

## Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом

Е.Е. Варламов, М.К. Тагирова, Е.Г. Комова, М.А. Прасолова, М.К. Иванов, В.С. Сухоруков, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

### Clinical significance of FLG gene mutations in children with atopic dermatitis

Е.Е. Varlamov, М.К. Tagirova, Е.Г. Komova, М.А. Prasolova, М.К. Ivanov, V.S. Sukhorukov, А.Н. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ZAO «Vector-Best», Novosibirsk

Одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера вследствие дефекта белка кожи филагрина. Цель исследования: определить клиническое значение мутаций 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X в гене FLG у детей с атопическим дерматитом. В исследование включены 58 детей с атопическим дерматитом. Всем детям проводился молекулярно-генетический анализ четырех мутаций гена FLG. У пациентов с мутациями в гене FLG отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, достоверно чаще наблюдалась сенсибилизация к аллергену эпидермиса кошки, уровень специфических IgE к эпидермису кошки был достоверно выше. Заключение: наличие мутации в гене FLG, кодирующем белок филагрин, увеличивает риск развития сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам, и в случае уже имеющейся сенсибилизации к эпидермису кошки у пациентов с высокой вероятностью выявляется высокая концентрация специфических IgE к данному аллергену. Указанный факт обосновывает необходимость уделять особое внимание мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли и особенно аллергена эпидермиса кошки и персонализацию подходов к терапии и профилактике атопического дерматита у детей.

*Ключевые слова:* дети, атопический дерматит, белок филагрин, ген FLG.

Skin barrier dysfunction due to deficiency of the skin protein filaggrin is one of the factors involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. Objective: to determine the clinical significance of 2282 del CAGT, R501X, R2447X, and S3247X mutations in the FLG gene in children with atopic dermatitis. The investigation included 58 children with atopic dermatitis. A molecular genetic analysis of the four mutations in the FLG gene was done in all the children. In the patients with FLG gene mutations, there was a tendency towards a higher frequency of sensitization to house dust allergens, significantly more often sensitization to cat epidermal allergen, and significantly higher levels of specific IgE to the cat epidermis. Conclusion. Mutations in the FLG gene encoding the protein filaggrin raise the risk for sensitization to domestic and epidermal allergens and, in case of already existing sensitization to the cat epidermis, the patients are found with a high degree of probability to have the high concentration of specific IgE to this allergen. The above fact justifies the need to place special emphasis on measures to eliminate house dust allergens, and cat epidermis allergen in particular, and to personalize approaches to therapy and prevention of atopic dermatitis in children.

*Key words:* children, atopic dermatitis, protein filaggrin, FLG gene.

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, сопровождающимся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. Основными характеристиками заболевания являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. Распространенность атопического дерматита у детей со-

ставляет 15–30%, причем в 45% случаев заболевание возникает в течение первых 6 мес жизни [1]. Несмотря на то что на сегодня разработаны достаточно подробные рекомендации по ведению больных с атопическим дерматитом, у части пациентов (5–10%) отмечается непрерывно-рецидивирующее течение болезни [2]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение механизмов патогенеза заболевания с целью разработки новых подходов к профилактике обострений.

Одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера [3, 4], что способствует проникновению аллергенов через кожу, облегчая их взаимодействие с локальными антигенпрезентирующими клетками и последующее развитие сенсибилизации [5–7]. Важнейшим фактором, обеспечивающим целостность кожного барьера, является белок филагрин, кодируемый геном FLG. В верхней части гранулярного слоя и нижней части рогового слоя эпидермиса филагрин агрегирует филаменты кератина и других белков, в результате чего образуется структур-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:87–91

Адрес для корреспонденции: Варламов Евгений Евгеньевич – к.м.н., с.н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. тем же отделением Тагирова Милиауша Кавыевна – н.с. лаборатории общей патологии указанного учреждения

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. той же лабораторией 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Комова Елена Георгиевна – н.с. ЗАО «Вектор-Бест»

Прасолова Марина Анатольевна – с.н.с. той же организации

Иванов Михаил Константинович – начальник лаборатории той же организации

630128 Новосибирск, ул. Пасечная, д. 3

но-функциональный барьер, состоящий из уплотненных слоев кератина, который уменьшает потерю воды и предотвращает проникновение антигенов в глубокие слои эпидермиса. Затем филаггрин подвергается воздействию протеаз, таких как катепсины В и L [8, 9], в результате чего образуется так называемый естественный увлажняющий фактор [10]. Последний представляет собой комплекс низкомолекулярных веществ, включающий урокаиновую кислоту, пирролидоновую карбоновую кислоту, циклические производные глутамина, метаболиты гистидина, цитруллин. Естественный увлажняющий фактор играет решающую роль в поддержании рН градиента кожи [11, 12], от которого зависят барьерная проницаемость и кожная антибактериальная защита [13].

Таким образом, филаггрин является одним из основных факторов целостности кожи и соответственно нарушение его функции приводит к дефекту эпидермального барьера. К настоящему времени в многочисленных исследованиях показана взаимосвязь мутаций филаггрина и развития атопического дерматита [14–18]. Однако многие аспекты влияния мутаций филаггрина на течение данного заболевания на настоящий момент еще не изучены, что аргументировало цель настоящего исследования: определить клиническое значение мутаций гена филаггрина у детей с атопическим дерматитом.

### Характеристика детей и методы исследования

#### Пациенты

В исследование были включены 58 детей (30 мальчиков, 28 девочек) с атопическим дерматитом, наблюдавшихся в 2011–2013 гг. в отделении аллергологии и клинической иммунологии института. Дети были в возрасте от 3 мес до 15 лет (Me – 5,0 [Q1 – 2,0; Q3 – 8,5]). У 18 пациентов атопический дерматит сочетался с бронхиальной астмой. Диагноз атопического дерматита и бронхиальной астмы устанавливали в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями [19, 20]. Тяжесть атопического дерматита оценивали при помощи индекса SCORAD [21].

По клиническим показаниям пациентам выполняли кожные скарификационные аллергопробы и определяли в сыворотке крови концентрацию специфических иммуноглобулинов E (IgE) к бытовым, пищевым, эпидермальным аллергенам (ImmunoCAP 100, Phadia AB). Спектр тестируемых аллергенов для каждого пациента подбирался индивидуально на основании анамнеза и особенностей клинических манифестаций. Диагноз пищевой аллергии базировался на положительных результатах кожных скарификационных проб, а также наличии специфических IgE-антител к пищевым аллергенам (ImmunoCAP, Phadia).

#### Выделение ДНК и генотипирование

Всем детям проводился молекулярно-генетический анализ четырех мутаций гена *FLG*. ДНК пациентов была выделена из цельной крови с использо-

ванием коммерческого набора для выделения ДНК Agencourt® Genfind™V2 (Beckman Coulter, США). Выявление мутаций 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X в гене *FLG* осуществляли с помощью набора реагентов, разработанного для решения этой задачи в ЗАО «Вектор-Бест». Метод основан на анализе кривых плавления комплексов, образующихся при гибридизации одноцепочечных продуктов асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР), несущих гаситель флюоресценции, со специфичными к участку мутации зондами, несущими флюоресцентный краситель [22]. ПЦР проводили на амплификаторе с флюоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США). Метод позволяет быстро анализировать большое количество образцов, что делает его применение удобным при потоковом анализе в клинических лабораториях.

Для подтверждения получаемых результатов образцы, несущие последовательности дикого типа и мутации, были секвенированы. Секвенирование образцов проводили методом Сэнгера в Центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (Новосибирск).

#### Статистический анализ

Все статистические расчеты осуществлены с использованием Statistica 8.0. Описательная статистика проводилась с вычислением средней величины, медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение групп осуществляли с применением Манна–Уитни U-теста, построением таблиц сопряженности с помощью критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p=0,05$ .

### Результаты

Обострение атопического дерматита на момент включения в исследования отмечалось у 52 детей, значение индекса SCORAD составило 56,5 [38,2; 70,1] балла. Мутации гена *FLG* были выявлены у 19 (32,8%<sup>1</sup>) детей. С наибольшей частотой встречалась мутация 2282del4 – у 17 детей. Мутации R3247X, R2447X и R501X в гене *FLG* были выявлены у 1, 2 и 2 детей соответственно. Трое пациентов являлись носителями одновременно 2 мутаций (компаундная гетерозиготность) – 2282del4 и R3247X, 2282del4 и R2447X, R2447X и R501X.

Значения индекса SCORAD, отдельных показателей интенсивности кожного поражения и субъективных симптомов представлены в табл. 1. По тяжести атопического дерматита, распространенности, выраженности воспаления различий между группами пациентов с наличием и отсутствием мутаций не наблюдалось. Вместе с тем в группе детей с мутациями гена *FLG* отмечалась тенденция к снижению интенсивности эритемы. По частоте бронхиальной астмы группы пациентов с наличием и отсутствием мутаций не различались ( $p=0,4$ ; критерий Фишера).

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, так как количество пациентов меньше 100.

**Таблица 1. Тяжесть клинических манифестаций атопического дерматита в зависимости от наличия/отсутствия мутации гена филагтрина**

Клинические данные	Вся группа (n=58)	Мутация + (n=19)	Мутация – (n=39)	p*
SCORAD, баллы	56,5[38,2;70,1]	58,0[38,3;72,4]	56,0[38,0;68,5]	0,71
Распространенность, %	30,0[11,5;60,75]	30,0[17,0;82,0]	25,0[10,0;50,0]	0,31
Эритема, баллы	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,08
Отек/папула, баллы	2,0[1,0;2,5]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,59
Корки/мокнутые, баллы	2,0[0,0;2,0]	2,0[0,0;2,0]	2,0[0,0;2,0]	0,8
Экскориации, баллы	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	0,74
Лихенификация, баллы	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	0,87
Сухость, баллы	2,0[1,5;3,0]	2,0[2,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	0,15
Зуд, баллы	5,0[3,5;8,0]	6,0[3,0;8,0]	5,0[4,0;7,0]	0,42
Нарушение сна, баллы	5,0[1,0;6,0]	5,0[2,0;6,0]	5,0[0,0;7,0]	0,72

Примечание. \* U-тест.

Сенсибилизация к пищевым аллергенам была выявлена у 42 (72,4%) детей, пациенты с наличием и отсутствием мутаций по частоте пищевой аллергии (n=16 и 26 соответственно; p=0,14) и множественной непереносимости пищевых белков (n=4 и 10; p=0,48) не различались. К эпидермальным аллергенам сенсибилизация была выявлена у 17 (29,3%) детей, к аллергенам клеща домашней пыли – у 33 (56,9%) детей. Сенсибилизация к нескольким группам аллергенов отмечалась у 37 (63,8%) пациентов.

Первоначально была проанализирована частота встречаемости сенсибилизации (по данным кожных проб и определения специфических IgE) к различным классам аллергенов у пациентов с наличием/отсутствием мутации гена *FLG*. У пациентов с мутацией была выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли (табл. 2).

Следующим этапом являлось сравнение групп пациентов по наличию концентрации специфических IgE к аллергену клеща домашней пыли, эпидермису кошки, молоку, куриному яйцу, пшенице, говядине, картофелю, яблоку. Сенсибилизация к аллергену кошки в группе с наличием мутации встречалась статистически значимо чаще. По частоте выявления специфических IgE к аллергенам домашней пыли и пищевым аллергенам другим аллергенам группы не различались (табл. 3).

При анализе концентрации специфических IgE установлено, что у детей с наличием мутации в гене *FLG*

уровень специфических IgE к эпидермису кошки статистически значимо выше. По уровню специфических IgE к другим аллергенам группы не различались (табл. 4).

### Обсуждение

Одно из первых исследований связи мутаций гена *FLG* с развитием заболеваний кожи проведено в 2006 г. С. Palmer и соавт. установили, что мутации данного гена являются существенными факторами риска развития атопического дерматита и бронхиальной астмы [23]. В ряде работ было показано, что у пациентов с атопическим дерматитом мутации гена филагтрина встречаются достоверно чаще, чем в популяции, однако процент больных атопическим дерматитом, имеющих мутацию гена *FLG*, значительно варьирует – от 4,2 до 50–55% [4, 23, 24]. Такая вариабельность может быть связана с различием в тяжести атопического дерматита у пациентов, включенных в исследование. Так, в работе J. Varkeg и соавт. [15], где критерием включения являлось наличие тяжелого персистирующего дерматита, частота мутаций гена филагтрина составила 42%. В нашем исследовании, включавшем пациентов преимущественно с тяжелым атопическим дерматитом (средний индекс SCORAD 56,5 балла) также установлена высокая частота мутаций – 32,8%.

Особо следует отметить, что зависимости между наличием/отсутствием мутации и значением индекса SCORAD в настоящем исследовании не выявлено. Следовательно, дети с тяжелым атопическим дер-

**Таблица 2. Частота сенсибилизации к основным группам аллергенов у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена филагтрина (абс.)**

Сенсибилизация	Мутация + (n=19)	Мутация – (n=39)	p*
Сенсибилизация к аллергенам домашней пыли	14	19	0,06
Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам	8	9	0,12
Сенсибилизация к пищевым аллергенам	15	27	0,3
Сочетанная сенсибилизация	15	22	0,08

Примечание. \* Критерий Фишера.

Таблица 3. Частота выявления специфических IgE у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена филагрина (абс.)

Специфические IgE	Число пациентов	Мутация + (n=19)		Мутация – (n=39)		p*
		sIgE +	sIgE –	sIgE +	sIgE –	
sIgE к клещу домашней пыли	35	8	2	13	12	0,13
sIgE к эпидермису кошки	23	6	1	6	10	0,044
sIgE к молоку	47	11	3	18	15	0,1
sIgE к куриному яйцу	45	10	2	20	13	0,14
sIgE к пшенице	32	7	2	11	12	0,13
sIgE к говядине	18	4	4	5	5	0,6
sIgE к картофелю	33	7	5	11	10	0,51
sIgE к яблоку	33	9	2	11	11	0,08

Примечание. \* Критерий Фишера.

матитом патогенетически не являются однородной группой и тяжесть клинических проявлений заболевания может зависеть от других факторов.

Показано, что вероятность наличия у пациентов с атопическим дерматитом конкретной мутации гена филагрина в значительной степени определяется принадлежностью больного к той или другой этнической популяции. Например, для европейской популяции типичны мутации R501X и 2282del4, а для азиатской – 3321delA, S2554X, S2889X и S3296X [4, 15].

В нашем исследовании у 17 (89,5%) из 19 пациентов, имевших мутации гена филагрина, была выявлена делеция 2282del4. Похожие результаты были получены в недавно проведенном исследовании [25]. Следует отметить, что вторая типичная для европейской популяции мутация R501X была нами обнаружена только у 2 детей. В то же время пациенты, не имевшие изученных нами мутаций, могут быть носителями других дефектов в гене *FLG*.

Существует ряд работ, посвященных взаимосвязи мутаций в гене *FLG* и спектром сенсibilизации. Так, Н. Bisgaard и А. Simpson установили, что сочетание мутации гена филагрина и экспозиция аллергена кошки существенно утяжеляют риск развития атопического дерматита в раннем возрасте [26]. Показано, что мутации R501X и 2282del4 способствуют разви-

тию персистирующего течения атопического дерматита и сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, пыльце трав, эпидермису кошки у детей с тяжелым атопическим дерматитом [27], что подтверждается и полученными нами данными.

Мы установили, что у детей с мутацией гена филагрина имеется тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, сенсibilизация к аллергену эпидермиса кошки отмечается статистически значимо чаще ( $p=0,033$ ), и для этих пациентов характерны высокие концентрации специфических IgE-антител к эпидермису кошки.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что дефект кожного барьера, развивающийся вследствие нарушения функции белка филагрина, может влиять не только на формирование сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, но и на степень ее выраженности.

### Заключение

Тяжелые клинические проявления атопического дерматита могут развиваться не только вследствие мутаций в гене *FLG*: исследованные мутации были нами выявлены только у 1/3 больных. С другой стороны, наличие мутаций из группы 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X увеличивает риск развития сенсibilизации

Таблица 4. Концентрация (в кЕ/л) специфических IgE у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена филагрина

Специфические IgE	Мутация +	Мутация –	p*
sIgE к клещу домашней пыли	2,69[0,2;85,1]	0,46[0,03;3,22]	0,14
sIgE к эпидермису кошки	100[1,99;100]	0,03[0,0;53,1]	0,033
sIgE к молоку	2,38[0,09;41,1]	1,04[0,03;21,2]	0,6
sIgE к куриному яйцу	14,28[1,12;87,6]	2,48[0,19;60,6]	0,18
sIgE к пшенице	0,34[0,07;7,08]	2,23[0,9;7,59]	0,22
sIgE к говядине	0,33[0,0;10,4]	0,33[0,55;0,83]	1,0
sIgE к картофелю	0,61[0,05;12,6]	1,14[0,04;6,18]	0,93
sIgE к яблоку	0,45[0,01;2,36]	3,49[0,14;38,4]	0,06

Примечание. \* U-тест.

к бытовым и эпидермальным аллергенам, а в случае уже имеющейся сенсибилизации к эпидермису кошки с высокой вероятностью будет выявляться высокая концентрация специфических IgE к данному аллергену. Следовательно, при ведении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом нужно учитывать возможность наличия мутаций в гене *FLG* и уделять особое внимание мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли и особенно аллергена эпидермиса кошки. При этом необходим поиск других причин, способных индуцировать развитие тяжелого атопического дерматита у конкретного пациента.

Таким образом, полученные данные обосновывают персонализацию подходов к терапии и профилактике атопического дерматита у детей. Целесообразно проведение клинико-эпидемиологических исследований, анализирующих взаимосвязь комбинированного влияния различных факторов риска, в том числе наличия мутаций в гене *FLG*, с развитием атопического дерматита и формированием гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам. Результаты работ, возможно, позволят изменить наши взгляды на первичную профилактику аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 209—213.
2. Novak N., Leung D.Y. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 6: 778—783.
3. Weidinger S., Illig T., Baurecht H. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 214—219.
4. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 2: 434—440.
5. Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 2001; 7: 2: 73—77.
6. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 3: 682—689.
7. Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. *Рос аллергологический журн* 2013; 1: 52—57. (Kindeeva E.T., Varlamov E.E., Pampura A.N. The functional state of the skin barrier at children with atopic dermatitis. *Ros allergologicheskij zhurn* 2013; 1: 52—57.)
8. Elias P. Feingold K. Skin Barrier. New York, London. Informa Healthcare, 2005; 632.
9. Kamata Y., Taniguchi A., Yamamoto M. et al. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into amino acids. *J Biol Chem* 2009; 284: 19: 12829—12836.
10. Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol* 2004; 17: 1: 43—48.
11. Krien P., Kermici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within human stratum corneum—an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 3: 414—420.
12. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 6: 296—302.
13. Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 6: 1337—1343.
14. Morar N., Cookson W., Harper J. et al. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. *J of Investigative Dermatol* 2007; 127: 7: 1667—1672.
15. Barker J.N.W.N., Palmer C.N.A., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 3: 564—567.
16. Weidinger S., Rodriguez E., Stahl C. et al. Filaggrin Mutations Strongly Predispose to Early-Onset and Extrinsic Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 724—726.
17. Brown S., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 4: 940—946.
18. Brown S.J., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br J Dermatol* 2009; 161: 4: 884—889.
19. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stock)* 1980; 92: 44—47.
20. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М: Атмосфера 2008; 108. (The National Program «Asthma in children. Strategy and prevention». М: Atmosfera 2008; 108.)
21. Eichenfield L.F., Hanifin C.J., Luger T.A. et al. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 6: 1088—1095.
22. Prasolova M.A., Shchepotina E.G., Dymshits G.M. Development of a high-throughput fluorescence assay for detecting SNPs in hemostasis and folate metabolism genes for clinical Use. *Mol Genet microbiol Virol* 2013; 28: 1: 24—31.
23. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 4: 441—446.
24. Irvine A.D. Fleshing Out Filaggrin Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 504—507.
25. Komova E.G., Shintyapina A.V., Makarova S.I. et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in children. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 12: 791—796.
26. Bisgaard H., Simpson A., Colin N.A. et al. Gene-Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure. *PLoS Medicine* 2008; 5: 6: 131.
27. Henderson J., Northstone K., Lee S. et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 4: 872—877.

Поступила 02.02.15