутствовали один или несколько из 43 ранее установленных вариантов *FLG*, ведущих к замене аминокислотного остатка. Также обнаружены два новых варианта – p.Ser417Ser и p.Asp1921Asn, первый из которых синонимичный, а второй несинонимичный и может влиять на стабильность белка филаггрина [40].

Африканская и афроамериканская популяции. Среди африканского и афроамериканского населения самые высокие в мире показатели заболеваемости АтД, которые достигают 18,9% у танзанийцев и 19,3% у афроамериканцев, соответственно. Для пациентов с АтД африканского происхождения характерно более тяжелое течение заболевания и большее число госпитализаций [41]. Однако варианты с потерей функций в гене *FLG* у афроамериканцев встречаются редко, по сравнению с европейцами и азиатами, и наиболее распространенные варианты у них также отличаются [42]. У афроамериканских пациентов из Пенсильвании, США методом NGS были обнаружены 3 ранее не идентифицированных варианта с потерей функций в гене *FLG*: с.1708C>T, с.10225C>T и с.11120C>A. Каждый из вариантов встретился один раз, пациенты – гетерозиготные носители. Предполагается, что наличие вариантов с потерей функций филаггрина не играет ключевой роли в развитии АтД у афроамериканцев [30]. Это подтверждается результатами обследования пациентов с АтД в Эфиопии, где несинонимичные варианты в гене *FLG* были обнаружены у каждого пациента, однако вариантов с потерей функций обнаружено не было [43].

Латинская Америка. В Чили вариант с.1501C>T был обнаружен у 3,3% пациентов с АтД, а делеция

c.2282_2285del – у 2,9%, что сопоставимо с распространенностью этих вариантов в Европе. Все пациенты были гетерозиготными носителями [44].

Российская Федерация. В России частота встречаемости вариантов гена *FLG* у больных АтД изучалась лишь в трех регионах – в Западной Сибири (Новосибирск), в Республике Башкортостан и в Центральном федеральном округе (Белгородской и Курской областях). Результаты исследований распространенности вариантов с потерей функций в российских исследованиях были схожи (табл. 3). Самым распространенным вариантом, для которого была выявлена ассоциация с развитием АтД, оказалась делеция c.2282_2285del. В Новосибирске в трех различных исследованиях ее частота у больных АтД значительно превышала частоту в контрольной группе и составляла 12,8% (ОШ 3,7; $p < 0,05$), 12,1% (ОШ 8,13; $p < 0,05$) и 11,8% (ОШ 7,88; $p < 0,05$), соответственно [21, 45-46]. Еще более высокой была частота делеции c.2282_2285del у новосибирских пациентов с АтД с сухой кожей, составившая 26,6% [47], что делает этот вариант самым распространенным как на территории России, так и в Европе. Это может объясняться включением в исследование пациентов с АтД с ксерозом, однако для АтД сухость кожи является характерным проявлением. В Белгороде и Курске носительство гаплотипов, включавших вариант c.2282_2285del, уменьшало риск развития АтД у пациентов [48]. Также в Белгороде и Курске у пациентов с АтД обнаружены четыре варианта с потерей функций (g.152328340, g.152468433, g.152481778 и g.153016844), которые не встречались в других странах или регионах России [49]. Установлено, что аллель А g.152328340 и аллель С g.152468433 ассоциированы с высоким риском развития АтД (ОШ 1,75; $p = 0,002$ и ОШ 1,45; $p = 0,011$) [50]. Кроме того, установлено, что вариант g.152301540G>A в гене филагрина присутствует у 14,7% новосибирских больных АтД [21]. В России не было выявлено ассоциации развития АтД с другими изучавшимися вариантами гена *FLG* – c.1501C>T, c.7339C>T, c.9740C>A, c.3702del, g.152301540G>A, ассоциированными с АтД в странах Европы.

Имеющиеся различия в результатах российских и зарубежных исследований не позволяют в полной мере экстраполировать данные, полученные при обследовании больных АтД за рубежом, на российских больных АтД. Могут существовать варианты гена *FLG*, характерные для определенных популяций. Например, в Финляндии специфичными для популяции названы варианты S1020X и V603M [13]. Спектр вариантов гена *FLG* больных АтД в России может отличаться как вну-

три страны, так и от зарубежных стран. С учетом того, что в России крупные исследования с использованием полногеномного секвенирования, нацеленные на определение спектра вариантов гена филагрина при АтД, не проводились, это указывает на необходимость проведения таких исследований.

Влияние носительства вариантов с потерей функций в гене *FLG* на течение АтД

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что варианты с потерей функций *FLG* не только ассоциируются с развитием АтД, но и влияют на его течение. Носительство вариантов с потерей функций *FLG* ассоциируется с началом АтД в более раннем возрасте. Flohr с соавт. обнаружили, что носительство вариантов c.1501C>T, c.2282_2285del, c.7339C>T и c.9740C>A ассоциировано с началом АтД в возрасте до 3 месяцев (ОШ 4,26; $p = 0,014$) [56]. По данным Luukkonen с соавт. носительство вариантов c.1501C>T, c.2282_2285del и c.7339C>T ассоциировалось с ранним началом АтД в возрасте до 2 лет (ОШ 4,15; $p = 1,82 \cdot 10^{-10}$) [13]. Ассоциация вариантов *FLG* с потерей функций с более ранним началом АтД была также выявлена в Великобритании, Нидерландах, Италии и США [57-59]. Иные результаты получили в России Левашева с соавт., которые обнаружили, что у носителей делеции c.2282_2285del заболевание в возрасте до 1 года начиналось реже, чем у детей без этого варианта ($p = 0,0004$). Однако начиная со второго года жизни АтД наблюдался чаще у детей, имеющих делецию c.2282_2285del ($p < 0,05$) [60].

Обнаружено, что наличие вариантов *FLG* предрасполагает к развитию персистирующего АтД, который, начавшись в младенчестве или раннем детстве, продолжается во взрослом возрасте [62-63]. Этим данным соответствуют результаты Henderson с соавт., обнаруживших уменьшение вероятности развития ремиссии АтД у носителей вариантов *FLG* с потерей функций (ОШ 0,67; $p = 5 \cdot 10^{-8}$) [64]. Установлено, что у гомозигот и гетерозигот по вариантам гена *FLG* с потерей функций с меньшей вероятностью сообщалось о периодах полной ремиссии (ОШ 0,20) и с большей вероятностью – о частом применении кортикостероидов (ОШ 3,18) [65].

Предполагается, что варианты с потерей функций гена *FLG* являются фактором риска только для АтД с манифестацией в раннем возрасте [66-67]. При этом было отмечено, что у носителей вариантов *FLG* тяжесть

Таблица 3. Варианты в гене *FLG* у пациентов с АтД и в контрольных группахTable 3. Mutations in the *FLG* gene in patients with AD and in control groups

Вариант	Страна	Частота встречаемости		Размер выборки		Первый автор, ссылка
		Пациенты	Контрольная группа	Пациенты	Контрольная группа	
с.1501С>Т (p.Arg501*)	Нидерланды	21/202 (10,4%)	-	202	-	van Leersum [51]
	Испания	11/111 (9,9%)	1/103 (0,97%)	111	103	González-Tarancón [33]
	Бангладеш	4/53 (7,5%)	-	53	-	Pigors [52]
	Италия	16/238 (6,7%)	-	238	-	Astolfi [53]
	Чили	9/275 (3,3%)	-	275	-	Cárdenas [44]
	Россия (Новосибирск)	11/470 (2,3%)	5/470 (1,1%)	470	470	Максимова [45]
	Финляндия	8/445 (1,8%)	2/1243 (0,16%)	445	1243	Luukkonen [13]
	Россия (Уфа, русские)	3/177 (1,7%)	4/152 (2,6%)	177	152	Gimalova [54]
	Россия (Уфа, татары)	2/117 (1,7%)	Не обнаружено	117	109	Gimalova [54]
	Хорватия	1/91 (1,1%)	Не обнаружено	91	47	JuracicToncic [36]
	Россия (Новосибирск)	1,1%	1,1%	140	460	Komova [21]
	Россия (Новосибирск)	1/190 (0,5%)	2/180 (1,1%)	190	180	Макарова [46]
	Румыния	Не обнаружено		48	48	Chiriac [55]
	Япония	Не обнаружено		55	-	Ota [37]
	Турция	Не обнаружено		273	128	Vardar Acar [39]
Иран	Не обнаружено		30	60	Hassani [40]	
с.2282_2285del (p.Ser761fs)	Россия (Новосибирск)	29/109 (26,6%)	-	109	-	Макеевко [47]
	Нидерланды	39/202 (19,3%)	-	202	-	van Leersum [51]
	Россия (Уфа, татары)	23/123 (18,7%)	1/109 (0,9%)	123	109	Gimalova [54]
	Бангладеш	9/53 (17,0%)	-	53	-	Pigors [52]
	Россия (Новосибирск)	60/470 (12,8%)	18/470 (3,8%)	470	470	Максимова [45]
	Россия (Новосибирск)	23/190 (12,1%)	3/180 (1,7%)	190	180	Макарова [46]
	Россия (Уфа, русские)	21/174 (12,1%)	2/150 (1,3%)	174	150	Gimalova [54]
	Россия (Новосибирск)	11,8%	1,7%	140	460	Komova [21]
	Финляндия	30/445 (6,7%)	33/1243 (2,7%)	445	1243	Luukkonen [13]
	Италия	15/238 (6,3%)	-	238	-	Astolfi [53]
	Хорватия	3/91 (3,2%)	Не обнаружено	91	47	JuracicToncic [36]
	Чили	8/275 (2,9%)	-	275	-	Cárdenas [44]
	Испания	2/111 (1,8%)	1/103 (0,97%)	111	103	González-Tarancón [33]
	Турция	3/273 (0,9%)	1/128 (0,8%)	273	128	Vardar Acar [39]
	Румыния	Не обнаружено		48	48	Chiriac [55]
Иран	Не обнаружено		30	60	Hassani [40]	
с.7339С>Т (p.Arg2447*)	Россия (Уфа, татары)	4/114 (3,5%)	2/75 (2,7%)	114	75	Gimalova [54]
	Финляндия	12/445 (2,7%)	11/1243 (0,88%)	445	1243	Luukkonen [13]
	Испания	3/111 (2,7%)	Не обнаружено	111	103	González-Tarancón [33]
	Нидерланды	5/202 (2,5%)	-	202	-	van Leersum [51]
	Бангладеш	1/53 (1,9%)	-	53	-	Pigors [52]
	Россия (Новосибирск)	2/109 (1,8%)	-	109	-	Макеевко [47]
	Россия (Новосибирск)	1/190 (0,5%)	Не обнаружено	190	180	Макарова [46]
	Россия (Новосибирск)	Не обнаружено	0,36%	140	460	Komova [21]
	Россия (Уфа, русские)	Не обнаружено		177	152	Gimalova [54]
	Румыния	Не обнаружено		48	48	Chiriac [55]
	Турция	Не обнаружено		273	128	Vardar Acar [39]

Продолжение табл. 3 см. на стр. 10.

Вариант	Страна	Частота встречаемости		Размер выборки		Первый автор, ссылка
		Пациенты	Контрольная группа	Пациенты	Контрольная группа	
c.9740C>A (p.Ser3247*)	Россия (Новосибирск)	2/190 (1,1%)	Не обнаружено	190	180	Макарова [46]
	Нидерланды	2/202 (0,99%)	-	202	-	van Leersum [51]
	Финляндия	2/445 (0,45%)	2/1243 (0,16%)	445	1243	Luukkonen [13]
	Россия (Новосибирск)	Не обнаружено	0,70%	140	460	Komova [21]
	Румыния	Не обнаружено		48	48	Chiriac [55]
	Турция	Не обнаружено		273	128	Vardar Acar [39]
c.12064A>T (p.Lys4022*)	Южная Корея	8/76 (10,5%)	-	76	-	Teye [38]
	Иран	Не обнаружено		30	60	Hassani [40]
c.7031C>G (p.S2344*)	Бангладеш	12/53 (22,6%)	-	53	-	Pigors [52]
c.3191G>A (p.W1064*)	Бангладеш	8/53 (15,1%)	-	53	-	Pigors [52]
c.1714C>T (p.Arg572*)	Бангладеш	5/53 (9,4%)	-	53	-	Pigors [52]
c.7837A>T (p.Arg2613*)	Бангладеш	4/53 (7,5%)	-	53	-	Pigors [52]
c.3321del (p.Gly1109fs)	Южная Корея	4/76 (5,3%)	-	76	-	Teye [38]
c.8666_7CC>GA (p.Ser2889*)	Япония	3/55 (5,5%)	-	55	-	Ota [37]
	Южная Корея	3/76 (3,9%)	-	76	-	Teye [38]
c.5101C>T (p.Gln1701*)	Япония	1/55 (1,8%)	-	55	-	Ota [37]
c.7661C>G (p.Ser2554*)	Япония	1/55 (1,8%)	-	55	-	Ota [37]
c.9887C>A (p.Ser3296*)	Япония	1/55 (1,8%)	-	55	-	Ota [37]
	Южная Корея	1/76 (1,3%)	-	76	-	Teye [38]

АтД (SCORAD=12,5) больше, чем у больных без этих вариантов (SCORAD=7,5; p=0,016) [56]. На большую тяжесть АтД в случае носительства вариантов *FLG* указывают также результаты исследования в Италии [58]. Однако в Корее ассоциации между носительством вариантов гена *FLG* с потерей функций с тяжестью АтД выявлено не было (p=0,115), что было объяснено малым объемом выборки пациентов [68].

Отмечено влияние гендерного фактора на ассоциацию вариантов гена *FLG* с развитием АтД. Dvornyk с соавт. при обследовании пациентов русского происхождения из Белгородской и Курской областей обнаружили 14 сочетаний вариантов *FLG*, влияющих на развитие АтД, но только у женщин. У пациентов мужского пола значимых ассоциаций изученных вариантов *FLG* с развитием заболевания выявлено не было [48].

Носительство больными АтД вариантов *FLG* с потерей функций сопровождается повышенным уровнем IgE в крови [69–70]. В исследовании Op с соавт. у всех пациентов с АтД с вариантами гена *FLG* был повышен уровень IgE в крови, тогда как у пациентов без вариан-

тов – лишь у 55,9% [68]. Возможно повышение уровня специфических IgE к определенным антигенам. Так, Johansson с соавт. обнаружили у больных АтД ассоциацию носительства вариантов *FLG* с уровнем специфических IgE антител к арахису (ОШ 1,88) [71]. Результаты, полученные в России, отличались от зарубежных тем, что более низкий уровень сывороточного IgE (от 1 до 10 МЕ/мл) статистически значимо чаще встречался у детей с наличием делеции c.2282_2285del (p=0,0003) [60].

Выявлена ассоциация носительства вариантов *FLG* у больных АтД с развитием бронхиальной астмы (БА) [13, 61]. В Великобритании анализ влияния вариантов c.1501C>T и c.2282_2285del на течение АтД показал, что их носительство повышает риск развития БА (ОШ 3,16; p=1,4*10⁻¹¹) [64]. В Польше исследования показали, что носительство вариантов *FLG* увеличивает риск развития БА у детей более чем в 6 раз (ОШ 6,27; p=0,042) [72]. С другой стороны, в Новосибирске не было найдено ассоциации между носительством делеции c.2282_2285del и БА у больных АтД

($p=0,059$) [46]. Мета-анализ показал, что при отсутствии АтД наличие ассоциаций вариантов *FLG* с БА не подтверждается [73]. Различные результаты получили две группы исследователей в Башкортостане при анализе семейного анамнеза пациентов с АтД. Хантимерова с соавт. сообщили, что у носителей вариантов с.2282_2285del и с.1501C>T семейный анамнез был отягощен БА в 16,7% случаях по сравнению с пациентами без этих вариантов, у которых анамнез был отягощен в 2,2% случаях ($p<0,05$) [74]. Однако в исследовании Левашевой с соавт. не было обнаружено различий в частоте встречаемости аллергических заболеваний у родителей и ближайших родственников больных детей с вариантом с.2282_2285del и без него [60].

Носительство вариантов *FLG* было ассоциировано с развитием аллергического ринита (ОШ 2,64; $p=2,5*10^{-6}$), но независимо от наличия АтД [75]. Левашева с соавт. обнаружили, что у детей, больных АтД, с вариантами гена *FLG* статистически значимо чаще наблюдались острые респираторные заболевания, особенно на втором году жизни ребенка ($p=0,03$). Однако аллергическими ринитом ($p=0,043$) и конъюнктивитом ($p=0,025$) статистически значимо чаще страдали дети с АтД, не являющиеся носителями делеции с.2282_2285del [60]. АтД в анамнезе был условием выявления ассоциации между наличием вариантов *FLG* и аллергическими реакциями на пищевые продукты у детей в возрасте 10 лет (ОШ 31,46; $p=0,005$) и 18 лет (ОШ 4,24; $p=0,005$) [76]. Риск развития полисенсibilизации к пыльце трав, клещам домашней пыли и шерсти кошек у больных АтД также повышался в случае носительства вариантов *FLG* (ОШ 2,12; $p=5,42*10^{-27}$) [64]. Согласно данным, полученным в Башкортостане, обострения АтД у носителей вариантов с.2282_2285del и с.1501C>T, вызванные контактом с бытовыми аллергенами, происходили значительно чаще (в 33,2% случаях), чем у пациентов без вариантов (в 5,5% случаях; $p<0,01$) [74].

Одной из особенностей проявлений АтД у носителей вариантов *FLG* с потерей функций было персистирующее воспалительное поражение кистей и стоп [19, 77]. Показано, что варианты *FLG* у больных АтД ассоциированы с персистирующим воспалительным поражением кожи кистей (ОШ 17,57) [19]. Вероятность выявления трещин на кистях больных АтД также повышалась в случае носительства вариантов *FLG* [78]. С носительством вариантов *FLG* с потерей функций была также ассоциирована гиперлинеарность ладоней больных АтД в финской и корейской популяциях [13, 68]. В Финляндии вероятность выявления ги-

перлинеарности ладоней у больных с вариантами *FLG* была больше более чем в 4 раза, чем у больных без вариантов (ОШ 4,67; $p=1,46*10^{-5}$) [13]. Установлено, что варианты *FLG* увеличивали вероятность развития у пациентов с АтД персистирующего воспалительного поражения стоп (ОШ 10,41) [19].

Варианты с потерей функций *FLG* оказались также ассоциированы с вирусными поражениями кожи у больных АтД. В Италии обнаружено, что наличие делеции с.2282_2285del значительно повышает риск персистирующего течения заболевания при поражении вирусом контагиозного моллюска [58]. В популяции американских больных АтД европейского происхождения была выявлена значимая ассоциация носительства вариантов с.1501C>T и с.2282_2285del с развитием герпетической экземы Капоши (ОШ 10,1; $p=1,99*10^{-11}$) [79].

Проведенные в различных популяциях исследования показали, что наличие вариантов с потерей функций гена *FLG* может влиять на течение АтД, делая его более тяжелым, что выражается в более раннем начале болезни, большей тяжести поражения кожи, персистировании во взрослом возрасте, в повышении уровня IgE в крови. Частое наличие атопических заболеваний у родителей больных АтД свидетельствует о наследовании этих вариантов [57].

На основании полученных в зарубежных исследованиях данных об особенностях течения АтД у носителей нулевых мутаций гена *FLG*, которое характеризуется большей тяжестью, длительным течением, развитием сопутствующих заболеваний, предполагается, что данные о носительстве пациентом этих мутаций могут быть использованы для прогнозирования течения болезни и необходимых объемов оказания медицинской помощи [12]. Выявлена ассоциация между носительством нулевых мутаций *FLG*, и количеством назначаемых увлажняющих кожу средств (IRR 2,19; 95% ДИ 1,36–3,52), а также числом назначений, сделанных при тяжелом поражении кожи при АтД (IRR 2,18; 95% ДИ 1,22–3,91) [80].

Наличие таких мутаций влияет на возраст начала АтД, тяжесть его течения у больных, частоту развития сопутствующих заболеваний [81-82]. Результаты проведенных исследований позволяют представить обобщенную характеристику АтД у больных, являющихся носителями нулевых мутаций гена *FLG*. Обычно это АтД тяжелого течения, начавшийся в младенчестве, продолжающийся во взрослом возрасте, характеризующийся высоким уровнем сывороточного IgE и нередко развитием БА и наличием атопических заболеваний в семейном анамнезе [83-84]. У больных АтД с мутаци-

ями в гене *FLG* часто развиваются аллергия к пищевым продуктам, контактная аллергия, инфекционные поражения кожи [83]. В связи с этим предполагается возможность определения вариантов гена *FLG* для идентификации лиц, имеющих высокий риск развития АтД и, в частности, тяжелого АтД [12].

Предпринимались также попытки прогнозировать эффективность терапии больных АтД в зависимости от носительства нулевых мутаций *FLG* [13]. Нормализация уровня филаггрина в коже — один из механизмов терапевтического действия различных методов лечения АтД. В настоящее время в Российской Федерации для лечения больных АтД средней и тяжелой степени тяжести используется ультрафиолетовое облучение кожи или проводится системная лекарственная терапия препаратами, обладающими иммуносупрессивным эффектом — циклоспорином, ингибиторами янус-киназы, которые реализуют передачу воспалительного сигнала через сигнальный путь JAK/STAT, а также может применяться блокатор общей субъединицы α рецептора IL-4 и IL-13 дупилумаб [85–86].

Показано, что ультрафиолетовое излучение области В, используемое для лечения больных АтД, повышает активность гена *FLG* [87]. Этот эффект обусловлен активацией продуктами, образующимися при воздействии ультрафиолетовых лучей, рецептора ароматических углеводов, являющегося фактором транскрипции, в том числе гена *FLG* [88–89]. Повышение экспрессии гена *FLG* и нормализация уровня филаггрина в коже больных АтД происходили также на фоне терапии ингибитором общей субъединицы α рецепторов IL-4 и IL-13 дупилумабом [90–91]. Повышение экспрессии гена *FLG* было отмечено также у больных АтД, получавших терапию циклоспорином [92]. Предполагается, что экспрессию гена *FLG*, могут повышать ингибиторы сигнального пути JAK/STAT. При АтД сигнальный путь JAK-STAT индуцирует продукцию Th2 цитокинов и тем самым подавляет экспрессию белков, участвующих в формировании защитного кожного барьера, в том числе филаггрина [93].

Установлено, что у пациентов, у которых определялись мутации с.2282_2285del, с.1501C>T, с.7339C>T, с.9740C>A и с.3321del иммуносупрессивная терапия метотрексатом или азатиоприном хотя и была эффективной, но эффективность ее была значительно ниже по сравнению с пациентами-носителями вариантов гена *FLG* дикого типа [94]. Тем самым, носительство нулевых мутаций гена *FLG* следует рассматривать как фактор, способный повлиять на эффективность лечения и требующий коррекции проводимой терапии [13].

Данные российских исследований, в которых изучалось влияние вариантов с потерей функций гена *FLG* на течение и проявления АтД, также отличаются от зарубежных результатов. Согласно данным, полученным в Башкортостане, с более ранним началом АтД в возрасте до 1 года ассоциирована делеция с.2282_2285del, а ее отсутствие у пациентов [60]. Кроме того, полученные в Башкортостане данные указывают на более низкий уровень IgE в крови больных АтД, являющихся носителями делеции с.2282_2285del, хотя пациенты с АтД в Германии, Южной Кореи, Швеции и Японии характеризовались более высоким уровнем IgE в крови, если у них имелся вариант с потерей функций в гене *FLG* [68–71].

Заключение

Варианты с потерей функций гена *FLG* имеются у 10–40% больных АтД, представляют собой наиболее значимый фактор риска развития заболевания и определяют его течение [83]. При этом данные о носительстве вариантов *FLG* у больных АтД в Российской Федерации ограничены лишь тремя регионами: Новосибирской областью, Республикой Башкортостан и Центральным регионом (Курская и Белгородская области). Как в европейских, так и в российских популяциях выявлена высокая частота встречаемости делеции с.2282_2285del и ее ассоциация с развитием АтД. Тем не менее, другие варианты с потерей функций (с.1501C>T, с.7339C>T, с.9740C>A, с.3702del) либо встречались с низкой частотой, либо не обнаруживались у российских пациентов с АтД [21, 46, 54, 60, 74]. Не была также обнаружена ассоциация между АтД и вариантом g.152301540G>A, изучавшимся в Новосибирске [21]. Тем самым, в Российской Федерации выявлен только один вариант *FLG*, ассоциированный с развитием АтД — с.2282_2285del, несмотря на признание вариантов этого гена наиболее значимыми генетическими факторами риска развития заболевания. Это отличает данные, полученные в Российской Федерации, от результатов зарубежных исследований.

Высокая для мультифакториального заболевания наследуемость при АтД, составляющая 75–80%, свидетельствует о вовлеченности генетической составляющей. Многочисленные исследования показали, что наличие специфических для конкретной популяции вариантов с потерей функций в гене *FLG* является фактором риска развития АтД, что делает актуальным оценку распространенности таких вариантов не только в отдельных странах, но и в конкретных регионах. Тем не менее,

примерно у половины пациентов не обнаруживаются варианты с потерей функций в гене *FLG*, что говорит о сложности патогенеза данного заболевания. Кроме того, в большинстве случаев проводится поиск одних и тех же наиболее изученных вариантов, считающихся характерными для страны или региона. Выявление у больных АтД в России ассоциации только одного варианта гена *FLG* (с.2282_2285del) с АтД указывает на возможность ассоциации заболевания с вариантами, которые не встречаются в других странах. Развитие АтД, во многом обусловленное влиянием генетических факторов, может быть связано с вариантами других генов, формирующих защитный кожный барьер, генов воспалительных цитокинов и их рецепторов. Возможно, при исследовании полной нуклеотидной последовательности гена *FLG* с применением высокопроизводительного секвенирования будут обнаружены новые варианты с потерей функций, не характерные для конкретного региона, либо ранее не изученные.

Литература

- Archer C.B. Atopic dermatitis. *Medicine*. 2021 Jun;49(6):370-373. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.03.006
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
- Eichenfield L.F., Stripling S., Fung S., et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Pediatr Drugs*. 2022 Jul;24(4):293-305. doi: 10.1007/s40272-022-00499-x
- Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1
- Furie M., Chiba T., Tsuji G., et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017 Jul;66(3):398-403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002
- Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022 Jan;71(1):14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003
- Brown S.J., Elias M.S., Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *Acta DermVenereol*. 2020 Jun 9;100(12):5768. doi: 10.2340/00015555-3513
- Elmose C., Thomsen S.F. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy (Cairo)*. 2015;2015:902359. doi: 10.1155/2015/902359
- Martin M.J., Estravís M., García-Sánchez A., et al. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020 Apr 18;11(4):442. doi:10.3390/genes11040442
- Luger T., Amagai M., Dreno B., et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci*. 2021 Jun;102(3):142-157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007
- Yoshida T., Beck L.A., De Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *AllergolInt*. 2022 Jan;71(1):3-13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
- Arehart C.H., Daya M., Campbell M., et al. Polygenic prediction of atopic dermatitis improves with atopic training and filaggrin factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):145-155. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.034
- Luukkonen T.M., Kiiski V., Ahola M., et al. The Value of *FLG* Null Mutations in Predicting Treatment Response in Atopic Dermatitis: An Observational Study in Finnish Patients. *Acta DermVenereol*. 2017 Apr 6;97(4):456-463. doi: 10.2340/00015555-2578
- Kim Y., Lim K.M. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021 Jan;44(1):36-48. doi: 10.1007/s12272-021-01305-x
- Gupta J., Margolis D.J. Filaggrin Gene Mutations with Special Reference to Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2020; 7(3): 403-413. doi: 10.1007/s40521-020-00271-x
- Hooper J.K., Eggink L.L. The Discovery and Function of Filaggrin. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1455. doi: 10.3390/ijms23031455
- Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jan;124(1):36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
- McLean W.H. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175 Suppl 2(Suppl Suppl 2):4-7. doi: 10.1111/bjd.14997
- Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., et al. Predictive factors of self-reported hand eczema in adult Danes: a population-based cohort study with 5-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):287-95. doi: 10.1111/bjd.14476
- Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., et al. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. *J Invest Dermatol*. 2012 Jan;132(1):98-104. doi: 10.1038/jid.2011.342
- Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I., et al. Filaggrin mutations in a Western siberian population and their association with atopic dermatitis in children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Dec;18(12):791-6. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
- Chen H., Common J.E., Haines R.L., et al. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):106-14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10331.x
- Li K., Oh W.J., Park K.Y., et al. FLG mutations in the East Asian atopic dermatitis patients: genetic and clinical implication. *Exp Dermatol*. 2016 Oct;25(10):816-8. doi: 10.1111/exd.13063
- Ponińska J., Samoliński B., Tomaszewska A., et al. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One*. 2011 Feb 18;6(2):e16933. doi: 10.1371/journal.pone.0016933
- SabolićPipinić I., Varnai V.M., Turk R., et al. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet*. 2013 Jun;40(3):192-8. doi: 10.1111/jji.12006
- Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006 Mar;38(3):337-42. doi: 10.1038/ng1743
- Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R., et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):650-4. doi: 10.1038/ng2020
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis
- Margolis D.J., Mitra N., Wubbenhorst B., et al. Filaggrin sequencing and bioinformatics tools. *Arch Dermatol Res*. 2020 Mar;312(2):155-158. doi: 10.1007/s00403-019-01956-3
- Margolis D.J., Gupta J., Apter A.J., et al. Exome sequencing of filaggrin and related genes in African-American children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2272-2274. doi: 10.1038/jid.2014.126

31. Mohiuddin M.S., Ramamoorthy P., Reynolds P.R., et al. Increased compound heterozygous filaggrin mutations in severe atopic dermatitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Sep-Oct;1(5):534-6. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.006
32. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 May;122(5):449-455. doi: 10.1016/j.anaei.2018.11.015
33. González-Tarancón R., Sanmartín R., Lorente F., et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jan;37(1):98-102. doi: 10.1111/pde.14025
34. Wong X.F.C.C., Denil S.L.I.J., Foo J.N., et al. Array-based sequencing of filaggrin gene for comprehensive detection of disease-associated variants. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):814-816. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.001
35. Margolis D.J., Mitra N., Wubbenhorst B., et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 1;155(11):1269-1276. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946
36. Jurakic Toncic R., Kezic S., Jakasa I., et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8):1789-1794. doi: 10.1111/jdv.16232
37. Ota M., Sasaki T., Ebihara T., et al. Filaggrin-gene mutation has minimal effect on the disease severity in the lesions of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Nov;48(11):1688-1699. doi: 10.1111/1346-8138.16087
38. Teye K., Numata S., Krol R.P., et al. Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea. *J Dermatol Sci.* 2017 May;86(2):174-177. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.009
39. Vardar Acar N., Cavkaytar Ö., Arik Yilmaz E., et al. Rare occurrence of common filaggrin mutations in Turkish children with food allergy and atopic dermatitis. *Turk J Med Sci.* 2020 Dec 17;50(8):1865-1871. doi: 10.3906/sag-1910-162
40. Hassani B., Isaian A., Shariat M., et al. Filaggrin gene polymorphisms in Iranian ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol.* 2018 Dec;57(12):1485-1491. doi: 10.1111/ijd.14213
41. Lang C.C.V., Renert-Yuval Y., Del Duca E., et al. Immune and barrier characterization of atopic dermatitis skin phenotype in Tanzanian patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):334-341. doi: 10.1016/j.anaei.2021.04.023
42. Zhu Y., Mitra N., Feng Y., et al. Filaggrin variation differs for European-Americans and African Americans. *J Invest Dermatol.* 2021 Jul;141(7):1855-1857. doi: 10.1016/j.jid.2020.12.022
43. Taylan F., Nilsson D., Asad S., et al. Whole-exome sequencing of Ethiopian patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;136(2):507-509.E19. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.010
44. Cárdenas G.V., Iturriaga C., Hernández C.D., et al. Prevalence of filaggrin loss-of-function variants in Chilean population with and without atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022 Mar;61(3):310-315. doi: 10.1111/ijd.15887
45. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., и др. Мутации в гене филаггрина и atopический дерматит. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(3): 5862.
46. Макарова С.И., Митрофанов Д.В., Комова Е.Г., и др. Роль мутаций гена филаггрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(3):58-63. doi: 10.18699/SSMJ20210308
47. Макеенко О.А., Кох Н.В., Сергеева И.Г. Клиническая характеристика пациентов с мутацией в гене филаггрина на приеме дерматолога. *Клиническая дерматология и венерология.* 2022;21(3):317-324. doi: 10.17116/klinderma20221031317
48. Dvornyk V., Ponomarenko I., Belyaeva T., et al. Filaggrin gene polymorphisms are associated with atopic dermatitis in women but not in men in the Caucasian population of Central Russia. *PLoS One.* 2021 Dec 9;16(12):e0261026. doi: 10.1371/journal.pone.0261026
49. Belyaeva T., Ponomarenko I., Reshetnikov E., et al. Dataset of allele, genotype and haplotype frequencies of four polymorphisms filaggrin gene in Russian patients with atopic dermatitis. *Data Brief.* 2020 Feb 21;29:105307. doi: 10.1016/j.dib.2020.105307
50. Churnosov M., Belyaeva T., Reshetnikov E., et al. Polymorphisms of the filaggrin gene are associated with atopic dermatitis in the Caucasian population of Central Russia. *Gene.* 2022 Apr 15;818:146219. doi: 10.1016/j.gene.2022.146219
51. van Leersum F.S., Nagtzaam I.F., van Oosterhoud C.N., et al. Improving the diagnostic yield for filaggrin: Concealed mutations in the Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jun;145(6):1704-1706.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.033
52. Pigors M., Common J.E.A., Wong X.F.C.C., et al. Exome Sequencing and Rare Variant Analysis Reveals Multiple Filaggrin Mutations in Bangladeshi Families with Atopic Eczema and Additional Risk Genes. *J Invest Dermatol.* 2018 Dec;138(12):2674-2677. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.013
53. Astolfi A., Cipriani F., Messelodi D., et al. Filaggrin Loss-of-Function Mutations Are Risk Factors for Severe Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2021 Jan 11;10(2):233. doi: 10.3390/jcm10020233
54. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Y., et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from Volga-Ural region of Russia. *Gene.* 2016 Oct 10;591(1):85-89. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.054
55. Chiriac A.E., Popescu R., Butnariu L., et al. Mutations of filament-aggregating protein gene in Romanian children diagnosed with atopic dermatitis. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):212. doi: 10.3892/etm.2020.9343
56. Flohr C., England K., Radulovic S., 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 Dec;163(6):1333-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x
57. Paternoster L., Savenije O.E.M., Heron J., et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar;141(3):964-971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
58. Manti S., Amorini M., Cuppari C., et al. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Nov;119(5):446-451. doi: 10.1016/j.anaei.2017.07.019
59. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J., et al. Influence of FLG mutations and TSLP polymorphisms on atopic dermatitis onset age. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Jun;118(6):737-738.e1. doi: 10.1016/j.anaei.2017.04.003
60. Левашева С.В., Эткина Э.И., Карунас А.С., и др. Клинико-генетические факторы, способствующие развитию atopического дерматита у детей в Республике Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2014;9(1):26-29.
61. Chan A., Terry W., Zhang H., et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2018 Feb;48(2):147-155. doi:10.1111/cea.13077
62. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y., et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 2007 Mar;127(3):564-7. doi:10.1038/sj.jid.5700587

63. Margolis D.J., Apter A.J., Gupta J., et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Oct;130(4):912-7. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.008
64. Henderson J., Northstone K., Lee S.P., et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Apr;121(4):872-7.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.026
65. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J., et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Oct;77(4):634-640. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.013
66. Rupnik H., Rijavec M., Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):455-61. doi:10.1111/bjd.13477
67. Brown S.J., Sandilands A., Zhao Y., et al. Additional filaggrin polymorphisms in early-onset and persistent atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1241-1242. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08883.x
68. On H.R., Lee S.E., Kim S.E., et al. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J.* 2017 Mar;58(2):395-400. doi:10.3349/ymj.2017.58.2.395
69. Weidinger S., Illig T., Baurecht H., et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):214-9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004
70. Enomoto H., Hirata K., Otsuka K., et al. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet.* 2008;53(7):615. doi: 10.1007/s10038-008-0293-z
71. Johansson E.K., Bergström A., Kull I., et al. IgE sensitization in relation to preschool eczema and filaggrin mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1572-1579.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.008
72. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv Clin Exp Med.* 2017 Sep;26(6):991-998. doi:10.17219/acem/61430
73. Palmer C.N., Ismail T., Lee S.P., et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Jul;120(1):64-8. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.001
74. Хантимерова Э.Ф., Нуртдинова Г.М., Карунас А.С., и др. Клинико-генетическая характеристика больных atopическим дерматитом и крапивницей с мутациями в гене филлагрина. Фундаментальные исследования. 2014;10(4):752-756.
75. Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T., et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 May;121(5):1203-1209.e1. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.014
76. Venkataraman D., Soto-Ramírez N., Kurukulaaratchy R.J., et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):876-882.e4. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.033
77. Thyssen J.P., Carlsen B.C., Menné T., et al. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *Br J Dermatol.* 2010 Jul;163(1):115-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09822.x
78. Thyssen J.P., Ross-Hansen K., Johansen J.D., et al. Filaggrin loss-of-function mutation R501X and 2282del4 carrier status is associated with fissured skin on the hands: results from a cross-sectional population study. *Br J Dermatol.* 2012 Jan;166(1):46-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10530.x
79. Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T., et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):507-13. 513.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.034
80. Soares P., Fidler K., Felton J., et al. Individuals with filaggrin-related eczema and asthma have increased long-term medication and hospital admission costs. *Br J Dermatol.* 2018 Sep;179(3):717-723. doi: 10.1111/bjd.16720
81. Mulick A.R., Mansfield K.E., Silverwood R.J., et al. Four childhood atopic dermatitis subtypes identified from trajectory and severity of disease and internally validated in a large UK birth cohort. *Br J Dermatol.* 2021 Sep;185(3):526-536. doi:10.1111/bjd.19885
82. Ziyab A.H., Mukherjee N., Zhang H., et al. Sex-specific developmental trajectories of eczema from infancy to age 26 years: A birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2022 Mar;52(3):416-425. doi: 10.1111/cea.14068
83. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
84. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., et al. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
85. Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Атопический дерматит. Российский Аллергологический Журнал. 2021;18(3):44–92. doi: 10.36691/RJA1474
86. Бакулев А.Л., Вишнева Е.А., Елисютина О.Г., и др. Резолюция Рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»: Возможности системной терапии atopического дерматита селективными иммунодепрессантами. Российский Аллергологический Журнал. 2022;19(2):259-269. doi: 10.36691/RJA1546
87. Tintle S., Shemer A., Suárez-Fariñas M., et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):583-93.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
88. Torii K., Nakamura M., Morita A. NB-UVB irradiation increases filaggrin expression in a three-dimensional human skin model. *J Dermatol Sci.* 2013 May;70(2):146-7. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.02.007
89. Furue M., Tsuji G., Mitoma C., et al. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci.* 2015 Nov;80(2):83-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011
90. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B., et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
91. Möbus L., Rodriguez E., Harder I., et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan;147(1):213-223. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.012
92. Khattri S., Shemer A., Rozenblit M., et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;133(6):1626-34. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.003
93. Dębińska A. New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression. *J Clin Med.* 2021 Jun 5;10(11):2506. doi:10.3390/jcm10112506
94. Roekevisch E., Leeflang M.M.G., Schram M.E., et al. Patients with atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function mutations show good but lower responses to immunosuppressive treatment *Br J Dermatol.* 2017 Dec;177(6):1745-1746. doi: 10.1111/bjd.15191

References

- Archer C.B. Atopic dermatitis. *Medicine*. 2021 Jun;49(6):370-373. doi: 10.1016/j.mpmed.2021.03.006
- Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Mar 1;40(2):84-92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202
- Eichenfield L.F., Stripling S., Fung S., et al. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Pediatr Drugs*. 2022 Jul;24(4):293-305. doi: 10.1007/s40272-022-00499-x
- Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31286-1
- Furue M., Chiba T., Tsuji G., et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017 Jul;66(3):398-403. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.002
- Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022 Jan;71(1):14-24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003
- Brown S.J., Elias M.S., Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *Acta DermVenereol*. 2020 Jun 9;100(12):5768. doi: 10.2340/00015555-3513
- Elmose C., Thomsen S.F. Twin Studies of Atopic Dermatitis: Interpretations and Applications in the Filaggrin Era. *J Allergy (Cairo)*. 2015;2015:902359. doi: 10.1155/2015/902359
- Martin M.J., Estravis M., García-Sánchez A., et al. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020 Apr 18;11(4):442. doi:10.3390/genes11040442
- Luger T., Amagai M., Dreno B., et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci*. 2021 Jun;102(3):142-157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007
- Yoshida T., Beck L.A., De Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int*. 2022 Jan;71(1):3-13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
- Arehart C.H., Daya M., Campbell M., et al. Polygenic prediction of atopic dermatitis improves with atopic training and filaggrin factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jan;149(1):145-155. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.034
- Luukkonen T.M., Kiiski V., Ahola M., et al. The Value of FLG Null Mutations in Predicting Treatment Response in Atopic Dermatitis: An Observational Study in Finnish Patients. *Acta DermVenereol*. 2017 Apr 6;97(4):456-463. doi: 10.2340/00015555-2578
- Kim Y., Lim K.M. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021 Jan;44(1):36-48. doi: 10.1007/s12272-021-01305-x
- Gupta J., Margolis D.J. Filaggrin Gene Mutations with Special Reference to Atopic Dermatitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2020 Sep;7(3):403-413. doi: 10.1007/s40521-020-00271-x
- Hoover J.K., Eggink L.L. The Discovery and Function of Filaggrin. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 27;23(3):1455. doi: 10.3390/ijms23031455
- Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Jan;124(1):36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
- McLean W.H. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *Br J Dermatol*. 2016 Oct;175 Suppl 2(Suppl Suppl 2):4-7. doi: 10.1111/bjd.14997
- Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., et al. Predictive factors of self-reported hand eczema in adult Danes: a population-based cohort study with 5-year follow-up. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):287-95. doi: 10.1111/bjd.14476
- Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., et al. Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. *J Invest Dermatol*. 2012 Jan;132(1):98-104. doi: 10.1038/jid.2011.342
- Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I., et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014 Dec;18(12):791-6. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
- Chen H., Common J.E., Haines R.L., et al. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *Br J Dermatol*. 2011 Jul;165(1):106-14. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10331.x
- Li K., Oh W.J., Park K.Y., et al. FLG mutations in the East Asian atopic dermatitis patients: genetic and clinical implication. *Exp Dermatol*. 2016 Oct;25(10):816-8. doi: 10.1111/exd.13063
- Ponińska J., Samoliński B., Tomaszewska A., et al. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One*. 2011 Feb 18;6(2):e16933. doi: 10.1371/journal.pone.0016933
- Sabolić Pipinić I., Varnai V.M., Turk R., et al. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet*. 2013 Jun;40(3):192-8. doi: 10.1111/iji.12006
- Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006 Mar;38(3):337-42. doi: 10.1038/ng1743
- Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R., et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):650-4. doi: 10.1038/ng2020
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis
- Margolis D.J., Mitra N., Wubbenhorst B., et al. Filaggrin sequencing and bioinformatics tools. *Arch Dermatol Res*. 2020 Mar;312(2):155-158. doi: 10.1007/s00403-019-01956-3
- Margolis D.J., Gupta J., Apter A.J., et al. Exome sequencing of filaggrin and related genes in African-American children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2272-2274. doi: 10.1038/jid.2014.126
- Mohiuddin M.S., Ramamoorthy P., Reynolds P.R., et al. Increased compound heterozygous filaggrin mutations in severe atopic dermatitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Sep-Oct;1(5):534-6. doi: 10.1016/j.jaip.2013.06.006
- Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 May;122(5):449-455. doi: 10.1016/j.anai.2018.11.015
- González-Tarancón R., Sanmartín R., Lorente F., et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2020 Jan;37(1):98-102. doi: 10.1111/pde.14025
- Wong X.F.C.C., Denil S.L.I.J., Foo J.N., et al. Array-based sequencing of filaggrin gene for comprehensive detection of disease-associated variants. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb;141(2):814-816. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.001
- Margolis D.J., Mitra N., Wubbenhorst B., et al. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2019 Nov 1;155(11):1269-1276. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1946
- Jurakic Toncic R., Kezic S., Jakasa I., et al. Filaggrin loss-of-function mutations and levels of filaggrin degradation products in adult

- patients with atopic dermatitis in Croatia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Aug;34(8):1789-1794. doi: 10.1111/jdv.16232
37. Ota M., Sasaki T., Ebihara T., et al. Filaggrin-gene mutation has minimal effect on the disease severity in the lesions of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021 Nov;48(11):1688-1699. doi: 10.1111/1346-8138.16087
 38. Teye K., Numata S., Krol R.P., et al. Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea. *J Dermatol Sci.* 2017 May;86(2):174-177. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.009
 39. Vardar Acar N., Cavkaytar Ö., Arik Yilmaz E., et al. Rare occurrence of common filaggrin mutations in Turkish children with food allergy and atopic dermatitis. *Turk J Med Sci.* 2020 Dec 17;50(8):1865-1871. doi: 10.3906/sag-1910-162
 40. Hassani B., Isaian A., Shariat M., et al. Filaggrin gene polymorphisms in Iranian ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol.* 2018 Dec;57(12):1485-1491. doi: 10.1111/ijd.14213
 41. Lang C.C.V., Renert-Yuval Y., Del Duca E., et al. Immune and barrier characterization of atopic dermatitis skin phenotype in Tanzanian patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):334-341. doi: 10.1016/j.anai.2021.04.023
 42. Zhu Y., Mitra N., Feng Y., et al. Filaggrin variation differs for European-Americans and African Americans. *J Invest Dermatol.* 2021 Jul;141(7):1855-1857. doi: 10.1016/j.jid.2020.12.022
 43. Taylan F., Nilsson D., Asad S., et al. Whole-exome sequencing of Ethiopian patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Aug;136(2):507-509.E19. doi: 10.1016/j.jaci.2015.02.010
 44. Cárdenas G.V., Iturriaga C., Hernández C.D., et al. Prevalence of filaggrin loss-of-function variants in Chilean population with and without atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022 Mar;61(3):310-315. doi: 10.1111/ijd.15887
 45. Maksimova Yu.V., Svechnikova E.V., Maksimov V.N., et al. Mutacii v gene filaggrina I atopicheskij dermatit [Mutations in the filaggrin gene and atopic dermatitis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya [Clinical Dermatology and Venereology]*. 2014;12(3): 5862. (In Russ.)
 46. Makarova S.I., Mitrofanov D.V., Komova E.G., et al. Rol' mutacij gena filaggrina, vedushchih k snizheniyu kolichestva belka, v razvitii atopicheskogo dermatita I bronhial'noj astmy u detej [The role of filaggrin mutations leading to a decrease in the amount of protein in the development of atopic dermatitis and bronchial asthma in children]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*. 2021;41(3):58-63. (In Russ.) doi: 10.18699/SSMJ20210308
 47. Makeenko O.A., Koh N.V., Sergeeva I.G. Klinicheskaya harakteristika pacientov s mutacij v gene filaggrina na prieme dermatologa [Clinical presentation of patients with a mutation in the filaggrin gene at the dermatologist's office]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya [Clinical Dermatology and Venereology]*. 2022;21(3):317-324. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma202221031317
 48. Dvornyk V., Ponomarenko I., Belyaeva T., et al. Filaggrin gene polymorphisms are associated with atopic dermatitis in women but not in men in the Caucasian population of Central Russia. *PLoS One.* 2021 Dec 9;16(12):e0261026. doi: 10.1371/journal.pone.0261026
 49. Belyaeva T., Ponomarenko I., Reshetnikov E., et al. Dataset of allele, genotype and haplotype frequencies of four polymorphisms filaggrin gene in Russian patients with atopic dermatitis. *Data Brief.* 2020 Feb 21;29:105307. doi: 10.1016/j.dib.2020.105307
 50. Churnosov M., Belyaeva T., Reshetnikov E., et al. Polymorphisms of the filaggrin gene are associated with atopic dermatitis in the Caucasian population of Central Russia. *Gene.* 2022 Apr 15;818:146219. doi: 10.1016/j.gene.2022.146219
 51. van Leersum F.S., Nagtzaam I.F., van Oosterhoud C.N., et al. Improving the diagnostic yield for filaggrin: Concealed mutations in the Dutch population. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jun;145(6):1704-1706.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.033
 52. Pigors M., Common J.E.A., Wong X.F.C.C., et al. Exome Sequencing and Rare Variant Analysis Reveals Multiple Filaggrin Mutations in Bangladeshi Families with Atopic Eczema and Additional Risk Genes. *J Invest Dermatol.* 2018 Dec;138(12):2674-2677. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.013
 53. Astolfi A., Cipriani F., Messelodi D., et al. Filaggrin Loss-of-Function Mutations Are Risk Factors for Severe Food Allergy in Children with Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2021 Jan 11;10(2):233. doi: 10.3390/jcm10020233
 54. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Y., et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from Volga-Ural region of Russia. *Gene.* 2016 Oct 10;591(1):85-89. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.054
 55. Chiriac A.E., Popescu R., Butnariu L., et al. Mutations of filament-aggregating protein gene in Romanian children diagnosed with atopic dermatitis. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):212. doi: 10.3892/etm.2020.9343
 56. Flohr C., England K., Radulovic S., 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 Dec;163(6):1333-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x
 57. Paternoster L., Savenije O.E.M., Heron J., et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Mar;141(3):964-971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
 58. Manti S., Amorini M., Cuppari C., et al. Filaggrin mutations and Molluscum contagiosum skin infection in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Nov;119(5):446-451. doi: 10.1016/j.anai.2017.07.019
 59. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J., et al. Influence of FLG mutations and TSLP polymorphisms on atopic dermatitis onset age. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Jun;118(6):737-738.e1. doi: 10.1016/j.anai.2017.04.003
 60. Levashova S.V., Etkina E.I., Karunas A.S., et al. Kliniko-geneticheskie faktory` sposobstvuyushhie razvitiyu atopicheskogo dermatita u detej v Respublike Bashkortostan [Clinical and genetic factors contributing to the development of atopic dermatitis in children in the Republic of Bashkortostan]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana [Bashkortostan Medical Journal]*. 2014;9(1):26-29. (In Russ.)
 61. Chan A., Terry W., Zhang H., et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin Exp Allergy.* 2018 Feb;48(2):147-155. doi:10.1111/cea.13077
 62. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y., et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 2007 Mar;127(3):564-7. doi:10.1038/sj.jid.5700587
 63. Margolis D.J., Apter A.J., Gupta J., et al. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Oct;130(4):912-7. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.008
 64. Henderson J., Northstone K., Lee S.P., et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Apr;121(4):872-7. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.026

65. Wan J., Mitra N., Hoffstad O.J., et al. Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: A cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct;77(4):634-640. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.013
66. Rupnik H, Rijavec M., Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):455-61. doi:10.1111/bjd.13477
67. Brown S.J., Sandilands A., Zhao Y., et al. Additional filaggrin polymorphisms in early-onset and persistent atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1241-1242. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08883.x
68. On H.R., Lee S.E., Kim S.E., et al. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J*. 2017 Mar;58(2):395-400. doi:10.3349/ymj.2017.58.2.395
69. Weidinger S., Illig T., Baurecht H., et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):214-9. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.004
70. Enomoto H., Hirata K., Otsuka K., et al. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet*. 2008;53(7):615. doi: 10.1007/s10038-008-0293-z
71. Johansson E.K., Bergström A., Kull I., et al. IgE sensitization in relation to preschool eczema and filaggrin mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1572-1579.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.008
72. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Sep;26(6):991-998. doi:10.17219/acem/61430
73. Palmer C.N., Ismail T., Lee S.P., et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jul;120(1):64-8. doi:10.1016/j.jaci.2007.04.001
74. Hantimerova E.F., Nurtdinova G.M., Karunas A.S., et al. Kliniko-geneticheskaya harakteristika bol'nyh atopicheskim dermatitom I krapivnicej s mutacijami v gene filaggrina [Clinical and genetic characteristics of atopic dermatitis and urticaria patients with FLG gene mutations]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]*. 2014;10(4):752-756. (In Russ.)
75. Weidinger S., O'Sullivan M., Illig T., et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 May;121(5):1203-1209.e1. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.014
76. Venkataraman D., Soto-Ramírez N., Kurukulaaratchy R.J., et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):876-882.e4. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.033
77. Thyssen J.P., Carlsen B.C., Menné T., et al. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *Br J Dermatol*. 2010 Jul;163(1):115-20. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09822.x
78. Thyssen J.P., Ross-Hansen K., Johansen J.D., et al. Filaggrin loss-of-function mutation R501X and 2282del4 carrier status is associated with fissured skin on the hands: results from a cross-sectional population study. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):46-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10530.x
79. Gao P.S., Rafaels N.M., Hand T., et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):507-13, 513. e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.034
80. Soares P., Fidler K., Felton J., et al. Individuals with filaggrin-related eczema and asthma have increased long-term medication and hospital admission costs. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):717-723. doi: 10.1111/bjd.16720
81. Mulick A.R., Mansfield K.E., Silverwood R.J., et al. Four childhood atopic dermatitis subtypes identified from trajectory and severity of disease and internally validated in a large UK birth cohort. *Br J Dermatol*. 2021 Sep;185(3):526-536. doi:10.1111/bjd.19885
82. Ziyab A.H., Mukherjee N., Zhang H., et al. Sex-specific developmental trajectories of eczema from infancy to age 26 years: A birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2022 Mar;52(3):416-425. doi: 10.1111/cea.14068
83. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
84. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., et al. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):46-55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
85. Kubanov A.A., Namazova-Baranova L.S., Haitov R.M., et al. Atopicheskij dermatit [Atopic dermatitis]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2021;18(3):44–92. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA1474
86. Bakulev A.L., Vishneva E.A., Elisyutina O.G., et al. Rezolyuciya Rabochevo soveshchaniya ekspertov po profilyu «dermatologiya»: Vozmozhnosti sistemnoj terapii atopicheskogo dermatita selektivnymi immunodepressantami [Resolution of the Working Meeting of Experts in “Dermatology”: Possibilities of systemic therapy of atopic dermatitis with selective immunosuppressants]. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal [Russian Journal of Allergy]*. 2022;19(2):259-269. (In Russ.) doi: 10.36691/RJA1546
87. Tintle S., Shemer A., Suárez-Fariñas M., et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):583-93.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042
88. Torii K., Nakamura M., Morita A. NB-UVB irradiation increases filaggrin expression in a three-dimensional human skin model. *J Dermatol Sci*. 2013 May;70(2):146-7. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.02.007
89. Furue M., Tsuji G., Mitoma C., et al. Gene regulation of filaggrin and other skin barrier proteins via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol Sci*. 2015 Nov;80(2):83-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.07.011
90. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B., et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):155-172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
91. Möbus L., Rodriguez E., Harder I., et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):213-223. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.012
92. Khattri S., Shemer A., Rozenblit M., et al. Cyclosporine in patients with atopic dermatitis modulates activated inflammatory pathways and reverses epidermal pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1626-34. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.003
93. Dębińska A. New Treatments for Atopic Dermatitis Targeting Skin Barrier Repair via the Regulation of FLG Expression. *J Clin Med*. 2021 Jun 5;10(11):2506. doi:10.3390/jcm10112506
94. Roekevisch E., Leeflang M.M.G., Schram M.E., et al. Patients with atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function mutations show good but lower responses to immunosuppressive treatment *Br J Dermatol*. 2017 Dec;177(6):1745-1746. doi: 10.1111/bjd.15191