

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггина при atopическом дерматите

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — гетерогенное воспалительное заболевание кожи, на которое влияет множество внутренних (генетических) и внешних факторов. Взаимодействие между генетическими и факторами окружающей среды является сложным динамичным процессом. Эти факторы влияют друг на друга и могут быть взаимосвязанными.

В обзоре рассматриваются данные о филаггине и некоторых экспосомных факторах, влияющих на него.

Термин «экспосом» включает в себя понятие о влиянии внешних факторов на биологическую среду организма, диапазон которых достаточно разнообразен — от воздействия химических веществ, психосоциальных и физических факторов до связанных с ними биологических реакций на протяжении всей жизни человека.

В статье обсуждается связь генетической предрасположенности и мутаций филаггина, на которые потенциальное влияние оказывают дефекты кожного барьера, иммунный дисбаланс и разнообразные триггеры.

Рассматриваются также механизмы действия различных экспосомных факторов на филаггин при atopическом дерматите. Кроме того, факторы окружающей среды могут влиять на экспрессию различных генов и, соответственно, быть причиной эпигенетических изменений у больных atopическим дерматитом.

Изучение эпигенетических изменений имеет важное значение для уточнения молекулярных основ этого кожного заболевания и улучшения методов его терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит; генетические факторы; филаггин; факторы риска; экспосом.

Как цитировать

Мачарадзе Д.Ш. Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггина при atopическом дерматите // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 234–244. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

The effect of exposome factors on the functions of filaggrin functions in atopic dermatitis

Dali Sh. Macharadze

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a heterogeneous inflammatory skin disease, which is affected by many internal (genetic) and external factors. The interaction between genetic and environmental factors is a complex dynamic process. These factors affect each other and can be interrelated.

This article discusses data on filaggrin and some exposome factors affecting it.

The term "exposome" refers to the impact of external factors on the biological environment of the body. The impact range is varied and includes chemicals, psychosocial and physical factors, as well as associated biological reactions that occur throughout human life.

The article examines the link between filaggrin mutations and genetic predisposition, as well as how the defects of the skin barrier, immunological imbalance, and a variety of stimuli have a potential impact. The mechanisms of action of various factors on filaggrin in atopic dermatitis are also considered. Furthermore, environmental factors can influence the expression of various genes and, as a result, create epigenetic changes in patients with atopic dermatitis.

The study of epigenetic changes is critical for understanding the molecular bases of this skin disease and optimizing treatment strategies.

Keywords: atopic dermatitis; genetic factors; filaggrin; risk factors; exposome.

To cite this article

Macharadze DSh. The effect of exposome factors on the functions of filaggrin functions in atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):234–244. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — гетерогенное хроническое заболевание кожи, этиология которого включает сложную взаимосвязь между генами, иммунной системой и факторами окружающей среды [1–3].

Существенные различия в распространённости АтД среди пациентов схожего этнического состава и генетического происхождения в разных регионах и резкое увеличение заболеваемости за последние 30 лет подтверждают важность влияния внешних факторов [3, 4]. Действительно, несмотря на выявленные у больных АтД определённые генетические факторы риска, одних генетических мутаций недостаточно, чтобы вызвать развитие болезни. Установлено, что в патогенезе АтД определённую роль играет воздействие окружающей среды, её так называемые экспозомные факторы [3–5].

В термин «экспозом» входит понятие о воздействии внешних факторов на биологическую среду организма. Диапазон воздействия разнообразен и включает химические вещества, психосоциальные и физические факторы, а также связанные с ними биологические реакции на протяжении всей жизни человека, о чём свидетельствует прежде всего вариабельность распространённости АтД не только в разных странах, но и в пределах регионов одной страны. Так, для стран с низким экономическим

доходом характерны более низкие показатели распространённости заболевания по сравнению с урбанизированными районами развитых стран [1, 6].

Как возможное объяснение вариабельности распространённости АтД исследователи часто обсуждают гигиеническую гипотезу — обратную взаимосвязь в раннем детстве между атопией и воздействием микробов, эндотоксинов и некоторых инфекций; влияние экологических факторов риска, связанных с урбанизацией (городская среда); более высокий социально-экономический статус и уровень образования родителей/пациентов и др. [1, 4, 7]. В последнее время всё большее внимание исследователи уделяют изучению влияния микробиома кожи на здоровье человека, а также его роли в развитии АтД [8, 9].

В этиологии АтД важное значение придают взаимосвязи заболевания с такими триггерами, как аллергены (пищевые, ингаляционные, контактные), пот, различные цитокины и медиаторы нейровоспаления и т.п. [1, 10]. Поскольку у пациентов с АтД нарушена барьерная функция кожи, существует тенденция к развитию зуда и экзематозных поражений после её контакта с многочисленными внешними раздражителями (ирритантами). Описаны различные ирританты: химические (прежде всего хлорированная вода, мыло, отбеливатели и т.п.); физические (например, шерсть); биологические (аллергены, микробы) (табл. 1) [1, 7–12].

Таблица 1. Основные внешние факторы, участвующие в развитии атопического дерматита [12]

Table 1. Basic exogenous factors involved in development of atopic dermatitis [12]

Ирританты	Аллергены	Микробы
Нарушения правил режима и ухода за кожей	Клещи домашней пыли	<i>Staphylococcus aureus</i>
Мыло, шампунь	Эпидермис животных	<i>Malassezia furfur</i>
Раздражающая одежда (например, шерстяная), волосы	Пыльцевые	
Слюна (в младенчестве)	Пищевые	
	Контактные	
	Металлы:	
	• сульфат никеля	
	• хлорид кобальта	
	• дихромат калия	
	Ароматизаторы:	
	• смесь ароматизаторов	
	• перуанский бальзам	
	Консерванты:	
	• микст парабенов	
	• тиомерсал	
	• меркапто микс	
	• тиурам микс	
	• смесь дитиокарбаматов	
	Топические препараты:	
	• глюкокортикостероиды	
	• антибиотики	
	• эмульенты	
	• глазные капли	
	• косметические средства	
	• прочие химикаты (ланолин)	
Факторы окружающей среды (температура, влажность, сухая среда)		
Психологические расстройства		
Физическая нагрузка или психологический стресс		
Привычное расчёсывание кожи		

Среди последних стафилококковые суперантигены и специфические аллергены рассматриваются как наиболее важные триггеры АТД, особенно у детей [1].

В литературе широко обсуждается влияние на развитие АТД таких факторов, как уровень витамина D₃, грудное вскармливание, диета, наличие домашних животных, приём антибиотиков, контакт с табачным дымом, поллютантами и др., у беременных/кормящих мам и самих детей [10–12].

В данной статье обсуждаются последние данные о роли филагрина и влиянии на него некоторых экспосомных факторов при АТД.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ И ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Можно выделить внутренние (генетические) факторы, обуславливающие развитие АТД, и факторы окружающей среды (внешние), провоцирующие в основном обострение заболевания (см. табл. 1) [7–11]. Кроме того, оказалось, что факторы окружающей среды могут влиять на экспрессию различных генов и, соответственно, быть причиной эпигенетических изменений у больных АТД [13].

Предположительно, развитие АТД ассоциируется с двумя основными видами генов: ответственными за кожный барьер и врождённый/адаптивный иммунитет [1, 13]. В результате сложного взаимодействия генетических и внешних факторов развиваются нарушения баланса

Th₁/Th₂-иммунного ответа [1, 13]. Последние исследования подтверждают, что нарушения иммунного ответа и дефект барьерной функции кожи — взаимосвязанные и динамичные процессы, при которых генетические и эпигенетические причины приводят к изменению экспрессии и функций генов, связанных с АТД.

Механизмы взаимодействия генетических и иммунных нарушений с факторами окружающей среды при АТД сложны и не до конца ясны (табл. 2) [1, 11–13]. Одним из важнейших открытий, которое повлияло на понимание этих механизмов, стало открытие гена филагрина — ключевого белка кожного барьера, и особенно его роли в поддержании целостности эпидермиса не только при АТД, но и при пищевой и респираторной аллергии [13–15]. Известно, что в здоровой коже сохраняются целостность эпидермиса, а также минимальная физиологическая трансэпидермальная потеря воды, что обеспечивает адекватную защиту кожи от экзогенных и эндогенных воздействий. У больных с мутацией гена филагрина увеличивается трансэпидермальная потеря воды, а антигенпрезентирующие клетки эпидермиса взаимодействуют не только с аэроаллергенами окружающей среды (клещи домашней пыли, пыльца растений), но и пищевыми аллергенами, что приводит к развитию транскутанной сенсибилизации и является важным триггером обострения АТД [13, 16, 17]. Через нарушенный кожный барьер могут проникать также различные инфекционные агенты (грибы, вирусы, бактерии), что приводит к стимуляции антигенпрезентирующих клеток, Т- и В-клеток и запуску Th₂-типа

Таблица 2. Механизмы влияния некоторых факторов окружающей среды на эпидермальный барьер [11]

Table 2. Mechanisms of influence of some environmental factors on the skin epithelial barrier [11]

Факторы окружающей среды	Механизмы
Протеазы аллергенов	Вызывает не-IgE-опосредованные реакции через рецепторы, активируемые протеиназами Разрушают барьерные белки Увеличивает проницаемость эпителия
Моющие средства	Нарушают липидно-липидные и липидно-белковые взаимодействия в роговом слое Нарушают плотные контакты TJ (tight junction) путём расщепления окклюдина и замыкающего контакта ZO-1 (zonula occludens) Увеличивают межклеточную проницаемость Индуктируют Th ₂ -иммунный ответ за счёт увеличения IL-33 и TSLP (thymic stromal lymphopoietin)
Дизельные частицы PM 2,5 µm, PM 10 µm	Повреждают белки TJ (окклюдин, клаудин-1 и ZO-1) Подавляют экспрессию клаудина-1 в клетках дыхательных путей человека PM 2,5 µm подавляет уровни E-кадгерина (в мышинной модели) PM 10 µm и другие частицы вызывают снижение уровня окклюдина и его диссоциацию из ZO-1 Увеличивают количество реактивных оксигенных частиц в эпителиальных клетках Способствуют снижению цитокератина, филагрина и E-кадгерина
Наночастицы	Обладают сильным сродством к липидам и мембранам эпителия Нарушают целостность клеточных мембран Увеличивают межклеточную проницаемость Вызывают образование реактивных оксигенных частиц Вызывают гибель клеток (апоптоз, некроз)

иммунного ответа (см. табл. 2) [11, 13]. Кроме того, нарушение эпидермального барьера является важным фактором, способствующим в дальнейшем развитию атопического марша и аллергической мультиморбидности у больных АтД [11].

Хотя АтД считается многофакторным заболеванием с неясной этиологией, в качестве основных триггеров наибольший интерес вызывают инфекционные агенты (в частности, стафилококки) и аллергены [1, 11, 13].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Выделяют две группы основных генетических факторов риска развития АтД: семейную отягощённость атопическими заболеваниями и дефекты генов филаггрина [15].

Исследователи указывают на строгую корреляцию между наследственной отягощённостью аллергическими заболеваниями и развитием АтД в 75% случаев [15]. Если один или оба родителя страдают АтД, у ребёнка намного выше риск развития АтД, чем бронхиальной астмы и аллергического ринита. Следовательно, помимо склонности к атопии существуют генетические факторы, специфичные для АтД [15–17]. В недавно опубликованном исследовании S.T. Sigurdardottir и соавт. [18], включившим данные обследования 5572 детей (средний возраст 8,2 года; 51,8% мальчиков), было показано, что наличие аллергических заболеваний в семейном анамнезе оказывало влияние на развитие АтД (экземы) в меньшей степени, чем на развитие респираторных аллергических заболеваний, но сильно коррелировало с наличием множества аллергических заболеваний (мультиморбидностью) у таких пациентов.

Следующий важный генетический фактор, влияющий на развитие АтД, — это мутации гена филаггрина. Филаггрин образуется из белка профилаггрина, находящегося в зернистом слое эпидермиса, и объединяет структурные белки, необходимые для создания прочного барьерного матрикса и поддержания проницаемости эпидермального барьера. Было доказано, что мутация гена, приводящая к потере функции филаггрина (*FLG LoF*), приводит к снижению увлажнения кожи и делает её более восприимчивой к воздействию факторов окружающей среды, включая аллергены и патогены [19, 20].

Почти у всех носителей мутаций гена филаггрина АтД развивается в течение первых 2 лет жизни [21], в то время как дети с более поздним началом заболевания не имеют этих мутаций [22]. Вероятно, генетически детерминированный дефицит филаггрина у больных АтД, инфильтрация кожи Т-клетками (включая Th_1 , Th_2 , а также другие субпопуляции лимфоцитов — Th_{17} и Th_{22}) и сдвиг иммунного ответа в сторону Th_2 -типа воспаления приводят к нарушению целостности эпителиального барьера [12, 14, 20].

В свою очередь, нарушения иммунного ответа могут стать причиной вторичного дефицита филаггрина, который приводит к увеличению пенетрации аллергенов через кожу и развитию сенсibilизации, что объясняет повышенный риск возникновения бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии у пациентов с АтД [23]. В большинстве исследований показана связь мутаций гена филаггрина с тяжёлой формой АтД [20–24]. Кроме того, такие пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой чаще нуждаются в госпитализации и требуют высоких финансовых затрат на лекарственную терапию [25], однако в другой работе не обнаружена ассоциация тяжёлой формы АтД с мутацией гена филаггрина [26].

Хорошо известно, что пациенты с мутациями гена филаггрина особенно подвержены влиянию многих внешних факторов, оказывающих прямое повреждающее действие на роговой слой кожи, ускоряющих распад филаггрина или ингибирующих его активность. Так, жёсткость воды наиболее пагубно влияет на эпидермальный барьер за счёт высокого содержания карбоната кальция и повышения pH кожи, что способствует разрушению корнеодесмосом и активации сериновых протеаз аллергенов [14, 27]. Кроме того, содержащийся в моющих средствах лаурилсульфат натрия увеличивает активность протеаз, особенно у больных с мутациями гена филаггрина [28]. Другие факторы окружающей среды (изменение климата, ультрафиолетовые лучи, поллютанты, табачный дым, микробиом кожи и т.п.) также снижают экспрессию филаггрина, напрямую повреждают роговой слой кожи и тем самым могут способствовать развитию обострений АтД [1, 11, 12].

В последнее время модуляцию экспрессии филаггрина связывают с особенностями микробиома кожи [8, 9, 11–13]. Известно, что сразу после рождения микробиом эпидермиса кожи ребёнка меняется за счёт её быстрой колонизации, в частности стафилококками. При АтД у 90% пациентов кожа обсеменена *Staphylococcus aureus*, который выделяет факторы вирулентности и суперантигены, индуцирующие через Th_2 -клетки развитие зуда кожи, активацию Treg-клеток, продукцию и *de novo* синтез воспалительных цитокинов (TSLP, IL-25, IL-33), повреждение корнеодесмосом и т.п. [1, 29–32]. Кроме того, экспрессия цитокинов Th_2 -лимфоцитов активируется под действием протеаз *S. aureus*, а его токсин усиливает аллергическую реакцию путём активации тучных клеток [30, 31]. Помимо негативного воздействия на кожный барьер, Th_2 -воспаление ингибирует синтез антимикробных пептидов β -дефензина-2 и β -дефензина-3, что способствует увеличению колонизации кожи *S. aureus*. В свою очередь, *S. aureus* экспрессирует несколько молекул (в частности δ - и α -токсины), которые напрямую стимулируют тучные клетки и вызывают повышение уровня IgE. При этом у носителей мутаций гена филаггрина отмечается в 7 раз более высокий риск развития стафилококковой инфекции кожи [32].

В совокупности иммунные изменения могут вызвать приобретённый дефицит филаггрина, и наоборот, нулевые мутации гена филаггрина могут стимулировать иммунные нарушения [1, 8, 11–13]. Об этом свидетельствуют данные о повышении в коже больных АтД экспрессии Th₂-цитокинов (особенно IL-4 и IL-13), которые подавляют эпидермальные барьерные гены и экспрессию филаггрина в кератиноцитах [33, 34]. В то же время распад филаггрина до аминокислот может усиливаться в результате снижения гидратации рогового слоя кожи или длительного применения топических глюкокортикоидов [31–33].

В последнее время описан широкий спектр вариаций гена филаггрина, в том числе его уникальные варианты были обнаружены в разных этнических группах [23]. Однако лишь у 10–50% больных АтД подтверждаются мутации гена филаггрина [11, 20]. Кроме того, большинство детей с АтД имеют благоприятный прогноз течения заболевания и даже «перерастают» свою болезнь [34–37]. В связи с этим следует предположить, что помимо мутаций гена филаггрина в патогенезе АтД задействованы другие генетические факторы (нарушение иммунного ответа, изменённое количество копий гена филаггрина, его эпигенетическая модификация и др.). Кроме того, дефекты эпидермального барьера при АтД включают не только аномалии эпидермальной дифференцировки (филаггрин, лорикрин и др.), но и плотных соединений (клаудины), производных липидов (церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты) и т.п.

На сегодняшний день исследователи указывают на различные варианты 81 гена, из которых предположительно 46 (по другим данным, до 70) могут быть связаны с АтД [19, 34–38]. Эти результаты получены с использованием в том числе современных технологий, включая полногеномное секвенирование.

Согласно последним исследованиям, пять основных групп генов вносят определённый вклад в патогенез АтД: одни кодируют эпидермальные структурные белки, барьерные ферменты и их ингибиторы, другие отвечают за регуляцию врождённого и адаптивного иммунного ответа (табл. 3) [19, 35, 37].

Известны также как минимум три синдрома, которые сопровождаются клиническими проявлениями АтД у детей и патогенез которых связан с другими (кроме филаггрина) мутациями генов эпидермального барьера: синдром Нетертона (вызванный мутацией в гене *SPINK5*), синдром гипериммуноглобулинемии Е (гипер-IgE) и недавно описанный так называемый синдром тяжёлого дерматита, аллергии и метаболического истощения (*severe dermatitis, allergies, and metabolic wasting, SAM syndrome*).

Для аутосомно-рецессивного заболевания — синдрома Нетертона — характерны тяжёлое течение АтД и высокий уровень общего IgE, врождённая ихтиозиформная эритродермия, IgE-опосредованная пищевая аллергия. Мутации в гене ингибитора протеазы серина (*SPINK5*), расположенного на хромосоме *5q31-32*, приводят к увеличению активности эпидермальных протеаз, что вызывает шелушение кожи ребёнка уже с первых дней жизни.

Таблица 3. Группы генов, ассоциированных с патогенезом atopического дерматита [37]

Table 3. Groups of genes associated with pathogenesis of atopical dermatitis [37]

Основные группы генов с известным вкладом в патогенез atopического дерматита	Примеры генов, вовлечённых в патогенез atopического дерматита
Гены эпидермального барьера	Филаггрин, филаггрин 2, горнерин Корнеодесмосомные гены (десмоглеин, десмоколлин) и гены плотного соединения (клаудины, окклюдины) Гены эпидермальных протеаз (калликреины, катепсины, каспаза-14) и их ингибиторы (<i>SPINK5</i> , цистатин А) <i>OVOL1</i> (овоподобный репрессор транскрипции) — фактор транскрипции, регулирующий экспрессию филаггрина
Гены, влияющие на механизмы врождённого иммунитета	<i>TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR9, TLR10, CD14, NOD1</i> и дефензины (<i>DEFB1</i>)
Гены, влияющие на механизмы адаптивного иммунитета	Гены субъединиц рецептора IgE (<i>FCεR1α</i>) Гены Th ₂ -ответа: <i>IL-4, IL-5, IL-13, IL2RA, IL-13RA, IL-5RA, TSLPR, IL-4R, IL-18, IL-31</i> Другие гены Th-лимфоцитов (<i>IL17A, TNFα, IL-22</i>) Гены Treg-лимфоцитов: <i>STAT-6, FOXP3, LRRC32</i>
Гены, кодирующие алармины, продуцируемые кератиноцитами	<i>IL-25, TSLP, IL-33</i>
Гены, регулирующие метилирование ДНК	<i>KIF3A</i>
Гены, регулирующие пути метаболизма витамина D	<i>CYP27A1, CYP2R1, VDR</i>

Характерны мигрирующие, серпигиозные, эритематозные чешуйчатые высыпания с зудом кожи, которые уменьшаются с возрастом; аномалия волос, так называемая «бамбуковая» дистрофия волос (*trichorrhexis invaginata*) — высокоспецифичный, но не обязательный признак, выявляемый при световой микроскопии: редкие, хрупкие обломанные в дистальной части стержня волосы; психомоторное отставание, аминоацидурия, гипоальбуминемия, иммунные нарушения и энтеропатия [6]. Вследствие дефектов эпидермального барьера характерны рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, отмечаются также другие проявления аллергии: крапивница, ангионевротический отёк, повышенный уровень общего IgE. Диагноз подтверждают идентификацией мутации *SPINK5* путём секвенирования ДНК или по клиническим признакам.

Синдром гипер-IgE — первичный иммунодефицит, который характеризуется клинической триадой: АтД и рецидивирующими кожными стафилококковыми и лёгочными инфекциями, а также повышенным уровнем сывороточного общего IgE в раннем детстве (в дальнейшем он может снижаться). Различают два типа заболевания: аутосомно-доминантный синдром гипер-IgE (AD-HIES, или синдром Джоба), при котором больные имеют нарушения со стороны соединительной ткани, иммунной, скелетной и сосудистой систем; и три подтипа аутосомно-рецессивного синдрома (AR-HIES), которые характеризуются высоким уровнем общего IgE, рецидивирующими инфекциями лёгких и кожи, включая вирусные (контагиозный моллюск, герпетическая экзема, папилломатоз), поражением центральной нервной системы, пищевой аллергией, но без изменений опорно-двигательного аппарата, без бронхоэктазов и пневматоцеле. В дальнейшем они подразделяются на мутации генов *TYK2* и *DOCK8* (этиология третьего подтипа неясна).

Синдром тяжёлого дерматита, аллергии и метаболического истощения (SAM syndrome) — аутосомно-рецессивный генодерматоз, вызываемый различными мутациями гена десмоглеина-1 (*DSG1*) или десмоплакина (*DSP*), которые кодируют десмосомный кадгерин десмоглеин-1 и десмосомный белок десмоплакин [38]. Отсутствие экспрессии *DSG1* приводит к нарушению образования десмосом и, следовательно, нарушению функции эпидермального барьера; активации Th₂-иммунного ответа и выработке цитокинов, связанных с аллергией. Для заболевания характерны эритродермия в раннем возрасте, задержка физического развития, тяжёлая ладонно-подошвенная кератодермия, кератит, тяжёлые стафилококковые инфекции, гипогаммаглобулинемия с переменными показателями эозинофилов и уровня IgE (в сторону повышения), а также антител изотипа IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам. Фокальная или диффузная кератодермия ладонно-подошвенной области может присутствовать даже у здоровых родственников с моноаллельной мутацией в гене *DSG1*.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Несмотря на то, что лишь 40% больных имеют мутации гена филлагрина, именно у них отмечен особый фенотип, который связан с риском развития в будущем сопутствующих atopических заболеваний. Кроме того, АтД у таких пациентов начинается в более раннем возрасте, что предполагает тесную связь между взаимодействием генов и окружающей средой [35]. Данную концепцию подтверждает исследование S.P. Smieszek и соавт. [35], включающее 386 образцов полногеномного секвенирования, в котором обнаружена сильная корреляция между возрастом начала АтД и наличием всех обнаруженных вариантов мутаций гена *FLG LOF* у детей до 2 лет.

Анализ 147 различных биомаркеров сыворотки крови позволил J.L. Thijs и соавт. [39] выявить как минимум три различных подтипа АтД. Следовательно, не только иммунные нарушения являются основной причиной заболевания, но и пациенты с АтД имеют разные реакции на внешние факторы (экзогенные стимулы). Среди них больные с мутациями *FLG LOF* могут представлять особую когорту, в которой экспосомный подход позволит более эффективно контролировать течение АтД на ранних этапах и предотвратит развитие коморбидных заболеваний в будущем (атопический марш) [40].

Как известно, влияние внешних факторов на гены, не вызывающее изменение непосредственно самого генетического кода (т.е. ДНК-последовательности), изучает наука эпигенетика. В основном эпигенетические изменения могут регулировать экспрессию генов за счёт модификации гистоновых белков и их влияния на хроматин; метилирования цитозина и изменения транскрипции гена; образования некодирующих РНК, включая микро-РНК (*miRNA*), малых интерферирующих РНК (*siRNA*), длинных некодирующих РНК (*ln-RNA*) и PVI-взаимодействующих РНК (*piRNA*) [36, 37, 41].

Эпигеном больных АтД отличается от здоровых людей факторами, регулирующими гены, кодирующие структурные белки эпидермиса, и/или регулирующими иммунный ответ и воспалительные процессы (IL-4, IL-13, толл-подобные рецепторы и т.п.) [37]. Решающими регуляторами в развитии АтД считают метилирование ДНК и микро-РНК [36, 37, 40–43]. Установлено, что эти изменения могут иметь место в процессе эмбриогенеза, пре- и постнатальном периодах развития ребёнка и сохраняться постоянно или быть обратимыми.

На сегодняшний день описано много различных неспецифических, специфических и внутренних факторов, составляющих «экспосом» для АтД [42]. Идентифицировано большое количество механизмов, с помощью которых эпигенетические изменения могут регулировать

экспрессию генов. Их роль тщательно описана в недавних обзорах [36, 37, 40, 41, 43]. Однако следует признать, что причинную связь между действием определённых экспосомных факторов с риском развития АТД доказать не удалось [7]. Тем не менее более глубокое понимание роли факторов окружающей среды, вносящих вклад в патогенез АТД, позволит целенаправленно влиять на раннюю регуляцию иммунного ответа, аллергическую сенсibilизацию, нарушение микробиомы кожи и развитие в дальнейшем сопутствующих атопических заболеваний. Кроме того, изучение экспосомы позволит дополнить текущие знания об эндотипах АТД и улучшить персонализированный подход к лечению данного заболевания [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Какие именно факторы окружающей среды и генетические изменения участвуют в детерминации и проявлениях АТД, точно не ясно. Исследования подтверждают, что речь идёт о многих причинах, которые могут влиять на этиологию АТД и определяются не до конца известными экзогенными, клеточными и генетическими факторами. Хотя мутации гена филаггрина считаются сильным генетическим фактором риска, развитие АТД связано со многими причинами и сложными иммунными реакциями, которые различаются в зависимости от сроков начала заболевания, степени тяжести течения, экспозиции триггеров (инфекции, аллергены, стрессы, ирританты), ответа на терапию и т.п. Степень важности

каждого из факторов, триггера или причины отличаются у каждого пациента и зависят от возрастных групп. Их следует тщательно идентифицировать в каждом конкретном случае для достижения оптимального эффекта в лечении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании статьи.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declare that she has no competing interests.

Author's contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bieber T. Atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358, N 14. P. 1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081
2. Abuabara K., You Y., Margolis D.J., et al. Genetic ancestry does not explain increased atopic dermatitis susceptibility or worse disease control among African American subjects in 2 large US cohorts // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 1. P. 192–198. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.044
3. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 1. P. 3–16. doi: 10.1111/all.12270
4. Hugg T., Ruotsalainen R., Jaakkola M.S., et al. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children // *Eur J Epidemiol*. 2008. Vol. 23, N 2. P. 123–133. doi: 10.1007/s10654-007-9217-z
5. Miller G., Jones D. The nature of nurture: refining the definition of the exposome // *Toxicol Sci*. 2014. Vol. 137, N 1. P. 1–2. doi: 10.1093/toxsci/kft251
6. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 6. P. 1251–1258. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
7. Wegienka G., Zoratti E., Cole J. The role of the early-life environment in the development of allergic disease // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015. Vol. 35, N 1. P. 1–17. doi: 10.1016/j.jiac.2014.09.002
8. Edslev S., Agner T., Andersen P. Skin microbiome in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
9. Kong H., Oh J., Deming C., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis // *Genome Res*. 2012. Vol. 22, N 5. P. 850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111
10. Silverberg N.B. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 2: triggers and grading // *Cutis*. 2016. Vol. 97, N 5. P. 326–329.
11. Celebi Sözen Z., Cevhertas L., Nadeau K., et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 6. P. 1517–1528. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024
12. Tamagawa-Mineoka R., Katoh N. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 8. P. 2671. doi: 10.3390/ijms21082671
13. Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 8. P. 4130. doi: 10.3390/ijms22084130

14. Katayama I., Aihara M., Ohya Y., et al; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017 // *Allergol Int.* 2017. Vol. 66, N 2. P. 230–247. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.003
15. Elmose C., Thomsen S.F. Twin studies of atopic dermatitis: interpretations and applications in the filaggrin era // *J Allergy (Cairo)*. 2015. Vol. 2015. P. 902359. doi: 10.1155/2015/902359
16. Barnes K.C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009 // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 1. P. 16–29. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008
17. Ring J., Alomar A., Bieber T., et al.; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012. Vol. 26, N 8. P. 1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635
18. Sigurdardottir S.T., Jonasson K., Clausen M., et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: the EuroPrevall-iFAAM birth cohort // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 9. P. 2855–2865. doi: 10.1111/all.14857
19. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* 2009. Vol. 122, Pt. 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
20. Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124, N 1. P. 36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
21. Bisgaard H., Simpson A., Palmer C.N., et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure // *PLoS Med.* 2008. Vol. 5, N 6. P. e131. doi: 10.1371/journal.pmed.0050131
22. Rupnik H., Rijavec M., Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood // *Br J Dermatol.* 2015. Vol. 172, N 2. P. 455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
23. Rodríguez E., Baurecht H., Herberich E., et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123, N 6. P. 1361–1370. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036
24. Morar N., Cookson W.O., Harper J.I., Moffatt M.F. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis // *J Invest Dermatol.* 2007. Vol. 127, N 7. P. 1667–1672. doi: 10.1038/sj.jid.5700739
25. 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. Vol. 179, N 3. P. 717–723. doi: 10.1111/bjd.16720
26. Ballardini N., Kull I., Söderhäll C., et al. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 3. P. 588–594. doi: 10.1111/bjd.12196
27. Engebretsen K., Kezic S., Jakasa I., et al. Effect of atopic skin stressors on natural moisturizing factors and cytokines in healthy adult epidermis // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 3. P. 679–688. doi: 10.1111/bjd.16487
28. Danby S., Brown K., Wigley A., et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 1. P. 68–77. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.037
29. Clausen M., Edslev S., Andersen P., et al. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 177, N 5. P. 1394–1400. doi: 10.1111/bjd.15470
30. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1111/bjd.15470
31. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature*. 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
32. Miajlovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
33. Khayyira A., Rosdina A., Irianti M., Malik A. Simultaneous profiling and cultivation of the skin microbiome of healthy young adult skin for the development of therapeutic agents // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, N 4. P. e03700. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
34. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al.; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 113, N 5. P. 925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778
35. Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7
36. Bin L., Leung D. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016. Vol. 12. P. 52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
37. Nedoszytko B., Reszka E., Gutowska-Owsiak D., et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 18. P. 6484. doi: 10.3390/ijms21186484
38. Samuelov L., Sarig O., Harmon R.M., et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting // *Nat Genet.* 2013. Vol. 45, N 10. P. 1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739
39. Thijs J.L., Strickland I., Bruijnzeel-Koomen C., et al. Serum biomarker profiles suggest that atopic dermatitis is a systemic disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 4. P. 1523–1526. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.991
40. Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 1. P. 63–74. doi: 10.1111/all.13946
41. Yu X., Wang M., Li L., et al. MicroRNAs in atopic dermatitis: a systematic review // *J Cell Mol Med.* 2020. Vol. 24, N 11. P. 5966–5972. doi: 10.1111/jcm
42. Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 6. P. 849–856. doi: 10.1111/all.13123
43. Schmidt A.D., de Strong C. Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis // *Exp Dermatol.* 2021. Vol. 30, N 8. P. 1150–1155. doi: 10.1111/exd.14392

REFERENCES

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081
2. Abuabara K, You Y, Margolis DJ, et al. Genetic ancestry does not explain increased atopic dermatitis susceptibility or worse disease control among African American subjects in 2 large US cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):192–198. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.044
3. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):3–16. doi: 10.1111/all.12270
4. Hugg T, Ruotsalainen R, Jaakkola MS, et al. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(2):123–133. doi: 10.1007/s10654-007-9217-z
5. Miller G, Jones D. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci.* 2014;137(1):1–2. doi: 10.1093/toxsci/kft251
6. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
7. Wegienka G, Zoratti E, Cole J. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):1–17. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.002
8. Edslev S, Agner T, Andersen P. Skin microbiome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
9. Kong H, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111
10. Silverberg NB. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 2: triggers and grading. *Cutis.* 2016;97(5):326–329.
11. Celebi Sözen Z, Cevhertas L, Nadeau K, et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1517–1528. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024
12. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic dermatitis: identification and management of complicating factors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671
13. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
14. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, et al.; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):230–247. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.003
15. Elmore C, Thomsen SF. Twin studies of atopic dermatitis: interpretations and applications in the filaggrin era. *J Allergy (Cairo).* 2015;2015:902359. doi: 10.1155/2015/902359
16. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):16–29. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008
17. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al.; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635
18. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2021;76(9):2855–2865. doi: 10.1111/all.14857
19. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 9):1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
20. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):36–43. doi: 10.1016/j.ana.2019.10.008
21. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008;5(6):e131. doi: 10.1371/journal.pmed.0050131
22. Rupnik H, Rijavec M, Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
23. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1361–1370. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036
24. Morar N, Cookson WO, Harper JL, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(7):1667–1672. doi: 10.1038/sj.jid.5700739
25. 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;179(3):717–723. doi: 10.1111/bjd.16720
26. Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, et al. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):588–594. doi: 10.1111/bjd.12196
27. Engebretsen K, Kezic S, Jakasa I, et al. Effect of atopic skin stressors on natural moisturizing factors and cytokines in healthy adult epidermis. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):679–688. doi: 10.1111/bjd.16487
28. Danby S, Brown K, Wigley A, et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects. *J Invest Dermatol.* 2018;138(1):68–77. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.037
29. Clausen M, Edslev S, Andersen P, et al. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1394–1400. doi: 10.1111/bjd.15470
30. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1111/bjd.15470
31. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
32. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015

- 33.** Khayyira A, Rosdina A, Irianti M, Malik A. Simultaneous profiling and cultivation of the skin microbiome of healthy young adult skin for the development of therapeutic agents. *Helijon*. 2020;6(4):e03700. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
- 34.** Illi S, von Mutius E, Lau S, et al.; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925–931. doi: 10.1016/j.jaci.2004.01.778
- 35.** Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep*. 2020;10(1):2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7
- 36.** Bin L, Leung D. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
- 37.** Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484
- 38.** Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739
- 39.** Thijs JL, Strickland I, Brujnzeel-Koomen C, et al. Serum biomarker profiles suggest that atopic dermatitis is a systemic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1523–1526. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.991
- 40.** Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63–74. doi: 10.1111/all.13946
- 41.** Yu X, Wang M, Li L, et al. MicroRNAs in atopic dermatitis: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2020;24(11):5966–5972. doi: 10.1111/jcm
- 42.** Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017;72(6):849–856. doi: 10.1111/all.13123
- 43.** Schmidt AD, de Strong C. Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2021;30(8):1150–1155. doi: 10.1111/exd.14392

ОБ АВТОРЕ

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н.;

адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;

eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Dali Sh. Macharadze, MD, Dr. Sci (Med.);

address: 6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;

eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru