

## Уникальная молекула филаггрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита

© О.Б. ТАМРАЗОВА<sup>1, 2</sup>, Е.А. ГЛУХОВА<sup>2–4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Клиника ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия;

<sup>4</sup>Университетская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное воспалительное заболевание кожи в промышленно развитых странах и имеет множество причин возникновения. Последние исследования, проведенные как на экспериментальных моделях, так и с участием пациентов, подчеркнули основную патогенетическую роль поврежденного кожного барьера у пациентов с АД. Важнейшую роль в физиологии кожного барьера играет белок филаггрин, который, помимо хумектантной функции, контролирует агрегацию структурных белков, рН кожного покрова, выработку кератиноцитами антимикробных пептидов, фотопротекцию и синтез эпидермальных липидов. Показано, что мутации в гене филаггрина человека (FLG), который кодирует филаггрин, являются наиболее значимыми для развития АД. Основным фактором, определяющим экспрессию филаггрина, является генотип FLG, который проявляется 3 различными вариантами: нулевой мутацией, гетерозиготным вариантом и отсутствием мутаций в FLG в обоих аллелях. На экспрессию белка филаггрина у индивидуумов также могут влиять дополнительные генетические (в том числе и вариации количества внутригенных копий) и экологические модификаторы экспрессии данного белка. Транскутанное проникновение раздражителей и аллергенов приводит к хроническому воспалению и способствует развитию атопического марша. Кроме того, постоянное воспаление кожи еще больше ослабляет барьерную функцию кожи, что приводит к формированию «порочного круга» патогенетической взаимосвязи между измененным кожным барьером и иммунной системой: Th2-ответ вызывает снижение регуляции филаггрина независимо от статуса мутации FLG, что значительно утяжеляет течение АД. Понимание механизмов физиологии кожного барьера имеет важное значение для эффективной терапии АД и профилактики развития последующих атопических проявлений. В настоящее время наиболее перспективными методами восстановления кожного барьера у лиц группы риска является терапия, усиливающая выработку филаггрина.

**Ключевые слова:** филаггрин, мутации филаггрина, нулевая мутация, эпидермис, атопический дерматит, филаггринол.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тамразова О.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>

Глухова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>

**Автор, ответственный за переписку:** Тамразова О.Б. — e-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тамразова О.Б., Глухова Е.А. Уникальная молекула филаггрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(6):104–112. <https://doi.org/10.17116/klinderma202120061104>

## Unique molecule filaggrin in epidermal structure and its role in the xerosis development and atopic dermatitis pathogenesis

© О.Б. TAMRAZOVA<sup>1, 2</sup>, Е.А. GLUKHOVA<sup>2–4</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow's Healthcare Department Children Hospital of Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>University Children's Clinical Hospital of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is the most common polyetiologic inflammatory skin disease in industrialized countries. Recent non-clinical and clinical studies highlighted the crucial pathogenetic role of a damaged skin barrier in patients with AD. A crucial role in the skin barrier physiology is played by the protein filaggrin, which in addition to humectant function, controls structural protein aggregation, skin pH, antimicrobial peptides production by keratinocytes, photoprotection, and epidermal lipid synthesis. Mutations in the human filaggrin gene (FLG), which encodes filaggrin, are the most significant in AD development. The major determinant of filaggrin expression is the FLG genotype, which has three variants: null mutation, heterozygous variant, and absence of mutations in FLG in both alleles. Additional genetic (including intragenic copy number variation) and environmental modifiers can alter the filaggrin protein expression. Transcutaneous penetration of irritants and allergens leads to chronic inflammation and contributes to the atopic march development. In addition, persistent skin inflammation further weakens the skin barrier function, resulting in a «vicious circle» of pathogenetic interactions between the altered skin barrier and the immune system: Th2 response causes downregulation of filaggrin irrespective of FLG mutation status and significantly aggravates the course of AD. Understanding of skin barrier physiology is important for effective AD therapy and prevention of subsequent atopic manifestations. Currently, the most promising methods of restoring the skin barrier in at-risk individuals are therapies that enhance filaggrin production.

**Keywords:** filaggrin, filaggrin mutations, null mutation, epidermis, atopic dermatitis, filaggrinol.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**Tamrazova O.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>Glukhova E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3004-6646>**Corresponding author:** Tamrazova O.B. — e-mail: [anait\\_tamrazova@mail.ru](mailto:anait_tamrazova@mail.ru)**TO CITE THIS ARTICLE:**Tamrazova OB, Glukhova EA. Unique molecule filaggrin in epidermal structure and its role in the xerosis development and atopic dermatitis pathogenesis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021;20(6):104–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202120061104>

## Введение

Кожа является покровным органом, который защищает организм от внешней среды. Важнейшую роль в осуществлении защитной функции кожного покрова играет эпидермис. За последнее десятилетие многочисленные исследования показали, что дисфункция кожного барьера является важнейшим фактором в развитии атопического дерматита (АД) [1–3]. На фоне приобретенных или врожденных дефектов, ассоциированных с повреждением белков эпидермального барьера, значительно усиливается взаимодействие внешних антигенов (аллергенов и инфекционных агентов) с иммунными клетками, находящимися в коже, развивается местное воспаление, которое впоследствии приводит к иммунной перестройке. Отмечено, что мутации в гене филаггрина человека (FLG), кодирующем основной белок кожного барьера, филаггрина, является генетически обусловленным фактором риска для АД [3]. Данный механизм развития АД отражается в теориях патогенеза «внешнего» и «внутреннего» АД [4, 5].

## Строение рогового слоя

Барьерная функция кожи в значительной степени зависит от рогового слоя, самого поверхностного слоя эпидермиса. Роговой слой эпидермиса состоит из 10–20 слоев уплощенных безъядерных клеток, окруженных высокоорганизованной и непрерывной липидной матрицей, которые называются корнеоцитами. Нормальное функционирование рогового слоя поддерживается за счет баланса между митозами кератиноцитов базального слоя и отторжением старых клеток в поверхностных слоях [6, 7].

Непосредственно в роговом слое кератиноциты становятся уплощенными и денуклеаризированными пластинами, в то время как их мембраны заменяются специфической барьерной структурой, известной как роговой конверт. Внутренняя часть корнеоцитов состоит в основном из кератиновых волокон, агрегированных белком филаггрином.

При помощи филаггрина и некоторых других белков происходит поперечное сшивание ороговевающей клеточной оболочки, обеспечивающее механически прочный каркас для внеклеточного липидного матрикса [7].

Структурные белки (кератин, филаггрин и др.), эпидермальные липиды, плотные соединения, десмосомы и многочисленные ферменты контролируют проницаемость кожного барьера и обеспечивают адгезию клеток.

## Иммунологическая модуляция кожного барьера

Недавние исследования свидетельствуют о том, что иммунологические реакции могут значительно влиять на целостность кожного покрова даже при отсутствии врожденных дефектов эпидермального барьера [8]. Несмотря на то что сложный воспалительный каскад, приводящий к поражениям кожи при АД, не до конца изучен, многочисленные данные убедительно показывают, что IL-4 и IL-13 — два основных цитокина воспаления 2-го типа, значительно влияют на функциональную активность кожного покрова, так как снижают выработку структурных белков — филаггрина, кератина, лорикрина и инволюкрина и молекул клеточной адгезии — десмоглеинов и окклюдина, а также подавляют синтез керамидодоминантных липидов [9]. IL-31, еще один цитокин ТН2-клеток, также снижает экспрессию FLG [10]. Интересно, что недавнее исследование показало, что IL-33, алармин, который в изобилии вырабатывается в эпидермисе пациентов с АД, также обладает способностью снижать экспрессию FLG [11]. Иммунный ответ 2-го типа создает «порочный круг» между наследственно обусловленным дефектом кожного барьера и иммунной дисрегуляцией, что приводит к хроническому, стойкому воспалению кожи, который может быть разорван только с помощью противовоспалительной терапии [5].

## Филаггрин

Одним из важнейших белков для барьерной структуры кожи является филаггрин (кодируется геном филаггрина FLG). Это крупный белок (37 кДа), присутствующий в роговом слое эпидермиса. В названии отражена способность белка агрегировать промежуточные нити кератина (filaments aggregat-

ing protein). Филаггрин имеет решающее значение для структуры и функции рогового слоя.

### Метаболизм филаггрина

Предшественник филаггрина, профилаггрин, экспрессируется на поздних стадиях дифференцировки эпидермиса и хранится в гранулах кератогиалина, которые формируются в клетках зернистого слоя [11].

На границе рогового и зернистого слоев молекулы филаггрина усиливают механическую прочность цитоскелета, агрегируя и выравнивая пучки кератина в оболочке ороговевших клеток и, таким образом, способствуя уплотнению роговых клеток. В поверхностных рядах рогового слоя филаггрин отделяется от кератиновых нитей. В дальнейшем мономеры филаггрина дезаминируются и деградируются протеазами [12].

Продуктами распада филаггрина являются свободные аминокислоты, включая глутамин, аргинин и гистидин, которые затем преобразуются в урокановую (UCA) и пирролидинкарбоновую (PCA) кислоты. Эти метаболиты вместе с ионами натрия и хлорида, мочевиной и лактатом представляют собой компоненты натурального увлажняющего фактора (NMF) — важнейшего хумектанта, контролирующего увлажненность кожного покрова и поддерживающего целостность эпидермального барьера [13, 14].

### Функции филаггрина

1. Слабокислая реакция pH кожного покрова, обусловленная продуктами распада филаггрина, является ключевой для множества функций рогового слоя: антимикробного действия; функциональной активности ферментов, участвующих в метаболизме церамидов; модуляции активности каскада сериновых протеаз, необходимых для скоординированной дифференцировки эпидермиса и формирования оболочки ороговевших клеток [15, 16].

2. Филаггрин — основной структурный компонент, отвечающий за насыщение и удержание влаги в кожных покровах.

3. Структурирование цитоскелета роговых клеток и стимулирование выработки эпидермальных липидов [13, 16].

4. При дефиците в эпидермисе филаггрина наблюдается снижение плотности корнеодесмосом и экспрессии плотных соединений [3].

5. Транс-урокановая кислота (UCA) оказывает выраженное фотопротективное действие на кожные покровы.

6. Мочевина оказывает стимулирующее действие на выработку антимикробных пептидов кератиноцитами [14].

### *Различия в экспрессии филаггрина в различных анатомических областях*

Хорошо известно, что, несмотря на распространенный характер высыпаний при АД, у младенцев

преимущественно поражена область лица, при этом кончик носа у детей почти никогда не вовлекается в воспалительный процесс. Данный факт исследователи объяснили структурными и функциональными различиями кожного покрова в разных возрастах и на разных анатомических областях.

В течение 1-го года жизни отмечается значительное повышение выработки NMF, но на различных участках тела повышение синтеза хумектантных компонентов происходит с разной скоростью. Так, активность протеаз рогового слоя, необходимых для деградации филаггрина, и уровень выработки NMF на коже щек увеличивался намного медленнее по сравнению с другими участками (например, кончиком носа или локтем) [16, 17].

### Геномика филаггрина

Профилаггрин кодируется геном *FLG* — длинным, сильно повторяющимся геном, расположенным в комплексе эпидермальной дифференцировки на хромосоме около 1q23.3.3. Диагностическое секвенирование этого экзона особенно сложно из-за его сильно повторяющейся последовательности ДНК.

Основным фактором, определяющим экспрессию филаггрина (Flg), является генотип FLG, который проявляется 3 различными вариантами: нулевой мутацией, гетерозиготным вариантом и отсутствием мутаций в FLG в обоих аллелях. Также на экспрессию белка филаггрина у индивидуумов могут влиять дополнительные генетические и экологические модификаторы экспрессии данного белка.

Мутации в гене *FLG* вызывают полную потерю экспрессируемого белка по этому аллелю (FLG LoF) [18]. Многочисленные исследования подтверждают широкий спектр мутаций FLG LoF в различных этнических группах: выделено >40 различных популяционно-специфичных мутаций FLG [19].

У пациентов, гомозиготных по нулевым аллелям FLG, наблюдается выраженный дефицит белка филаггрина, что клинически проявляется вульгарным ихтиозом. У гетерозиготных людей наблюдаются различные степени снижения выработки филаггрина в коже, что клинически проявляется ксерозом, АД, аллергическими и простыми дерматитами [20].

До 50% всех случаев среднетяжелого и тяжелого АД в Северной Европе наблюдается у пациентов с нулевыми мутациями FLG и представляет собой наиболее значимые генетические факторы риска, выявленные для АД (общее увеличение рисков в 3,12–4,78 раза) [4].

Особое значение для функционирования кожного барьера имеет не только наличие или отсутствие мутации в FLG, но и оценка внутригенных вариаций количества копий (CNV) с аллелями, кодирующими 10, 11 или 12 мономеров филаггрина. Эти вариантные аллели приводят к различным уров-

ням белка филаггрина в эпидермисе. Низкий показатель CNV независимо от классических мутаций с потерей функции в FLG является фактором риска АД [21]. Каждый дополнительный повтор FLG снижает риск развития АД в 0,88 раза, что позволяет предположить, что даже небольшое увеличение экспрессии FLG может быть терапевтически значимым [22]. В исследованиях также отмечается, что низкий показатель CNV может способствовать более высокой абсорбции кожей химических агентов, что может быть причиной развития системных токсических реакций [21].

Следует отметить, что комплекс эпидермальной дифференцировки включает, помимо FLG, еще около 60 различных генов, кодирующих структурные белки эпидермиса. Наиболее значимыми из них являются FLG2 (отвечает за структуру и функции рогового слоя), GATA3 (фактор транскрипции для FLG и FLG2) и SPRR3 [23, 24]. Подобно FLG, генетические вариации в этих генах также могут негативно влиять на строение и функции кожного барьера. Однако по сравнению с FLG другие гены гораздо менее изучены в связи с кожными заболеваниями.

## Эпидемиология

Мутации FLG LoF с потерей функции (нулевые) относительно распространены: примерно у 2–10% европейцев выявлен, по крайней мере, один нулевой аллель FLG [25, 26]. Распространенность мутаций в генах, кодирующих разнообразные белки, принимающие участие в метаболизме филаггрина, и тем самым способствующих развитию повреждений кожного барьера, наиболее значима в популяциях Северной Европы и Азии и колеблется от 25 до 50% [4]. Мутации, ассоциированные с белком филаггрином, реже встречаются в Южной Европе и практически не регистрируются в некоторых африканских странах [27, 28]. В исследованиях отмечено, что мутация в гене *FLG2* чаще связана с рецидивирующим АД у пациентов африканского происхождения [29]. Биологическую функцию FLG2 еще предстоит выяснить, но ее структура, экспрессия и биологические свойства очень похожи на FLG.

## Дефицит филаггрина и микробиом

Более 90% пациентов с АД колонизированы *S. aureus*, тогда как среди здоровых людей этот показатель составляет 5% [30]. У пациентов с АД колонизации *S. aureus* способствуют, с одной стороны, дисфункциональный кожный барьер, с другой — высокие уровни цитокинов TN2-ответа, которые ингибируют антимикробные пептиды кератиноцитов (дефензин LL-37 (кателицидин), β-дефензины и дермидин) [31, 32].

В исследованиях отмечено, что продукты распада филаггрина — UCA и PCA в физиологических концентрациях оказывают ингибирующее действие на рост *S. aureus*, так как:

- снижают pH рогового слоя;
- подавляют выработку вирулентных белков *S. aureus*, участвующих в колонизации (фактор слипания В и фибронектинсвязывающий белок А) и иммунном уклонении (белок А);
- оказывают специфическое антистафилококковое действие, непосредственно ингибируя поверхностный белок стафилококка (IsdA), который способствует бактериальной адгезии к клеткам и выживанию патогенной флоры [33–35].

Данные исследования позволили прийти к выводу, что различия в качественном и количественном составе микробиома людей во многом зависят от индивидуальных особенностей выработки филаггрина [36].

## Ассоциации заболеваний с дефицитом филаггрина

**Вульгарный ихтиоз** — часто встречаемое заболевание с нарушением кератинизации и наиболее распространенным моногенным дерматозом (1:100 до 1:250 среди населения) [37]. Развивается при мутациях LoF в FLG. Клинически проявляется в течение 1-го года жизни и сопровождается гиперлинейностью ладоней и подошв, сухостью кожи и фолликулярным кератозом. Для вульгарного ихтиоза характерно аутосомно-полудоминантное наследование; у пациентов с одной мутацией очень легкое течение заболевания или нет его клинических проявлений, в то время как у пациентов с двумя мутациями более «тяжелый» фенотип [38].

**Атопический дерматит** — один из самых распространенных дерматозов. Наиболее значимым генетическим фактором риска АД являются мутации LoF в FLG. Мутации FLG, переданные детям их матерями, повышают риск развития заболевания независимо от типа наследования [39]. В настоящее время АД рассматривается как неоднородное заболевание, состоящее из множества различных фенотипов. В 2009 г. проведено первое исследование по АД полигеномного поиска ассоциаций (Genom-Wide Association Study — GWAS) среди населения Европы. В результате выявлен 31 локус «риска» АД [40, 41]. Несмотря на достижения, локусы, идентифицированные GWAS, объясняют только около 15% различий в АД. Оставшиеся «необъяснимые» 85% локусов для реализации заболевания исследователи называли «отсутствующей наследуемостью» сложных заболеваний, и их наличие может быть объяснено выраженной гетерогенностью АД, кумулятивными эффектами этих структурных вариаций и вариантов

количества копий генома, а также эпигенетическими воздействиями.

Различные эндотипы АД определяются сложением многочисленных факторов: возрастом, длительностью заболевания, этнической принадлежностью, уровнем иммуноглобулина E (IgE), статусом мутации FLG и другими менее изученными факторами. АД, ассоциированный с мутациями FLG, имеет характерный фенотип (AD FLG). Клинические особенности этого эндотипа включают гиперлинейность ладоней и подошв, «семейную» историю атопических заболеваний, высокий риск развития астмы, вторичное инфицирование золотистым стафилококком и вирусом простого герпеса с развитием герпетической экземы, наличие хронических дерматитов кистей и пищевой аллергии [42]. Данный эндотип также связан с более стойким клиническим течением. L. Paternoster и соавт. продемонстрировали прямую корреляцию между наличием нулевой мутации FLG у ребенка с АД и риском развития персистирующих заболеваний с ранним началом [43].

В популяционных исследованиях сообщалось о связи с дефицитом филагрина и аллергическим ринитом [44]. Доказано, что гаплоинсуффицист филагрина, т.е. сниженная его выработка при гетерозиготных мутациях, повышает общий риск развития астмы у пациентов с АД в 1,48–1,79 раза [45]. Отмечено также, что у таких пациентов более тяжелое течение астмы и более частые обострения. С учетом того, что белок филаггрин обнаруживается в эпителии кожи, слизистой оболочки полости рта и преддверия носа, а в эпителии бронхов отсутствует, исследователи пришли к мнению, что мутации FLG вряд ли напрямую влияют на барьерную функцию и сенсibilизацию к аллергенам в органах-мишенях. Возможно, мутации FLG способствуют разви-

тию аллергического воспаления в отдаленных участках слизистой оболочки в качестве системного ответа на усиленное проникновение антигенов через дефектный кожный барьер [46].

Когортное исследование в США показало, что у детей с дефицитом филагрина может наблюдаться специфическая для мутаций вариабельность ответа на лечение [47]. В совокупности все эти исследования показывают, что пациенты с мутациями FLG могут иметь отличный эндотип АД и профиль ассоциированного заболевания по сравнению с пациентами без мутаций по данному гену (**см. рисунок**).

Таким образом, увеличение экспрессии филагрина в раннем детстве при регулярном применении топических средств может быть профилактическим воздействием, препятствующим развитию АД, а повышение синтеза филагрина у лиц, имеющих проявления АД, — потенциальным терапевтическим подходом.

### Роль экспозом-факторов на синтез филагрина

Под экспозом-факторами (exposome) понимают сумму всех внешних воздействий, которым подвергается индивидум на протяжении всей жизни. В патогенезе АД большую роль играют факторы окружающей среды, что наиболее наглядно отражается географическими различиями в распространенности заболевания. Большое значение в развитии АД играют физические (климатические) факторы: экспрессия филагрина в кожном покрове значительно снижается при низкой влажности, в то время как протеолиз филагрина одновремен-

АД «-» FLG	<b>Клиническая картина</b>		<b>Биофизическая картина</b>	
	Гиперлинейность ладоней		Значительное снижение количества НУФ	
	Более упорное течение		↑ рН	
	↑ вероятность аллергических реакций		↑ IL-1β	
	↑ риск развития астмы			
	↑ тяжесть клинической картины			
АД «+» FLG	<b>Клиническая картина</b>		<b>Биофизическая картина</b>	
	Отсутствует гиперлинейность ладоней		Умеренное снижение количества НУФ	
	Менее упорное течение		рН ниже по сравнению с АД «-»FLG	
	Ниже вероятность аллергических реакций		IL-1β ниже по сравнению с АД «-»FLG	
	Ниже риск развития астмы			

Особенности течения атопического дерматита у лиц с различным статусом FLG [4].

Characteristics of the of atopic dermatitis course in patients with different FLG status [4].

но увеличивается, отмечено, что дефицит Flg может быть компенсирован в тропическом климате; под воздействием УФО транс-уроановая кислота (продукт распада филагрина) превращается в цис-уроановую кислоту, обладающую иммуносупрессивным свойством, и, как следствие, оказывает противовоспалительное воздействие при обострениях АД [48–50].

Хорошо известно, что уровень заболеваемости АД среди жителей, проживающих в городских районах, значительно выше, чем в сельской местности. Одним из объяснений данного факта является повреждение кожного барьера поллютантами (твердыми мелкодисперсными частицами, ароматическими углеводородами, альдегидами, диоксидом серы (SO<sub>2</sub>), азота (NO<sub>2</sub>), озоном и т.д.), накапливающихся в воздухе мегаполисов при загрязнении окружающей среды. Химические вещества, находящиеся в воздухе прямо повреждают роговой слой активными формами кислорода и косвенно — за счет снижения экспрессии филагрина после индукции циклооксигеназы 2 и простагландина E2 [51].

Еще одним важнейшим фактором, влияющим на состояние кожного барьера, является воздействие воды с повышенным содержанием кальциевых и хлоридов (жесткая вода) и использование моющих средств. Минеральные взвеси воды и лаурилсульфат (поверхностно-активный компонент моющих средств) повышают pH кожи, что уменьшает выработку NMF (особенно у лиц с мутациями FLG) и увеличивает активность протеаз, разрушающих корнеодесмосомы [52].

### Терапевтические подходы при атопическом дерматите

Терапевтическое вмешательство у пациентов с АД обычно в первую очередь направлено на купирование воспаления, однако поддержание барьерной функции кожи является ключом к эффективному лечению АД. Раннее применение эмолентов может быть простой и экономически эффективной стратегией для предотвращения развития каскада атопических заболеваний [5].

В настоящее время наиболее перспективными методами восстановления кожного барьера у лиц группы риска является терапия, замещающая дефицит филагрина. К ним относятся:

- 1) применение «считывающих» препаратов, которые могут позволить кератиноцитам пропустить мутацию гена *FLG* [53];
- 2) местное применение метаболитов FLG, таких как UCA и PCA [33];
- 3) местное применение функционального мономера филагрина, ковалентно связанного с прони-

кающим в клетки пептидом (исследования проводились на мышиной модели) [54];

4) использование препаратов, усиливающих выработку Flg [55–58]. Ожидается высокая эффективность данных методов терапии у лиц со сниженным CNV и гетерозиготных (но не гомозиготных!) по мутациям.

*Адмера* — инновационный эмомент с модулятором синтеза филагрина специально разработан для ухода за кожей при АД. Активным компонентом *Адмеры* является запатентованный комплекс филагринол 5%, стимулирующий выработку филагрина в сухой и чувствительной коже. Активный комплекс филагринол включает в себя неомыляемые фракции растительных масел (сои, оливы, зародышей пшеницы) и экстракта пыльцы.)

Механизм действия филагринола, обуславливающий увеличение синтеза филагрина кератиноцитами, многогранен и включает в себя:

— активацию синтеза АТФ — фермента, который участвует в процессе распада профилагрина до филагрина в эпидермисе;

— связывание со специфическими рецепторами, в том числе с ядерным рецептором PPAR, тем самым стимулируя синтез профилагрина и филагрина — вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы и взаимодействуют со специфическими рецепторами, которые стимулируют синтез белков, связанных с дифференцировкой, включая профилагрин;

— антиоксидантное действие — снижение уровня перекисного окисления липидов под действием ультрафиолетового излучения. Доказательством данного явления служит значительное снижение выработки малондальдегида, продукта распада липидов, на 35,4% при однократном нанесении эмолента с филагринолом и на 49,8% при 10-дневном применении по сравнению с исходными данными [59, 60].

Активируя синтез собственного филагрина, филагринол способствует восстановлению гомеостаза в роговом слое, поддержанию его защитных функций, а также высокому уровню гидратации и оптимальному слабощелочному pH. Оценка эффективности филагринола проведена серией гистохимических, иммуногистохимических и клинических исследований [59, 60].

Кроме того, в состав эмолента *Адмера* входят керамиды, натуральные липиды и ниацинамид, способствующие восстановлению липидного баланса, глицерол, составляющая NMF, усиливающая гидратацию эпидермиса, и 18-β-глицирретиновая кислота, обладающая противовоспалительным и противозудным свойством.

Крем *Адмера* рекомендован для интенсивного увлажнения, восстановления липидного баланса, смяг-

чения и поддержания многоуровневой защиты чувствительной кожи.

## Заключение

Барьерная функция кожи во многом зависит от состояния рогового слоя, самого поверхностного слоя эпидермиса. Структурные белки (кератин, филаггрин и др.), эпидермальные липиды, плотные соединения, десмосомы и многочисленные ферменты контролируют проницаемость кожного барьера, обуславливают микробный пейзаж и обеспечивают адгезию клеток. Наиболее значимым структурным белком эпидермиса является филаггрин. Нормальный синтез филаггрина необходим для поддержания оптимального уровня увлажнения эпидермиса, а также для обеспечения физиологической защиты и барьерной функции кожи в целом. Генетические и экологические влияния на экспрессию филаггрина, а также динамическое, двунаправленное взаимодействие между кожным барьером и иммунной системой очень сложны. Наличие или отсутствие мутаций в FLG, а также количество воспроизведенных копий филаггрина оказывают важнейшее влияние на целостность эпителиального барьера и в настоящее время признаны

критическим фактором в развитии АД и последующей аллергической сенсибилизации. АД у пациентов с генетическими дефектами синтеза филаггрина отличается более тяжелым и длительным течением заболевания.

Восстановление кожного барьера при АД и других заболеваниях, сопровождаемых сухостью кожи, является важнейшим направлением терапии. Доказано также, что проактивный подход к лечению АД может предотвратить системную сенсибилизацию и развитие атопического марша.

Наиболее перспективными методами восстановления кожного барьера у лиц группы риска является терапия, усиливающая выработку филаггрина. *Адмера* — инновационный эмолент с модулятором синтеза филаггрина (запатентованный комплекс филаггрина 5%) специально разработан для ухода за кожей при АД. Современное понимание сложной патофизиологии АД может позволить проводить более целенаправленное лечение и применять индивидуальный подход к лечению, а также рекомендовать профилактические мероприятия у лиц группы риска.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Soares P, Fidler K, Felton J, Tavendale R, Hövels A, Bremner SA, Palmer CNA, Mukhopadhyay S. Individuals with filaggrin-related eczema and asthma have increased long-term medication and hospital admission costs. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):717-723. <https://doi.org/10.1111/bjd.16720>
- Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, Linneberg A, Szecsi PB, Stender S, Johansen JD. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis*. 2017;76(3):167-177. <https://doi.org/10.1111/cod.12731>
- Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36-43. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.10.008>
- McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280-291. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.668>
- Bawany F, Beck LA, Järvinen KM. Halting the March: Primary Prevention of Atopic Dermatitis and Food Allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):860-875. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.005>
- Eckhart L, Zeeuwen PLJM. The skin barrier: Epidermis vs environment. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):805-806. <https://doi.org/10.1111/exd.13731>
- Elias MS, Long HA, Newman CF, Wilson PA, West A, McGill PJ, Wu KC, Donaldson MJ, Reynolds NJ. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1299-1309. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.01.039>
- Levin J, Fallon Friedlander S, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: part 3: the immune system in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(12):37-44.
- Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, Soong W, Worm M, Szepietowski JC, Sofen H, Kawashima M, Wu R, Weinstein SP, Graham NM, Pirozzi G, Teper A, Sutherland ER, Mastey V, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00388-8)
- Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, Lüscher B, Baron JM. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426-33, 433.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.042>
- Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(9):1285-1294. <https://doi.org/10.1242/jcs.033969>
- Hsu CY, Henry J, Raymond AA, Méchin MC, Pendaries V, Nassar D, Hansmann B, Balica S, Burlet-Schiltz O, Schmitt AM, Takahara H, Paul C, Serre G, Simon M. Deimination of human filaggrin-2 promotes its proteolysis by calpain 1. *J Biol Chem*. 2011;286(26):23222-23233. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.197400>
- Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res*. 2021;44(1):36-48. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01305-x>
- Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751-762. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.393>
- Vávrová K, Henkes D, Strüver K, Sochorová M, Školová B, Witting MY, Friess W, Schreml S, Meier RJ, Schäfer-Korting M, Fluhr JW, Küchler S. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):746-753. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.402>
- McAleer MA, Jakasa I, Raj N, O'Donnell CPF, Lane ME, Rawlings AV, Voegeli R, McLean WHI, Kezic S, Irvine AD. Early-life regional and temporal variation in filaggrin-derived natural moisturizing factor, filaggrin-processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):431-441. <https://doi.org/10.1111/bjd.16691>

17. Ludriksone L, Garcia Bartels N, Kanti V, Blume-Peytavi U, Kottner J. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306(7):591-599. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1458-6>
18. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, Cassidy AJ, Goudie DR, Smith FJ, McLean WH, Irvine AD. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126(8):1770-1775. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700459>
19. Clark AG, Hubisz MJ, Bustamante CD, Williamson SH, Nielsen R. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism. *Genome Res.* 2005; 15(11):1496-1502. <https://doi.org/10.1101/gr.4107905>
20. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, McLean WHI, Weidinger S, Calkoen F, John SM, Kezic S. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013; 168(2):326-332. <https://doi.org/10.1111/bjd.12083>
21. Rietz Liljedahl E, Johanson G, Korres de Paula H, Faniband M, Assarson E, Littorin M, Engfeldt M, Lidén C, Julander A, Wahlberg K, Lindh C, Broberg K. Filaggrin Polymorphisms and the Uptake of Chemicals through the Skin—A Human Experimental Study. *Environ Health Perspect.* 2021; 129(1):17002. <https://doi.org/10.1289/EHP7310>
22. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, Cordell HJ, McLean WH, Irvine AD. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(1):98-104. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.342>
23. Pendaries V, Le Lamer M, Cau L, Hansmann B, Malaisse J, Kezic S, Serre G, Simon M. In a three-dimensional reconstructed human epidermis filaggrin-2 is essential for proper cornification. *Cell Death Dis.* 2015; 6(2):e1656. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.29>
24. Zeitvogel J, Jokmin N, Rieker S, Klug I, Brandenberger C, Werfel T. GATA3 regulates FLG and FLG2 expression in human primary keratinocytes. *Sci Rep.* 2017; 7(1):11847. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10252-x>
25. Liljedahl ER, Wahlberg K, Lidén C, Albin M, Broberg K. Genetic variants of filaggrin are associated with occupational dermal exposure and blood DNA alterations in hairdressers. *Sci Total Environ.* 2019; 653:45-54. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.328>
26. Bandier J, Ross-Hansen K, Carlsen BC, Menné T, Linneberg A, Stender S, Szecsi PB, Meldgaard M, Thyssen JP, Johansen JD. Carriers of filaggrin gene (FLG) mutations avoid professional exposure to irritants in adulthood. *Contact Dermatitis.* 2013; 69(6):355-362. <https://doi.org/10.1111/cod.12097>
27. Cascella R, Foti Cuzzola V, Lepre T, Galli E, Moschese V, Chini L, Mazzanti C, Fortugno P, Novelli G, Giardina E. Full sequencing of the FLG gene in Italian patients with atopic eczema: evidence of new mutations, but lack of an association. *J Invest Dermatol.* 2011; 131(4):982-984. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.398>
28. Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, Wen Y, Brown SJ, Kroboth K, Campbell LE, O'Regan GM, McLean WH, Irvine AD, Kezic S, Sandilands A. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(1):280-2.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.053>
29. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, Rebbeck TR, Mitra N. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3):784-789. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.015>
30. Wan P, Chen J. A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020; 10(1):53-61. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00352-4>
31. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019; 8(4):444. <https://doi.org/10.3390/jcm8040444>
32. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol.* 2018; 26(6):484-497. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>
33. 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; 126:1184-1190.e3.
34. Fleury OM, McAleer MA, Feuillie C, Formosa-Dague C, Sansverre E, Bennett DE, Towell AM, McLean WHI, Kezic S, Robinson DA, Fallon PG, Foster TJ, Dufréne YF, Irvine AD, Geoghegan JA. Clumping Factor B Promotes Adherence of Staphylococcus aureus to Corneocytes in Atopic Dermatitis. *Infect Immun.* 2017; 85(6):e00994-16. <https://doi.org/10.1128/IAI.00994-16>
35. Feuillie C, Vitry P, McAleer MA, Kezic S, Irvine AD, Geoghegan JA, Dufréne YF. Adhesion of Staphylococcus aureus to Corneocytes from Atopic Dermatitis Patients Is Controlled by Natural Moisturizing Factor Levels. *mBio.* 2018; 9(4):e01184-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01184-18>
36. Clausen ML, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(3):293-300. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5440>
37. Majmundar VD, Baxi K. Hereditary And Acquired Ichthyosis Vulgaris. 2021 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 32965989.
38. Metzke D, Traupe H, Süßmuth K. Ichthyoses—A Clinical and Pathological Spectrum from Heterogeneous Cornification Disorders to Inflammation. *Dermatopathology (Basel).* 2021; 8(2):107-123. <https://doi.org/10.3390/dermatopathology8020017>
39. Esparza-Gordillo J, Matanovic A, Marenholz I, Bauerfeind A, Rohde K, Nemat K, Lee-Kirsch MA, Nordenskjöld M, Winge MC, Keil T, Krüger R, Lau S, Beyer K, Kalb B, Niggemann B, Hübner N, Cordell HJ, Bradley M, Lee YA. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: an effect independent of mutation inheritance. *PLoS Genet.* 2015; 11(3):e1005076. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005076>
40. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, Curtin JA, Bonnelykke K, Tian C, Takahashi A, Esparza-Gordillo J, Alves AC, Thyssen JP, den Dekker HT, Ferreira MA, Altmajer E, Sleiman PM, Xiao FL, Gonzalez JR, Marenholz I, Kalb B, Yanes MP, Xu CJ, Carstensen L, Groen-Blokhuis MM, Venturini C, Pennell CE, Barton SJ, Levin AM, Curjuric I, Bustamante M, Kreiner-Möller E, Lockett GA, Baccellis J, Bunyavanich S, Myers RA, Matanovic A, Kumar A, Tung JY, Hirota T, Kubo M, McArdle WL, Henderson AJ, Kemp JP, Zheng J, Smith GD, Rüschenhoff F, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Arnold A, Homuth G, Schmidt CO, Mangold E, Cichon S, Keil T, Rodríguez E, Peters A, Franke A, Lieb W, Novak N, Fölster-Holst R, Horikoshi M, Pekkanen J, Seibert S, Husemoen LL, Grarup N, de Jongste JC, Rivadeneira F, Hofman A, Jaddoe VW, Pasmans SG, Elbert NJ, Uitterlinden AG, Marks GB, Thompson PJ, Matheson MC, Robertson CF; Australian Asthma Genetics Consortium (AAGC), Ried JS, Li J, Zuo XB, Zheng XD, Yin XY, Sun LD, McAleer MA, O'Regan GM, Fahy CM, Campbell LE, Macek M, Kurek M, Hu D, Eng C, Postma DS, Feenstra B, Geller F, Hottenga JJ, Middeldorp CM, Hysi P, Bataille V, Spector T, Tiesler CM, Thiering E, Pahukasahasram B, Yang JJ, Imboden M, Huntsman S, Vilor-Tejedor N, Relton CL, Myhre R, Nystad W, Custovic A, Weiss ST, Meyers DA, Söderhäll C, Melén E, Ober C, Raby BA, Simpson A, Jacobsson B, Holloway JW, Bisgaard H, Sunyer J, Hensch NMP, Williams LK, Godfrey KM, Wang CA, Boomsma DI, Melbye M, Koppelman GH, Jarvis D, McLean WHI, Irvine AD, Zhang XJ, Hakonarson H, Gieger C, Burchard EG, Martin NG, Duijts L, Linneberg A, Jarvelin MR, Noethen MM, Lau S, Hübner N, Lee YA, Tamari M, Hinds DA, Glass D, Brown SJ, Heinrich J, Evans DM, Weidinger S. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015; 47(12):1449-1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>
41. Løset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology.* 2019; 235(5):355-364. <https://doi.org/10.1159/000500402>
42. Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, Linneberg A, Johansen JD. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72(3):440-448. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.001>
43. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, Wijga AH, Henderson AJ, Koppelman GH, Brown SJ. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):964-971. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.044>

44. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(2):67-73. <https://doi.org/10.4168/aaair.2011.3.2.67>
45. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, Mukhopadhyay S, Smith GD, Palmer CN, McLean WH, Irvine AD. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):872-7.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.026>
46. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):949-963. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.435>
47. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J, Hoffstad O, Papadopoulos M, Campbell LE, Sandilands A, McLean WH, Rebbeck TR, Mitra N. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (FLG) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):912-917. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.008>
48. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(7):1752-1759. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.19>
49. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(7):1752-1759. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.19>
50. Rieko K-K, Motonobu N. Effect of cis-urocanic acid on atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Dermatol Sci.* 2016;84(1):65-66. <https://doi.org/10.1016/J.JDERMSCI.2016.08.203>
51. Lee CW, Lin ZC, Hu SC, Chiang YC, Hsu LF, Lin YC, Lee IT, Tsai MH, Fang JY. Urban particulate matter down-regulates filaggrin via COX2 expression/PGE2 production leading to skin barrier dysfunction. *Sci Rep.* 2016;6:27995. <https://doi.org/10.1038/srep27995>
52. Danby SG, Brown K, Wigley AM, Chittock J, Pyae PK, Flohr C, Cork MJ. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.037>
53. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Wall C, King W, Al-Dahhak R, Lewis S, Shilling CJ, Kota J, Serrano-Munuera C, Hayes J, Mahan JD, Campbell KJ, Banwell B, Dasouki M, Watts V, Sivakumar K, Bien-Willner R, Flanigan KM, Sahenk Z, Barohn RJ, Walker CM, Mendell JR. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* 2010;67(6):771-780. <https://doi.org/10.1002/ana.22024>
54. Stout TE, McFarland T, Mitchell JC, Appukuttan B, Timothy Stout J. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):423-429. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.284>
55. Zhang C, Gurevich I, Aneskievich BJ. Organotypic modeling of human keratinocyte response to peroxisome proliferators. *Cells Tissues Organs.* 2012; 196(5):431-441. <https://doi.org/10.1159/000336268>
56. Kim H, Lim YJ, Park JH, Cho Y. Dietary silk protein, sericin, improves epidermal hydration with increased levels of filaggrins and free amino acids in NC/Nga mice. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1726-1735. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007306>
57. Hou M, Sun R, Hupe M, Kim PL, Park K, Crumrine D, Lin TK, Santiago JL, Mauro TM, Elias PM, Man MQ. Topical apigenin improves epidermal permeability barrier homeostasis in normal murine skin by divergent mechanisms. *Exp Dermatol.* 2013;22(3):210-215. <https://doi.org/10.1111/exd.12102>
58. Otsuka A, Doi H, Egawa G, Maekawa A, Fujita T, Nakamizo S, Nakashima C, Nakajima S, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through up-regulating filaggrin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):139-46.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.027>
59. Paolo U. *Giacomoni. Human Stratum Corneum homeostasis: the relevance of filaggrin and of inducers of filaggrin production.* Relata Technica. 2016;1-4.
60. Granato L. Modulator from fractions of vegetable unsaponifiables. *Personal Care.* 2012;5(4):69-72.

Поступила в редакцию 30.09.2021

Received 30.09.2021

Принята к печати 09.11.2021

Accepted 09.11.2021