

# Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филаггрина в клинической практике (обзор литературы)

А. С. Круглова, Н. О. Переверзина

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию об одном из основных факторов нарушения кожного барьера – дисфункции филаггрина – важнейшего структурного белка эпидермиса, влияющего на финальный этап дифференцировки кератиноцитов и являющегося основой натурального увлажняющего фактора. Данные о ведущей роли дефекта филаггрина в патогенезе ряда дерматозов делают его привлекательной мишенью для создания топических дерматокосметических средств с целью восполнения его дефицита. Филагринол – модулятор синтеза белка филаггрина, запатентованный комплекс из неомыляемых фракций растительных масел, который стимулирует созревание профилаггрина, активируя АТФазы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, и индуцируя включение гистидина в зернистый слой. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс ее старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации. Первым зарегистрированным на сегодняшний день в РФ эмоментом с филагринолом 5% является Адмера®.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кожный барьер, филаггрин, функции филаггрина, филагринол, Адмера®.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review)

L. S. Kruglova, N. O. Pereverzina

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

## SUMMARY

The article is of an overview nature and contains up-to-date information about one of the main factors in the violation of the skin barrier, filaggrin dysfunction, which is a component of the natural moisturizing factor. The data on the leading role of the filaggrin defect in the pathogenesis of a number of dermatoses make it an attractive target for the creation of topical dermatocosmetics in order to compensate for its deficiency. The first and only registered emollient with a modulator of filaggrin activity from unsaponifiable fractions of vegetable oils is filagrinol, which stimulates the maturation of profilaggrin by activating ATPases involved in dephosphorylation of profilaggrin and inducing the incorporation of histidine into the granular layer [30]. It is expected that thanks to plant lipids this formula enhances the skin's ability to renew, significantly slowing down the aging process and restores the skin's water-holding capacity, thereby normalizing the degree of hydration.

**KEY WORDS:** skin barrier, filaggrin, filaggrin functions, filagrinol, Admera®.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Исследования последних десятилетий, посвященные изучению патогенеза хронических дерматозов, показали важную роль нарушений кожного барьера. Барьерные свойства кожи обеспечиваются физико-химическими свойствами водно-липидной мантии, роговым слоем, высокоспециализированными липидами, плотными контактами (ТЖ) и сетью клеток Лангерганса (иммунологический барьер). Дисфункция кожного барьера может быть связана с различными причинами, в частности при ряде патологий напрямую коррелирует с дефицитом филаггрина.

Филаггрин (англ. FILament AGGRegating proteIN) – структурный белок кожи и важнейший компонент эпидермиса, который обеспечивает барьерную функцию. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилаггрина, высокофосфорилированного, богатого гистидином полипептида массой примерно 400–500 кДа. Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, которые видны в световой микроскоп в зернистом слое эпидермиса (рис. 1).

Во время посттрансляционного процессинга профилаггрин в результате протеолиза и дефосфорилирования расщепляется



Рисунок 1. Процесс кератинизации.

на отдельные полипептиды филаггрина, размер каждого из которых составляет приблизительно 35 кДа. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом – кератиновыми филаментами (отсюда и название «белок, агрегирующий филаменты»). Мономерный филаггрин также связывается с кератином 1-го и 10-го типов, образуя тесные связи. Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение

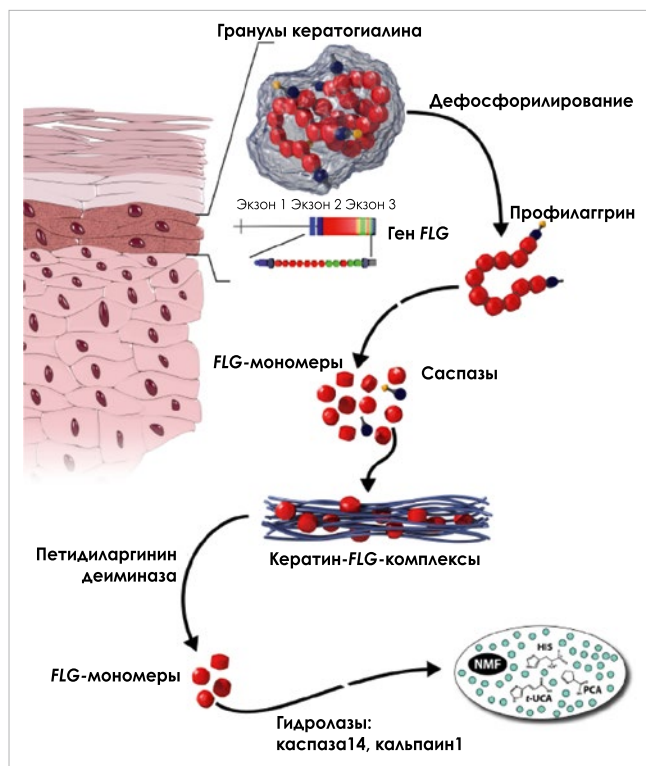


Рисунок 2. Синтез и метаболизм филагрина.

в кожу аллергенов и инфекционных агентов [1]. Интересно, что у млекопитающих на кератиновые волокна и связывающий их филаггрин приходится 80–90% общей массы белка эпидермиса [2]. В последующем филаггрин протеолизует с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин, аргинин) и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, транс-урокаиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора (НУФ), а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [3]. Ген, кодирующий филаггрин (*англ.* filaggrin gene, *FLG*), находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), состоит из трех экзонов, двух интронов и входит в состав эпидермального дифференцировочного комплекса, который обеспечивает сложный механизм дифференцировки эпидермиса [4]. Первый экзон – некодирующий. Во втором экзоне начинается генетическая программа для синтеза белка. Третий экзон, самый большой, кодирует полипептид профилаггрин и содержит от 10 до 12 тандемных повторов [5] (*рис. 2*). Вследствие нарушения синтеза филагрина, его недостаточности, генетических мутаций возникает

несостоятельность кожного барьера, что может приводить к развитию сухости кожи, а также отсутствию натуральной защитной гидролипидной пленки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем и, соответственно, проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, данные факторы играют важную роль в возникновении ксероза кожи, atopического дерматита (АтД), ихтиоза и других патологий [6].

### История открытия филагрина

Физиологическая значимость компонентов зернистого слоя была впервые описана за несколько лет до фактической идентификации самого филагрина: в 1968 году Vorhees и соавт. сообщили, что эпидермис больных псориазом морфологически отличается от нормальной кожи, поскольку в зернистом слое отсутствуют гранулы кератогиалина [7]. В 1977 году Beverly Dale идентифицировал практически нерастворимый, богатый гистидином белок, который впоследствии был назван филаггрином [8]. Впоследствии, в 1985 году, биопсия кожи пациентов с вульгарным ихтиозом показала уменьшение или отсутствие гранул кератогиалина (основным компонентом которых является профилаггрин) при световой микроскопии [9, 10]. Было отмечено, что гранулы имеют неправильную форму или полностью отсутствуют. Иммуноокрашивание биоптатов кожи показало снижение экспрессии белка филагрина, а также сообщалось о снижении мРНК профилагрина в кератиноцитах [11, 12]. Ген профилагрина был частично секвенирован в 1992 году [13]. Однако определить мутации в данном гене было невозможно до 2006 года, поскольку ген профилагрина является очень большим, с рядом повторов, что технически затрудняет секвенирование с использованием стандартной полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 2006 году были идентифицированы первые две нулевые мутации *FLG* (R 501X и 2282del4) в первом повторе 3-го экзона *FLG*, что приводило к развитию вульгарного ихтиоза и atopической экземы [14]. В 2009 году впервые в доклинических исследованиях было выявлено, что у мышей с дефицитом филагрина происходит повышенное проникновение аллергенов в кожу. А в 2011 году впервые стали связывать изменения *FLG* с риском развития atopического дерматита (экземы), (*рис. 3*).

Перспективным направлением на сегодняшний день считается разработка средств, стимулирующих выработку филагрина.

### Функции филагрина и его роль в развитии патологических состояний

Как описано выше, филаггрин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает формирование связей между роговыми клетками. Кроме того, он вносит основной вклад (50%) в образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. Система натурального увлажняющего фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF; НУФ) состоит из различных гидрофильных субстанций, которые вырабатываются в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основные составляющие НУФ: аминокислоты, в частности пирролидонкарбоновая кислота (PCA); мочевины; молочная кислота; пироглутаминовая кис-

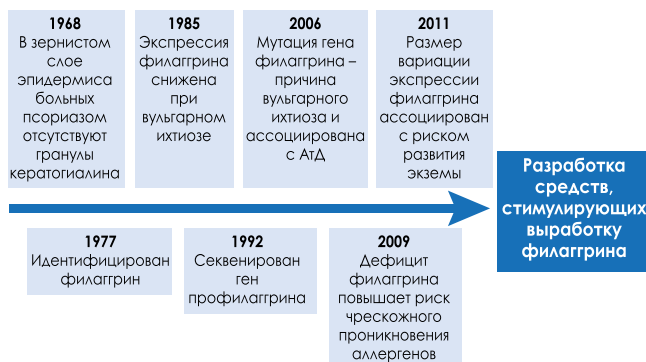


Рисунок 3. История открытия филагрина.

лота; сахара; органические кислоты; пептиды; ионы (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты и др.); лимонная кислота и ее производные [15]. НУФ формирует защитный барьер кожи, препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды, колонизации патогенами, проникновению токсических веществ и аллергенов [16]. Трансуроканиновая кислота под действием ультрафиолета трансформируется в цис-уроканиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействиям ультрафиолетовых лучей, оказывает иммуномодулирующее свойство, играет важную роль в поддержании оптимального кислого pH в роговом слое. Филаггрин влияет на синтез керамидов, поддерживая правильное соотношение липидов (церамиды / холестерин / жирные кислоты) и отвечает за своевременную сборку липидных пластов. Кроме того, филаггрин регулирует активность некоторых генов, участвуя в обмене кальция, формируя собственную внутриклеточную защиту от УФ. Таким образом филаггрин – незаменимый участник каждого из элементов эпидермального барьера (рис. 4).

В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодны и приводят к образованию неактивной формы белка [17]. По данным Smith и соавт., это приводит к образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гигроскопических аминокислот НУФ, трансэпидермальной потере воды и чрезмерной десквамации [18]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия клинических проявлений и степени нарушения защитного слоя кожи [17].

У пациентов с мутациями в гене филаггрина отмечается повышенный риск развития атопического дерматита, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [17]. В коже пациентов с атопическим дерматитом происходит нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул, что приводит к значительному дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате – к нарушению барьерной функции кожи [19]. По мнению Gruber и соавт., такой фенотип наиболее тесно связан с нулевыми мутациями гена филаггрина и характеризуется тяжелым течением заболевания, торпидностью к терапии и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями IgE и аллергической сенсibilизацией. Кроме того, у таких пациентов с атопией и мутациями в гене филаггрина индекс тяжести заболевания SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной рогового слоя. При отсутствии мутаций такая корреляция не отмечается [20]. Также при наличии нулевых мутаций *FLG* у пациентов с атопическим дерматитом чаще отмечается тяжелая степень тяжести, также они имеют большую частоту рецидивов и госпитализаций [21]. При этом ксероз и воспаление кожи при АД, приводящие к усугублению нарушений барьерной функции, способствуют проникновению аллергенов, ксенобиотиков и патогенов. К еще большему снижению экспрессии филаггрина могут привести цитокины, которые синтезируются в ответ на возникающее воспаление [22]. В других исследованиях было показано, что у больных ато-



Рисунок 4. Роль филаггрина.

пическим дерматитом и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X, значительно чаще выявляются антитела к антигенам грибов *Candida* и *Malassezia*. Это может свидетельствовать о том, что нарушение синтеза филаггрина предрасполагает к эпикутанной сенсibilизации по IgE-типу [23]. При анализе образцов кожи пациентов с атопическим дерматитом отмечается также пониженное количество не только филаггрина, но и инволюкрина [24].

При использовании гистологических и молекулярно-биологических методов исследования была выявлена корреляция между отсутствием или пониженным содержанием филаггрина и нарушением эпидермального гомеостаза у пациентов с ихтиозом. Ихтиоз – это наследственное заболевание кожи, при котором нарушается процесс ороговения. В результате мутации, приводящей к потере функционального состояния в гене филаггрина, нарушается дифференцировка клеток эпидермиса, что проявляется ксерозом, утолщением кожи и ее обильным шелушением. Исследования биоптатов кожи пациентов с вульгарным ихтиозом с помощью световой и электронной микроскопии выявили отсутствие или аномальную форму гранул кератогиалина, а иммуноокрашивание аналогичных биоптатов указывало на отсутствие филаггрина [25, 26].

Инволютивные изменения не являются сами по себе патологией, но они могут сопровождаться такими состояниями, как ксероз кожи и зуд. Иммуногистохимическое исследование эпидермиса на коже голени у молодых и пожилых добровольцев показало заметное уменьшение филаггрина и инволюкрина в эпидермисе на коже голени у пожилых людей [27]. Вопрос о механизмах, приводящих к снижению количества филаггрина в коже пожилых людей, был рассмотрен Rinnerthaler и соавт., которые проанализировали экспрессию гена филаггрина, лорикрина и малого белка, богатого пролином (small proline-rich protein, SPRR), в гистологических образцах кожи добровольцев молодого, среднего и пожилого возраста из регионов, не подверженных избыточному солнечному облучению [28]. Было отмечено заметное увеличение мРНК SPRR (от 10 до 100 раз у людей среднего возраста, по сравнению с молодыми, и у пожилых, по сравнению с молодыми, соответственно), а также трехкратное снижение уровня мРНК филаггрина и лорикрина. Повышение SPRR и снижение лорикрина может влиять на механические свойства рогового слоя. С возрастом содержание филаггрина резко снижается, и это может быть причиной того, что роговой слой у пожилых людей характеризуется сниженной гидратацией и способностью связывать воду.

## Эмоленты

Одним из индукторов активности филагтрина является филагринол, который содержит липидные компоненты — неомыляемые фракции липидов [29]. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белка профилагтрина. Среди них PPAR, «рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором», который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, уменьшает проницаемость кожного барьера, увеличивает синтез липидов в эпидермисе. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими липидными метаболитами. Эксперименты с кератиноцитами в культуре показали, что стимуляция рецептора PPAR вызывает увеличение уровня белков, связанных с дифференцировкой, включая профилагтрин. Поэтому сегодня можно с уверенностью выдвинуть гипотезу о том, что филагринол с его пулом липидных веществ непосредственно связывается с ядерным рецептором PPAR, активируя синтез филагтрина.

Первым эмоментом на российском рынке дерматокосметики, который содержит модулятор синтеза белка филагтрина — филагринол 5 %, является Адмера. При местном примене-

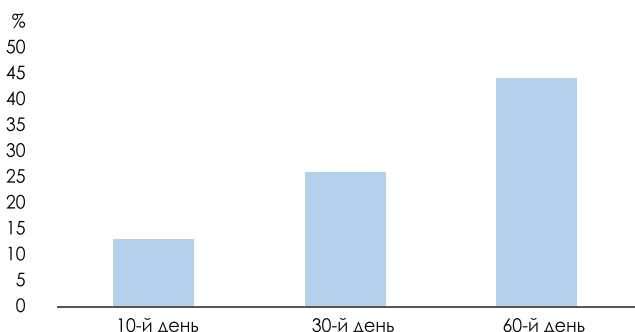


Рисунок 5. Увеличение содержания воды в эпидермисе (по данным корнеометрии).

Таблица 1  
Снижение продукции малондальдегида после УФ-воздействия на фоне применения филагринола

| Номер                  | Количество малонового диальдегида, нмоль/мг белка |             | Уменьшение количества     |
|------------------------|---------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
|                        | Контроль*                                         | Филагринол* |                           |
|                        |                                                   |             | Малонового диальдегида, % |
| 1                      | 7,10                                              | 3,40        | 52,10                     |
| 2                      | 4,90                                              | 2,70        | 44,90                     |
| 3                      | 5,40                                              | 2,50        | 53,70                     |
| 4                      | 3,80                                              | 2,10        | 44,80                     |
| 5                      | 6,30                                              | 2,90        | 54,00                     |
| 6                      | 6,70                                              | 3,10        | 53,70                     |
| 7                      | 5,90                                              | 4,00        | 832,20                    |
| 8                      | 5,20                                              | 2,30        | 55,80                     |
| 9                      | 7,40                                              | 2,90        | 60,80                     |
| 10                     | 4,60                                              | 2,500       | 45,70                     |
| Среднее значение       | 5,73                                              | 2,84**      | 49,80                     |
| Стандартное отклонение | 1,16                                              | 0,56        | 8,08                      |

Примечание: \* — среднее значение двух измерений для каждого образца; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контрольными данными.

нии филагринол стимулирует созревание профилагтрина, активируя АТФазы, участвующие в дефосфорилировании профилагтрина, и индуцируя включение гистидина в зернистый слой [30]. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс ее старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации. Филагринол, стимулируя синтез филагтрина, способствует также пополнению запасов НУФ. Кроме филагринола, в состав крема Адмера входят такие активные компоненты, как церамид РС 104, натуральные липиды (масло ши, манго, алоэ, какао), ниацинамид, глицерол, 18-бета-глициретиновая кислота. Адмера не только восполняет дефицит отдельных веществ, которых не хватает при АтД или при ксерозе, но и активирует синтез филагтрина, тем самым помогает восстанавливать структуру кожи.

Было проведено исследование, в котором изучили уровень гидратации кожи, а также субъективные ощущения при использовании 8%-ного филагринола в эмульсии (экспериментальная группа) в сравнении с эмульсией без филагринола (контрольная группа) два раза в день в течение 60 дней. Гидратация измерялась с помощью корнеометра. Было выявлено, что гидратация увеличивалась на 13, 19, 26, 33, 39 и 44 % к 10-му, 20-му, 30-му, 40-му, 50-му и 60-му дням соответственно в группе, использующей филагринол (рис. 5).

Тогда как уровень гидратации оставался практически без изменения в контрольной группе. С помощью сенсорных тестов оценивались субъективные ощущения по шкале от 1 до 3 по показателям: общее состояние, гидратация, эластичность и шероховатость. Показатели гидратации после использования филагринола со временем увеличивались и составляли 6,83, 7,63, 8,18, 8,63, 8,98, 9,50 и 9,73 в дни 0-й, 10-й, 20-й, 30-й, 40-й, 50-й и 60-й соответственно, тогда как показатели в контрольной группе составляли лишь 7,23 на 60-й день [31]. Кроме того, при наружном применении филагринол предотвращает процессы перекисного окисления после воздействия солнечного излучения [32]. После обработки 8%-ной эмульсией модулятора филагтрина было показано снижение продукции малондальдегида на 35,4 % после однократного применения и на 49,8 % — после 10 дней повторного местного применения (табл. 1) [32].

Крем Адмера может быть рекомендован к использованию пациентам с атопическим дерматитом, а также при ксерозе различного генеза (пожилой возраст, ихтиоз и т.п.).

## Заключение

Классическим примером дерматоза с нарушением барьерной функции кожи является АтД. При атопическом дерматите дефект эпидермального барьера может быть связан с генетической мутацией гена филагтрина. В норме филагтрин связывает нити кератина в роговом слое и участвует в формировании прочных роговых конвертов, которые защищают от проникновения аллергенов, раздражающих веществ, микроорганизмов. Распадаясь на аминокислоты, филагтрин составляет основу натурального увлажняющего фактора, препятствует потере воды, поддерживает гидробаланс кожи. За счет кислых продуктов метаболизма филагтрин участвует в формировании «кислотной мантии» рогового слоя — дополнительной защите от патогенных микроорганиз-

мов (в том числе *S. aureus*). Дефицит филаггрина у пациентов с мутацией гена *FLG* приводит к значительному снижению уровня натурального увлажняющего фактора, изменению pH, усилению экспрессии ИЛ-1b, к развитию типа I реакции на интерферон-опосредованный стресс. Это приводит к тому, что у пациентов с АтД с мутацией гена *FLG* отмечается более высокий уровень сенсибилизации к аллергенам, повышенный риск формирования бронхиальной астмы и аллергического ринита, более тяжелое течение АтД, а также возрастает риск развития герпетической экземы [33]. Синтез филаггрина при atopическом дерматите может угнетаться вторично, даже при отсутствии мутации гена *FLG*. На экспрессию филаггрина также влияют факторы окружающей среды, механические повреждения (например, при зуде), цитокины, активирующиеся при аллергическом воспалении – ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-25 или ИЛ-31, колонизирующие кожу патогенные микроорганизмы, некоторых местных и системных методов лечения.

Регулярный уход за кожей с помощью эмоментов необходим всем пациентам с atopическим дерматитом. Эмоменты рекомендуется применять при любой степени тяжести, постоянно (в стадии обострения и ремиссии), часто (не менее 3–4 раз в день) [34]. Адмера – это инновационный эмомент с филагринолом. Филагринол увеличивает активность АТФазы, необходимой для созревания из профилаггрина в филаггрина, активирует специальные ядерные рецепторы PPAR, увеличивая синтез профилаггрина и филаггрина. Филагринол и комплекс активных компонентов (церамид РС 104, ниацинамид, 18-бета-глицирретиновая кислота, натуральные масла) крема Адмера способствуют интенсивному увлажнению, восстановлению липидного баланса, смягчению и поддержанию многоуровневой защиты чувствительной кожи при АтД.

#### Список литературы / References

- Ehrhardt P, Brandner Johanna M, Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*. 2008; 17, No. 12. С. 1063–1072.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*. 2008; 17 (12). P. 1063–1072.
- Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, Nirunskiri V, Dale BA. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *The Journal of Biological Chemistry*. 1992; 267 (33). P. 23772–23781.
- Кудрявцева А. В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при atopическом дерматите. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. № 4. С. 82–89.
- Kudryavtseva A. V. Violation of the skin barrier as a leading factor in the formation of a local inflammatory process in atop dermatitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology*. 2017. No. 4. P. 82–89.
- Брагина Е. Е. Филаггрина и кератины в формировании защитного барьера. *Обзор. Пластическая хирургия и косметология*. 2011. № 4.
- Bragina E. E. Filaggrin and keratins in the formation of a protective barrier. *Overview. Plastic Surgery and Cosmetology*. 2011. No. 4.
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12; 387 (10023): 1109–1122.
- Steinert PM, Cantier JS, Teller DC, Lonsdale-Eccles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78: 4097–4101.
- Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6; 365 (14): 1315–27.
- Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol*. 1985; 84: 191–194.
- Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337–342.
- Nirunskiri V, Zhang SH, Fleckman P. Reduced stability and bi-allelic, coequal expression of profilaggrin mRNA in keratinocytes cultured from subjects with ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1998; 110: 854–861.
- Manabe M, Sanchez M, Sun TT, et al. Interaction of filaggrin with keratin filaments during advanced stages of normal human epidermal differentiation and in ichthyosis vulgaris. *Differentiation*. 1991; 48: 43–50.
- Presland RB, Boggess D, Lewis SP, et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (f/f) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 1072–1081.
- Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337–342.
- Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции. *Дерматовенерология и косметология*. 2002. № 2.
- Aravitskaya E. R., Sokolovsky E. V. Dry skin. Causes of occurrence. Correction principles. *Dermatovenereology and Cosmetology*. 2002. No. 2.
- Фунникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза. *Косметолог*. 2013. № 1.
- Funkova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern research. *Diagnosis criteria. Cosmetologist*. 2013. No. 1.
- Komova EG, et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atop dermatitis in children. *Genetic testing and molecular biomarkers J*. 2014. No. 12.
- Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006; 38: 337–342.
- Волосовцев А. П., Кривоустов С. П., Павлик Е. В. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста. *Здоровье ребенка*. 2013. No. 2.
- Volosovets A. P., Krivopustov S. P., Pavlik E. V. The role of filaggrin in pediatric allergology. *Child health*. 2013. No. 2.
- Максимова Ю. В. и др. Наследственность и atopический дерматит [Электронный ресурс]. Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. 2013. № 6.
- Maximova Yu. V. and others. Heredity and atop dermatitis [Electronic resource]. *Medicine and education in Siberia: a network scientific publication*. 2013. No. 6.
- Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atop dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. 2015 Feb; 172 (2): 455–61.
- Brown Sara J. Atopic eczema and the filaggrin story. *Sara J. Brown, Alan D. Brown. Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008; 27 (2): 128–37.
- Белозерова А. П. Показатели сенсибилизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных алергодерматозами с мутациями гена филаггрина. *Дерматология и венерология*. 2011. № 4.
- Belozerovala A. P. Indices of sensitization to antigens of opportunistic fungi *Malassezia* and *Candida* in patients with allergic dermatoses with filaggrin gene mutations. *Dermatology and Venereology*. 2011. No. 4.
- Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atop skin. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 442–446.
- Sybert VP, Dale BA, Holbrook KA. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with the absence of keratohyaline granules. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 191–194.
- Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Evans AT, Goudie DR, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Munro CS, Sergeant A, O'Regan G, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Presland RB, Fleckman P, McLean WH. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet.* 2006; 38: 337–342.
- Tezuka T, Qing J, Saheki M, Kusuda S, Takahashi M. Terminal differentiation of facial epidermis of the aged: immunohistochemical studies. *Dermatology* 1994; 188: 21–24.
- Rinnerthaler M, Duschl J, Steinbacher P, Salzmann M, Bischof J, Schuller M, Wimmer H, Peer T, Bauer JW, Richter K. Age-related changes in the composition of the cornified envelope in human skin. *Exp. Dermatol*. 2013; 22: 329–335.
- Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables. *Lexicon Vevy Europe*. 2011; 1: 1–4.
- Favre A, Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filaggrin®. *Lexicon Vevy* 1987; 4: 49–51.
- Rialdi G, Hauf E. Evaluation of the effects of Filaggrin® on human skin. *Lexicon Vevy* 1988; 3: 30–38.
- Rialdi G, Hauf E. Biochemical Evaluation of Filaggrin® protection on the skin aspect through time (skin momentum). *Lexicon Vevy Europe* 1988; 2: 16–20.
- Ying S., Meng Q., Corrigan C. J., Lee T. H. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 118. P. 1386–1388.
- Атопический дерматит. Клинические рекомендации 2020. [https://www.nrcl.ru/atopic\\_dermatitis\\_2020](https://www.nrcl.ru/atopic_dermatitis_2020) дата обращения 04.08.21.
- Atopic dermatitis. Clinical guidelines 2020. [https://www.nrcl.ru/atopic\\_dermatitis\\_2020](https://www.nrcl.ru/atopic_dermatitis_2020) date of access 04.08.21.

Статья поступила / Received 17.09.21

Получена после рецензирования / Revised 27.09.21

Принята в печать / Accepted 04.10.21

#### Сведения об авторах

**Круглова Лариса Сергеевна**, д.м.н., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Переверзина Наталья Олеговна**, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: natalia.pervezrina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1563-9475

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента России, Москва

**Автор для переписки:** Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: krugloval@mail.ru

#### About authors

**Kruglova Larisa S.**, DM Sci (habil.), vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: krugloval@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

**Pervezrina Natalya O.**, postgraduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: natalia.pervezrina@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1563-9475

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Kruglova Larisa S. E-mail: krugloval@mail.ru

**Для цитирования:** Круглова Л. С., Переверзина Н. О. Филаггрина: от истории открытия до применения модуляторов филаггрина в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2021; (27): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>

**For citation:** Kruglova L. S., Pervezrina N. O. Filaggrin: from history of discovery to clinical usage [literature review]. *Medical alphabet*. 2021; (27): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>

А Д М Е Р А

# ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной  
к атопии кожи<sup>1</sup>

МОДУЛЯТОР  
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА<sup>1-3</sup>



УВЛАЖНЕНИЕ  
И ЗАЩИТА  
ДО 24 ЧАСОВ<sup>1</sup>



ДАЖЕ ПРИ  
НАСЛЕДСТВЕННЫХ  
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ<sup>2,3</sup>



ADMERA  
CREAM

КОМПЛЕКСНЫЙ УХОД  
ЗА КОЖЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ  
ДЕРМАТИТОМ



## НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ<sup>1</sup>

Dr.Reddy's

1. Лист вкладыш Адмера СГР N RU 77.01.34.001.R 003080.11.19 2. Paolo U. Giacomoni. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production. Relata Technica, issues, 2016:1-4 3. Brown S.J. et al. One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol. 2012 March ; 132(3 Pt 2): 751-762

Информация для медицинских и фармацевтических работников

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»

Россия 115035, г. Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр. 1, тел./факс +7 (495) 783-29-01, [www.drreddys.com](http://www.drreddys.com)