

©Т. В. Стоєва, О. В. Решетіло, Н. Л. Весілик, Т. І. Рижикова, О. Ю. Миронов
Одеський національний медичний університет

РОЛЬ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ БІЛКА ФІЛАГРИНУ ПРИ ПОЄДНАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Мета дослідження – вивчити особливості поєданого перебігу atopічного дерматиту (АД) і бронхіальної астми (БА) у дітей за умов генетичного поліморфізму білка філагрину.

Матеріали та методи. Вивчено перебіг філагриносочіюваного atopічного дерматиту та супутньої бронхіальної астми у дітей віком від 3 до 12 років (n=51), сформовано репрезентативні групи: діти з atopічним дерматитом (n=31) та діти з atopічним дерматитом та супутньою бронхіальною астмою /БА (n=20). Поліморфізм гена філагрину визначали, досліджуючи букальний епітелій за методом Делапорта. Сенсibiliзацію до алергенів встановлювали на основі рівня специфічних IgE. Вплив захворювання на якість життя (ЯЖ) дітей проводили за допомогою опитувальника CDLQI (індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях).

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежених дітей найчастіше ((78,4±5,76) %) при поєднанні АД і БА спостерігали варіант поліморфізму R501X, варіант із делецією 2282del4 реєстрували в (7,8±3,76) %, а компаундну гетерозиготність – у (13,7±4,81) % пацієнтів. Продемонстровано асоціативний зв'язок поліморфізму філагрину із тяжким перебігом АД у дітей (54,9±6,97) % ($\chi^2=16,2$, $p<0,05$). Достеменною різницею за молекулярними характеристиками гена філагрину в групах порівняння не встановлено. В обох групах спостерігали ранню маніфестацію atopічного дерматиту. Встановлено, що в обох групах переважала полісенсibiliзація до епідермальних, грибкових алергенів та Dermatofagoideus; харчову сенсibiliзацію в групі АД спостерігали частіше, тоді як у групі АД/БА переважала пилоквова сенсibiliзація. Оцінюючи медико-соціальні характеристики перебігу захворювання, встановлено, що середній бал якості життя в групі АД склав 20,4±2,1, а в групі АД/БА – 25,6±1,9, це свідчить про значний вплив коморбідної патології на самосприйняття дитини.

Висновки. Рання маніфестація atopічного маршу в дітей з поліморфізмом у гені білка філагрину потребує вживання заходів задля відновлення епідермального бар'єра шкіри, що запобігатиме транскутанному проникненню алергенів і ранній сенсibiliзації організму.

Ключові слова: діти; atopічний дерматит; бронхіальна астма; філагрин.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА БЕЛКА ФИЛАГРИНА ПРИ СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Цель исследования – изучить особенности сочетанного течения atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей в условиях генетического полиморфизма белка филлагрина.

Материалы и методы. Изучено течение филлагриносочетанного АД и сопутствующей бронхиальной астмы у детей 3–12 лет (n=51), сформированы репрезентативные группы: дети с atopическим дерматитом (n=31) и дети с atopическим дерматитом и сочетанной бронхиальной астмой (n=20). Полиморфизм гена филлагрина выявляли, исследуя букальный эпителий по методу Делапорта. Сенсibiliзацию к аллергенам определяли на основании уровня специфических IgE. Изучение влияния заболевания на качество жизни (КЖ) детей проводили с помощью опросника CDLQI (индекс качества жизни ребенка при дерматологических заболеваниях).

Результаты исследования и их обсуждение. У обследованных детей чаще всего ((78,4±5,76) %) при сочетании АД и БА наблюдали вариант полиморфизма R501X, вариант с делецией 2282del4 регистрировали (7,8±3,76) %, а компаундную гетерозиготность – у (13,7±4,81) % пациентов. Продемонстрировано ассоциативную связь полиморфизма филлагрина с тяжелым течением АД у детей ((54,9±6,97) % ($\chi^2=16,2$, $p<0,05$). Истинного различия по молекулярным характеристикам гена филлагрина в группах сравнения не установлено. В обеих группах наблюдали раннюю манифестацию atopического дерматита. Установлено, что в обеих группах преобладала полисенсibiliзация к эпидермальным, грибковым аллергенам и Dermatofagoideus; пищевую сенсibiliзацию в группе АД наблюдали чаще, в противовес в группе АД/БА преобладала пыльцевая сенсibiliзация. Оценивая медико-социальные характеристики течения заболевания, установлено, что средний балл качества жизни в группе АД составил 20,4±2,1, а в группе АД/БА 25,6±1,9, это свидетельствует о значительном влиянии коморбидной патологии на самовосприятие ребенка.

Выводы. Ранняя манифестация atopического марша у детей с полиморфизмом в гене белка филлагрина требует принятия мер для восстановления эпидермального барьера кожи, что предотвратит транскутанное проникновение аллергенов и раннюю сенсibiliзацию организма.

Ключевые слова: дети; atopический дерматит; бронхиальная астма; филлагрин.

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF FILAGRIN PROTEIN IN THE COMBINATION OF ATOPIC DERMATITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The aim of the study – to investigate the features of the combined course of atopic dermatitis and bronchial asthma of children under the conditions of genetic polymorphism of the protein filagrin.

Materials and Methods. The course of filagrin-associated AD and comorbid bronchial asthma of children 3–12 years (n=51) was studied, representative groups were formed: children with atopic dermatitis (n=31), and children with atopic dermatitis and comorbid bronchial asthma AD/BA n=20). Filagrin gene polymorphism was determined by examining the buccal epithelium by the Delaport method. Sensitization to allergens was adopted on the basis of the level of specific Ig E. The impact of the disease

on the quality of life (QOL) of children was performed using the CDLQI questionnaire (index of quality of life of the child at dermatological diseases).

Results and Discussion. Examination of children who most often had combining AD and asthma (78.4±5.76) % showed there was a variant of polymorphism R501X, a variant with a deletion of 2282del4 was registered in (7.8±3.76) %, and compound heterozygosity – in (13.7±4.81) % of patients. The associative connection of filagrin polymorphism with severe AD of children was demonstrated in children (54.9±6.97) % ($\chi^2 = 16.2$, $p < 0.05$). No significant difference in the molecular characteristics of the filagrin gene in the comparison groups was found. Early manifestation of atopic dermatitis was observed in both groups. It was found that in both groups polysensitization to epidermal, fungal allergens, and Dermatofagoideus prevailed; food sensitization in the AD group was more common, in contrast, in the AD/BA group was dominated by pollen sensitization. Assessing the medical and social characteristics of the disease, the average quality of life in the group of AD was (20.4±2.1), and in the group of AD/BA (25.6±1.9), which indicates a significant impact of comorbid pathology on the child's self-perception.

Conclusions. Early manifestation of atopic march of children with polymorphism in the filagrin protein gene requires measures to restore the epidermal barrier of the skin, which will prevent transcutaneous penetration of allergens and early sensitization of the body.

Key words: children; atopic dermatitis; bronchial asthma; filagrin.

ВСТУП. Поширеність алергічних захворювань неухильно збільшується у всьому світі, при цьому зберігається тенденція до зростання складності й тяжкості алергічних процесів у дитячому віці.

Останнім часом досягнуті значні успіхи в розумінні патофізіології алергії завдяки застосуванню молекулярної діагностики, імунофенотипування, тканинної інженерії та вивченню епідермальних наноструктур. Саме ці дослідження продемонстрували, що в основі алергічних процесів лежать складні гетерогенні патофізіологічні механізми, що охоплюють різні фенотипи і ендотипи патології, що визначають розвиток і подальший прогноз захворювання.

Особливе місце в структурі алергічних захворювань займає атопічний дерматит (АД), який є одним із найпоширеніших запальних захворювань шкіри і спостерігається в дитячому віці з частотою 15–20 %. Почавшись часто вже в ранньому віці, захворювання має не тільки виражені клінічні прояви, а й істотно позначається на якості життя дитини.

Хоча на сьогодні досить глибоко вивчено етіопатогенетичні механізми, що характеризують розвиток алергічної патології, остаточно не розкритими залишаються питання значущості неімунних механізмів у патофізіології та розвитку атопічного маршу (АМ).

Наразі доведена роль генетично детермінованих порушень, які створюють імунопатофізіологічну платформу для реалізації атопії, гіперчутливості до алергенів й неспецифічних подразників, гіперпродукції медіаторів запалення при алергічних станах [1]. Утім наведених патогенетичних аспектів недостатньо для повного пояснення особливостей запальних процесів у шкірі, що відбуваються при АД та прогресуванні атопічного маршу. Ймовірно, саме порушення на молекулярному рівні лежать в основі неспроможності епідермісу забезпечувати бар'єрну функцію й запобігати транскутантному проникненню алергенів, що зрештою формує умови для формування хронічного запального процесу в шкірі та бронхах.

На сьогодні оприлюднено дані щодо участі 26 генів у розвитку запалення при атопії. Для більшості з них позначений зв'язок з тим чи іншим алергічним станом [2]. За рекомендаціями інструкції з геномних та епігенетичних досліджень GWAS (genome-wide association studies), гени, що асоційовані з алергічними хворобами, прийнято поділяти на дві групи: гени шкірного бар'єру та гени імунної відповіді. У деяких пацієнтів з алергопатологією

обидва напрямки перетинаються, тим самим ініціюючи ланцюг запалення, який відповідатиме за розвиток певних клінічних нозоформ – АД, бронхіальна астма (БА), алергічний риніт (АР) – або їх поєднання [3–5].

У групі генів шкірного бар'єру особливе місце посідає ген білка філагринку (*filament aggregating protein – FLG*), який відповідає за регуляцію епідермального гомеостазу [6]. Саме завдяки білку філагринку формується білково-ліпідна структура рогового шару, відбувається диференціація кератиноцитів, створюється бар'єр, що перешкоджає втраті вологи і потраплянню алергенів і мікроорганізмів [7]. *FLG* – продукт протеолітично зміненого профілагрину, попередника, що містить 324 множинні філагринові одиниці та знаходиться в кератогалінових гранулах. Доведено, що саме проміжний філаментасоційований білок поєднує волокна кератину в епідермісі. За умов алергічного процесу кератиноцити порушеного бар'єру виділяють імунні ад'юванти, що активують дозрівання клітин Лангерганса або дендритних клітин, а також впливають на їх здатність скеровувати поляризацію «наївних» Th-лімфоцитів і, відповідно, впливати на характер Th-відповіді. Ключові структурні білки верхнього шару епідермісу, що беруть участь в зроговінні, закодовані на хромосомі 1q21, саме в цьому локусі знайдений ген, що кодує філагрин [8, 9]. Тому поліморфізм у гені *FLG* є найважливішим генетичним чинником розвитку АД, а ймовірно і атопічного маршу взагалі [10] через доведену роль мутації гена *FLG* на рівні 1q21, що зумовлює порушення синтезу філагрину, індукуючи при цьому розвиток не лише АД, але й бронхіальної астми [1, 11]. Триває пошук становлення ролі дефектів білка філагрину в сприянні розвитку БА у дітей [8].

Наразі триває активне вивчення поліморфізму гена *FLG* і на сьогодні вже описано більше 40 мутацій, що специфічні для різних популяцій та рас [12, 13]. Найпоширенішими виявилися мутації у третьому екзоні – 2282del4 і R501X. При цьому в європейських регіонах найчастіше реєструють варіанти: R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG, R2447X, а в азіатських країнах – 3321delA (Східна Азія) та Q2417X (Тайвань та Китай). Цікаво, що у РФ серед пацієнтів з АД із різною частотою описується поліморфізм R501X, 2282del4, S3247X, R2447X, а от носіїв мутації 3702delG взагалі не виявлено [14, 15]. Наведені дані виразно демонструють різницю в популяційній генетиці *FLG* між Європою та Азією [16].

За розповсюдженістю мутації в гені *FLG* на хромосомі 1q21 спостерігають у 50–60 % європейців, які страждають від АД. Водночас, за даними вітчизняних досліджень, мутації R501X та 2282del4 в гені *FLG* простежують лише у 20,6 % хворих на АД, що вочевидь не відображає реальної ситуації, але свідчить про недостатнє залучення молекулярно-генетичного аналізу в діагностиці АД [17].

Відкритим залишається питання про роль варіантів поліморфізму *FLG* у розвитку atopічного маршу. За існуючими даними, мутації *FLG* (R501X та 2282del4 – відповідають за співіснування АД, алергічного риніту, бронхіальної астми, однонуклеотидний поліморфізм SNPs – АД і бронхіальної астми, поліморфізм rs11204981 – бронхіальної астми [18–20].

Зосередження на проблемі у дитячій популяції показало, що нині, на жаль, бракує досліджень, присвячених вивченню ролі поліморфізму *FLG* при алергопатології у дітей. З нечисленних опублікованих даних випливає, що при АД у дітей зі східних країн мутацію *FLG* 2282del4 реєструють з частотою 12,62 %. У дитячій популяції українців поліморфізм *FLG* rs11204981 описаний у дітей, хворих на бронхіальну астму, при цьому 5 % пацієнтів мають мінорну алель, 27 % – гетерозиготну алель та 67 % – мажорну алель [18, 21].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – вивчити особливості поєднаного перебігу atopічного дерматиту і бронхіальної астми у дітей за умов генетичного поліморфізму білка філагрину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження було залучено та обстежено 51 дитину з atopічним дерматитом віком від 3 до 12 років. Пацієнтів поділено на репрезентативні за віком і статтю групи. Першу групу склали діти з atopічним дерматитом, другу – діти з atopічним дерматитом та супутньою бронхіальною астмою. Діагноз atopічного дерматиту та бронхіальної астми встановлені відповідно до чинних вітчизняних та міжнародних настанов. Задля визначення поліморфізму гена *FLG* R501XAA та 2282de4AA при АД у дітей досліджували букальний епітелій. Виділення та очищення ДНК із букальних клітин проводили за методом Делапорта (1983). З метою оцінки якості життя дітей використовували опитувальники на основі CDLQI (індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях); для дітей віком від 3 до 7 років; для дітей віком від 7 до 12 років. Алергологічні тести проводили за методиками *in vitro* для визначення рівня специфічних IgE.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

В обстежених дітей найчастіше при АД спостерігали варіант поліморфізму R501X – (78,4±5,76) %, що збігається з результатами, представленими при обстеженні дорослих із АД. При цьому варіант із делецією 2282del4 реєстрували у (7,8±3,76) %, а компаундну гетерозиготність – у (13,7±4,81) % пацієнтів. Варіанти розподілу алельних варіантів *FLG* в обстежених дітей наведено в таблиці 1.

Як видно з наведених у таблиці 1 результатів, варіанти поліморфізму гена *FLG* у дівчаток та хлопчиків розподілилися майже однаково: в обох групах переважала мутація R501XAA. Незначне збільшення мутації 2282del4del спостерігали у хлопчиків, у той час як комбінований варіант був представлений з однаковою частотою, незалежно від гендерної ознаки.

З огляду на концепцію atopічного маршу особливу увагу приділяли вивченню супутніх алергічних захворювань, у структурі яких перше місце посідала бронхіальна астма. Достеменною різниці за нозологіями алергічної природи залежно від віку не встановлено (p>0,05). Проте варто зазначити, що у дітей старшої групи алергічний риніт та БА спостерігали частіше, що вказувало на реалізацію АМ (табл. 2).

Рівень маркерів алергічного запалення не зазнавав істотного впливу за умов прогресування АМ, при цьому в загальній когорті еозинофілію задокументовано у (14,6±3,74) %, підвищення сироваткової концентрації IgE – в (61,8±5,2) % дітей.

Вивчення особливостей перебігу АД за умов генетичного поліморфізму *FLG* продемонструвало асоціативний зв'язок із тяжким перебігом захворювання у (54,9±6,97) % дітей ($\chi^2=16,2$, p<0,05). Аналізуючи характер захворювання залежно від варіанта поліморфізму *FLG*, встановлено обтяження перебігу АД за наявності R501XAA 2282del4 або R501XAA 2282del4del у (50,0±4,9) %, а при комбінації вказаних мутацій тяжкий перебіг виявлено більш ніж у 70 % пацієнтів. Перебіг середньої тяжкості діагностовано при R501XAA 2282del4del у (25,0±4,3) % дітей, при R501XAA 2282del4 – в (32,5±4,8) %. Необхідно зазначити, що легкий перебіг АД за умов комбінації R501XAA і 2282del4del не реєстрували в жодному з випадків.

При вивченні особливостей поліморфізму гена філагрину в групах порівняння достеменною різниці не встановлено. В обох групах спостерігали ранню

Таблиця 1. Гендерний розподіл алельних варіантів *FLG* у дітей

Генотип	R501XAA 2282de4AA	R501XAA 2282del4AA	R501X AA 2282del4del	R501X AA 2282del4del
Дівчатка, %	57,9±6,6	28,0±6,0	8,8±3,7	5,3±2,9
Хлопчики, %	51,9±6,8	33,3±6,4	7,4±3,6	7,4±3,6

Таблиця 2. Спектр супутньої патології алергічної природи у дітей з atopічним дерматитом за наявності поліморфізму в гені *FLG*

Супутня патологія	Пацієнти з АД (n=51)	
	n	M±m, %
Харчова алергія	18	35,3±6,7
Бронхіальна астма	20	38,0±6,8
Алергічний риніт	3	5,7±3,2
Інші алергічні захворювання	11	20,9±5,7

маніфестацію atopічного дерматиту ((80,6±7,2) % в групі АД та (80±8,9) % в групі АД/БА). При вивченні спектра сенсibilізації встановлено, що в групі АД/БА сенсibilізовано до епідермальних алергенів (70±10,3) % пацієнтів, а в групі АД (51,7±6,6) % ($p>0,05$). Гіперчутливість до пилоквих алергенів достеменно частіше спостерігали в групі АД/БА ((95±4,9 % проти (38,8±8,0) % в групі АД, $p<0,05$). Це, очевидно, відображає значущість інгаляційних алергенів у реалізації алергічного запалення дихальних шляхів. Хоча й не було встановлено статистичної достовірності, сенсibilізацію до грибкових алергенів частіше реєстрували в групі АД/БА ((80,0±8,9) % на противагу (51,7±6,6) % в групі АД, $p>0,05$. Харчову алергію достеменно частіше спостерігали у пацієнтів групи АД ($p<0,05$). Зменшення ролі харчових алергенів у пацієнтів групи АД/БА, напевно, пов'язано з тривалими елімінаційними заходами, що сприяли зниженню рівня сенсibilізації. Значимість кліщів домашнього пилу в спектрі сенсibilізації була вищою в групі АД/БА, хоча статистична достовірність не доведена ($p>0,05$).

Це показує, що антигенний вплив через ушкоджену шкіру є достатнім, щоб викликати системне (Th2) алергічне запалення у різних системах, та може допомогти пояснити розвиток АМ, в якому АД є найбільш раннім atopічним проявом. Крім того, це підкреслює важливість шкірної сенсibilізації алергенами, навіть якщо алергічне запалення відбувається у віддалених органах.

При визначенні впливу поліморфізму FLG на клінічний перебіг АД було встановлено наявність асоціативного зв'язку з такими показниками: раннім дебютом захворювання $\chi^2=33,2$, переважно тяжким перебігом $\chi^2=16,2$, вираженою сухістю шкіри $\chi^2=22,6$, переважною сенсibilізацією до грибів $\chi^2=10,6$ та кліщів домашнього пилу $\chi^2=12,2$, порушенням мікробіому шкіри $\chi^2=7,8$.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes / J. M. Anto, J. Bousquet, M. Akdis [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139 (2). – P. 388–399.
2. Kabesch M. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy / M. Kabesch, J. Tost // *Semin. Immunopathol.* – 2020. – Vol. 42 (1). – P. 43–60.
3. Levin J. Atopic Dermatitis and the stratum corneum. Part 2: Other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin / J. Levin, S. F. Friedlander, J. Q. Del Rosso // *J. Clin. Aesthet Dermatol.* – 2013. – Vol. 6 (11). – P. 49–54.
4. 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 / N. Ballardini, I. Kull, C. Soderhall [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 168 (3). – P. 588–594.
5. Liang Y. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis–filaggrin and other polymorphisms / Y. Liang, C. Chang, Q. Lu // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 51 (3). – P. 315–328.
6. Portelli M. A. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association / M. A. Portelli, E. Hodge, I. Sayers // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015. – Vol. 45 (1). – P. 21–31.
7. McAleer M. A. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease / M. A. McAleer, A. D. Irvine // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131 (2). – P. 280–291.

З урахуванням важливості індексу якості життя як критерію стану здоров'я та для оцінки індивідуальної реакції дитини на хворобу досліджували цей показник в обох групах дослідження. Більшість хворих зазнавала суттєвого впливу захворювання на якість життя, так у групі АД це встановлено в (54,8±6,8) %, а в групі АД/БА – у (95,0±4,9) % пацієнтів. Середній бал ЯЖ у групі АД склав 20,4±2,1, а в групі АД/БА – 25,6±1,9, що свідчить про суттєвий вплив поєднаних алергічних процесів на суб'єктивне сприйняття дитиною тяжкості свого стану та обмежень у життєдіяльності.

ВИСНОВКИ. 1. Поліморфізм гена філаггину може слугувати інформативним маркером для прогнозування розвитку бронхіальної астми у дітей з АД.

2. Гіперчутливість шкіри за умов генетично детермінованого дефіциту дериватів FLG супроводжується підвищеною сухістю шкіри через транскутанну втрату вологи в роговому шарі шкіри, що впливає на бар'єрні функції, та призводить до надмірного проникнення алергенів, формування сенсibilізації та АМ із трансформацією в поєднану алергопатологію АД, АР, БА.

3. Рання маніфестація atopічного маршу за умов генетичного поліморфізму R501XAA та 2282de4AA у дітей з філаггриноасоційованим atopічним дерматитом потребує відновлення епідермального бар'єру шкіри для запобігання транскутанному проникненню алергенів та ранньої сенсibilізації організму для профілактики виникнення БА.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Вивчення особливостей перебігу бронхіальної астми за умов дефекту білка філаггину є перспективним напрямком подальших досліджень, що дозволить визначити прогностичні критерії перебігу філаггринасоційованої бронхіальної астми у дітей та розробити диференційовані профілактично-лікувальні алгоритми.

8. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова [и др.] // *Вопросы современной педиатрии.* – 2016. – № 15 (3). – С. 279–294.

9. Волосовец А. П. Роль филлагрина в аллергологии детского возраста / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // *Здоровье ребенка.* – 2013. – № 2. – С. 12–15.

10. Lodén M. Treatments improving skin barrier function / M. Lodén // *Curr. Probl. Dermatol.* – 2016. – Vol. 49. – P. 112–122.

11. Беш Л. В. Атопічні дерматити у дітей: аналіз діагностичних і тактичних помилок / Л. В. Беш // *Здоров'я України.* – 2013. – Алергологія : тематичний номер. – С. 52–53.

12. Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease / I. I. Balabolkin, I. A. Larkova, V. A. Bulgakova [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71 (S102). – P. 300–301.

13. Калюжная Л. Д. Разнообразие топической терапии atopического дерматита как фактор преодоления кортикостероидов / Л. Д. Калюжная // *Клиническая иммунология. Алергология. Инфектология.* – 2014. – № 8 (77). – С. 19–23.

14. Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study / K. E. Lowe, J. Zein, U. Hatipoglu, A. Attaway // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145 (2). – P. 563–571.

15. Dennin M. Filaggrin and childhood eczema / M. Dennin, P. A. Lio // *Arch. Dis. Child.* – 2017. – Vol. 102 (12). – P. 1101–1102.

16. Kim K. H. Overview of atopic dermatitis / K. H. Kim // *Asia Pac. Allergy.* – 2013. – Vol. 3 (2). – P. 79–87.

17. Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene & atopic dermatitis / S.-Y. Kim, S. W. Yang, H.-L. Kim [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol. 138 (6). – P. 922–927.

18. Зуева М. И. Мутации R501X и 2282del4 гена FLG у больных аллергодерматозами [Електронний ресурс] / М. И. Зуева // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. – 2011. – Вип. 13, № 947. – С. 93–97. – (Серія «Біологія»). – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2011_947_13_16.

REFERENCES

1. Anto, J.M., Bousquet, J., Akdis, M., Auffray, C., Keil, T., Momas, I., ..., & Xu, C.J. (2017). Mechanisms of the development of allergy (MeDALL): introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 139 (2), 388-399. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.940

2. Kabesch, M., & Tost, J. (2020). Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.*, 42 (1), 43-60. DOI: 10.1007/s00281-019-00777-w.

3. Levin, J., Friedlander, S.F., & Del Rosso, J.Q. (2013). Atopic dermatitis and the stratum corneum. Part 2: Other structural and functional characteristics of the stratum corneum barrier in atopic skin. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 6 (11), 49-54.

4. Ballardini, N., Kull, I., Söderhäll, C., Lilja, G., Wickman, M., & Wahlgren, C.F. (2013). 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.*, 168 (3), 588-594. DOI: 10.1111/bjd.12196.

5. Liang, Y., Chang, C., & Lu, Q. (2016). The genetics and epigenetics of atopic dermatitis–filaggrin and other polymorphisms. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 51 (3), 315-328. DOI: 10.1007/s12016-015-8508-5.

6. Portelli, M.A., Hodge, E., & Sayers, I. (2015). Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin. Exp. Allergy*, 45 (1), 21-31. DOI: 10.1111/cea.12327.

7. McAleer, M.A., & Irvine, A.D. (2013). The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 131 (2), 280-291. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.668.

8. Namazova-Baranova, L.S., Baranov, A.A., Kubanova, A.A., Ilina, N.I., Kurbacheva, O.M., Vishneva, E.A., ..., & Voznesenskaya, N.I. (2016). Atopic dermatitis in children: current clinical guidelines for diagnosis and therapy. *Curr. Pediatrics*, 15 (3), 279-294. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566>.

9. Volosovets, A.P., Krivopustov, S.P., & Pavlik, Ye.V. (2013). Rol fillagrina v allergologii detskogo vozrasta [The role of phillagrin in allergology of children]. *Zdorovy rebenka – Child Health*, 2, 12-15 [in Russian].

10. Lodén, M. (2016). Treatments improving skin barrier function. *Curr. Probl. Dermatol.*, 49, 112-122. DOI: 10.1159/000441586.

11. Besh, L.V. (2013). Atopichni dermatyty u ditei: analiz diahnostychnykh i taktynykh pomylok [Atopic dermatitis in children: analysis of diagnostic and tactical errors]. *Zdorovia*

19. Дитятковський В. О. Атопічний марш у педіатрії: генотип-асоційовані механізми. Частина 1. Генотип-асоційовані механізми хвороб атопічного маршу в дітей [Електронний ресурс] / В. О. Дитятковський // Здоров'я дитини. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 498–504. – Режим доступу : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_4_14 DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107632.

20. Функціональне значення однонуклеотидного поліморфізму (rs11204981) в гені філагрину (FLG) для лікування бронхіальної астми у дітей з атопічним дерматитом / О. П. Волосовець, В. Є. Досенко, С. П. Кривопустов [та ін.] // Здоров'я ребенка. – 2015. – № 1 (60). – С. 14–18.

21. Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status / S. P. Smieszek, S. Welsh, C. Xiao [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 2721.

Ukrainy. Tematychnyi nomer, alerholohiia – Health of Ukraine. Thematic Issue, Allergology., 52-53 [in Ukrainian].

12. Balabolkin, I.I., Larkova, I.A., Bulgakova, V.A., Pinelis, V.G., Gusar, V.A., & Janin, I.S. (2016). Mutations in the gene filaggrin in patients with atopic dermatitis as a risk factor for the severity of the disease. *Allergy*, 71 (S102), 300-301. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.12974>.

13. Kalyuzhnaya, L.D. (2014). Raznoobraziye topicheskoy terapii atopicheskogo dermatita kak faktor preodoleniya kortikofobii [Variety of topical therapy for atopic dermatitis as a factor in overcoming corticophobia]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya – Clinical Immunology. Allergology. Infectology*, 8 (77), 19-23 [in Russian].

14. Lowe, K.E., Zein, J., Hatipoglu, U., & Attaway, A. (2020). Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 145 (2), 563-571. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.015.

15. Dennin, M., & Lio, P.A. (2017). Filaggrin and childhood eczema. *Arch. Dis. Child.*, 102 (12), 1101-1102. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313010.

16. Kim, K.H. (2013). Overview of atopic dermatitis. *Asia Pac. Allergy*, 3 (2), 79-87. DOI: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.79>.

17. Kim, S.Y., Yang, S.W., Kim, H.L., Kim, S.H., Kim, S.J., Park, S.M., ..., & Um, J.Y. (2013). Association between P478S polymorphism of the filaggrin gene & atopic dermatitis. *Indian J. Med. Res.*, 138 (6), 922-927.

18. Zuyeva, M.I. (2011). Mutatsii R501X i 2282del4 gena FLG u bolnykh allergodermatozami [R501X and 2282del4 mutations of FLG gene in allergodermatoses patients]. *Visnyk Kharkivskoho natsionalnoho universytetu imeni V. N. Karazina. Seriya: Biologiya – Bulletin of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Biology*, 13 (947), 93-97. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/VKhb_2011_947_13_16 [in Russian].

19. Dytiatkovskiy, V.O. (2017). Atopichnyi marsh u pediatrii: henotyp-asotsiiiovani mekhanizmy. Chastyna 1. Henotyp-asotsiiiovani mekhanizmy khvorob atopichnoho marshu v ditei [Atopic march in pediatrics: genotype-associated mechanisms. Part 1. Genotype-associated mechanisms of the atopic march in children]. *Zdorovia dytyny – Child Health*, 12 (4), 498-504. Retrieved from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2017_12_4_14. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107632 [in Ukrainian].

20. Volosovets, O.P., Dosenko, V.Ye., Kryvopustov, S.P., Pavlyk, O.V., Yemets, O.V., & Stroi, D.O. (2015). Funktsionalne znachennia odnonukleotydnogo polimorfizmu (rs11204981) v

heni filahhrinu (FLG) dlia likuvannia bronkhialnoi astmy u ditei z atopichnym dermatyтом [Functional significance of single-nucleotide polymorphism (rs11204981) in filaggrin (flg) gene for the treatment of bronchial asthma in children with atopic dermatitis]. *Zdorovye rebenka – Child Health*, 1 (60), 14-18 [in Ukrainian].

21. Smieszek, S.P., Welsh, S., Xiao, C., Wang, J., Polymeropoulos, C., Birznieks, G., & Polymeropoulos, M.H. (2020). Correlation of age-of-onset of atopic dermatitis with filaggrin loss-of-function variant status. *Sci. Rep.*, 10 (1), 2721. DOI: 10.1038/s41598-020-59627-7.

Отримано 02.03.21

Прийнято до друку 08.04.21

Електронна адреса для листування: natalyvesilyk@ukr.net