

# НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

[Ю. В. Максимова<sup>1</sup>](#), [Е. В. Свечникова<sup>1</sup>](#), [В. Н. Максимов<sup>1,2</sup>](#), [С. Г. Лыкова<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск)

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск)

В статье даётся обзор исследований последних лет, в которых изучались наследственные причины развития атопического дерматита (АД). Основное внимание уделено нарушениям, не связанным с иммунитетом. Причины разделены на несколько групп: нарушения барьерной функции эпидермиса вследствие мутаций в гене филаггрина, наследственные заболевания/нарушения обмена веществ, хромосомные перестройки. Выполненный авторами анализ свидетельствует, что для достижения максимальной эффективности терапевтических вмешательств при АД необходимо учитывать его этиологию. Особенно это важно при торпидно текущих формах АД. А для этого надо поэтапно, шаг за шагом, исключать наследственные причины АД.

*Ключевые слова:* атопический дерматит, филаггрин, генетика, целиакия, наследственные нарушения обмена веществ, хромосомные перестройки.

---

**Максимова Юлия Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-92-24, e-mail: 164706@mail.ru

**Свечникова Елена Владимировна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: autograff@bk.ru

**Максимов Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ «НИИ терапии», ассистент кафедры медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: medik11@mail.ru

**Лыкова Софья Григорьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-88-04, e-mail: sadv.nsk@mail.ru

---

Структура патологии человека с точки зрения медицинской генетики состоит из нескольких основных групп заболеваний: хромосомные болезни, моногенные болезни,

мультифакториальные болезни и болезни с нетрадиционным типом наследования. Считается, что около 90 % заболеваний относится к категории мультифакториальных. Ещё на заре развития медицинской генетики предполагали, что по мере накопления фундаментальных знаний доля мультифакториальных заболеваний в структуре патологии человека будет уменьшаться за счёт перехода части случаев в другие категории, в первую очередь моногенные заболевания. Интересно рассмотреть с этих позиций, с учётом последних данных, одно из самых частых кожных заболеваний детского возраста — атопический дерматит (АД). Как фенотип он представляется очень гетерогенным с позиции этиологии состоянием. В известном руководстве по дерматологии выделяют три основных вида дефектов при АД:

1. дефекты барьерной функции эпидермиса;
2. дефекты врождённого иммунитета;
3. дефекты иммунной регуляции [?5].

В он-лайн каталоге генов и генетических заболеваний человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) при поиске по ключевым словам «atopic dermatitis» находится 202 реферата. Значительная часть этих генов и фенотипов связана с функционированием иммунной системы — эта тема для отдельного обзора. В текущем обзоре мы уделим внимание оставшейся части.

По данным литературы, у 80 % детей, страдающих АД, отмечается отягощенный семейный анамнез. При этом чаще выявляется связь с атопическими заболеваниями по линии матери (60-70 %), реже — по линии отца (18-22 %). Наличие атопических заболеваний у обоих родителей повышает риск развития АД у ребенка до 60-80 % [?5]. При атопии у одного из родителей он понижается до 45-50 % [?1, ?5], что формально соответствует аутосомно-доминантному типу наследования — 50 % риск передачи заболевания. Но при этом он никогда таковым не считался, в отличие от вульгарного ихтиоза. Существенный прогресс в развитии молекулярно-генетических технологий и как следствие их более широкое применение в практической медицине всё чаще вносит изменения в наши представления, в том числе и об этиологической структуре, казалось бы, достаточно хорошо изученных заболеваний. Одним из ярких примеров такого рода и стал АД. Согласно последним западноевропейским данным, около половины больных имеют мутацию в гене филаггрина [?19].

Филаггрин является ключевым белком, участвующим в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул протеолитически разрезается на молекулы филаггрина, которые быстро агрегируют с кератиновым цитоскелетом, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, предотвращающим не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов.

Ген, кодирующий филаггрин, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), MIM 135940, состоит из 3-х экзонов. McKinley-Grant и соавт. (1989) продемонстрировали, что ген филаггрина содержит много тандемных повторов и кодирует на самом деле полипептид-предшественник или профилаггрин. Короткие связывающие последовательности между повторами филаггрина в синтезированном белке являются мишенью для действия протеолитических ферментов. Gan и соавт. (1990) выяснили, что повторы при одинаковой длине имеют значительную вариабельность в последовательности. Хотя аминокислотная последовательность концов молекулы более

консервативна, чем последовательность ДНК, что необходимо для работы протеолитических ферментов. Последовательность гена филаггрина содержит от 10-ти до 12-ти повторов, которые наследуются по законам Менделя [?10].

Smith и соавт. (2006) показали, что вульгарный ихтиоз ассоциирован с мутацией в виде замены С на Т в позиции 1501 вблизи начала повтора 1 в экзоне 3 гена FLG, которая приводит к образованию стоп-кодона, arg501-to-stop (R501X). В 3-х семьях пациенты с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза были гомозиготами по R501X. В других семьях и изолированных случаях пациенты с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза были компаунд-гетерозиготами (R501X и 2282del4). Мутация 2282del4, так же как и R501X, приводит к образованию стоп-кодона и прекращению синтеза белка в пределах первого повтора филаггрина. Авторы полагают, что вульгарный ихтиоз является заболеванием с неполным доминированием (semidominant), т. е. гетерозиготы или не имеют видимых проявлений, или имеют очень «мягкую» форму ихтиоза. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы кроме выраженных фенотипических проявлений ихтиоза имеют гистологически видимый дефект [?20]. В семьях с вульгарным ихтиозом многие гомозиготы и гетерозиготы по этим двум мутациям также имеют АД (MIM 603165), а в части случаев и астму (MIM 600807).

АД встречался у лиц с мягкими проявлениями вульгарного ихтиоза, которые оказались гетерозиготами по одной из мутаций (R501X или 2282del4). Но ещё чаще он присутствовал у лиц с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза, которые были гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по описанным двум мутациям. Никто из членов семей без этих мутаций не имел АД. АД в этих семьях наследовался как полудоминантный признак с высокой пенетрантностью у гомозигот и компаунд-гетерозигот и низкой пенетрантностью у гетерозигот. В другом исследовании показали ассоциацию этих мутаций с АД, уровнем Ig E, повышенной исчерченностью ладоней у больных с АД. Повышенная исчерченность ладоней характерна как для АД, так и для вульгарного ихтиоза. Мутации R501X и 2282del4 имеют около 9 % населения Европы. Из 881-го человека популяционной выборки г. Новосибирска 34 человека были гетерозиготами по делеции (3,9 %) [?2]. Эти данные соответствуют результатам С. N. Palmer и соавт. (2006), согласно которым в популяции Шотландии частота делеции 3,8 % (38 гетерозигот по делеции из 1008 обследованных школьников).

Показано, что полиморфизм числа tandemных повторов гена филаггрина ассоциирован с сухостью кожных покровов. По данным Ginger R.S. и соавт. (2005), у носителей аллеля с 12-ю повторами сухость кожных покровов встречается в 4 раза реже, чем у носителей других аллелей. Можно предположить, что вероятность клинических проявлений вульгарного ихтиоза, АД у гетерозигот по мутациям 2282del4 или R501X в сочетании с гомозиготным носительством аллеля с 12-ю повторами будет меньше, по сравнению с сочетанием с гомо- или гетерозиготным носительством аллелей с меньшим количеством повторов. Отчасти оправданность такого предположения косвенно подтверждают результаты исследования, в котором доказали нарушение барьерной функции кожи с повышением её проницаемости у больных с АД, в том числе и на непоражённых участках кожи. Хотя и само по себе носительство этих мутаций у больных с АД, как было показано позднее, ассоциировано со значительным снижением гидратации stratum corneum. Кроме того у больных с мутациями в гене FLG индекс клинической тяжести заболевания, SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды (TEWL), гидратацией stratum corneum (SC), толщиной SC. Тогда как у больных с АД без мутаций такая корреляция отсутствует.

Какие ещё факторы влияют на пенетрантность и экспрессивность пока можно только догадываться. И если то, что касается негенетических факторов изучено достаточно хорошо, то генетические мы только начинаем изучать, особенно их взаимодействие. Например, неизвестно влияет ли значительная вариабельность в последовательности повторов на функциональные свойства филаггрина. Нет данных, как будут отличаться по эффективности проникновения лекарственных препаратов, наносимых на кожу, носители мутаций в гене филаггрина (которых в популяции около 10 %), по сравнению с индивидуумами без этих мутаций. А ведь спектр таких препаратов достаточно широк (глюкокортикоидные гормоны, эстрадиол, нитроглицерин, клонидин, фентанил, нестероидные противовоспалительные препараты). Кроме того, в последние годы в лечении АД всё активнее местно применяются ингибиторы кальциневрина такролимус и пимекролимус. В аннотациях, рекомендациях можно найти такое противопоказание, как генетические дефекты эпидермального барьера, но в пояснениях стоят синдром Нетертона и ламеллярный ихтиоз и никаких упоминаний о мутациях в гене FLG, которые встречаются в Западной Европе у 50 % больных АД [?19]. Выполнены исследования по сравнению эффективности местного применения глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина и их влияния на профиль экспрессии ряда генов в коже при АД, оценивался риск развития лимфом. Однако и эти исследовательские группы не учитывали наличие у больных АД ни мутаций, ни количества повторов в гене FLG, ни проницаемость кожи на непоражённых участках.

Тактика ведения больных с АД и вульгарным ихтиозом отличается. Поэтому представляется целесообразным выполнение генотипирования на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филаггрина всех больных с вульгарным ихтиозом, а также больных с АД с целью внесения изменений в план ведения больных-носителей этих мутаций. Пока мы находимся на этапе накопления знаний, семейный анамнез остаётся тем интегральным показателем, на который можно опереться при интерпретации данных исследований ДНК. Генотипирование может быть использовано для выявления детей-носителей мутаций (в семьях больных с мутациями), предрасположенных к развитию АД и проведения целенаправленной первичной профилактики. Это особенно важно в семьях с АД, поскольку дети рождаются без видимых клинических проявлений, в отличие от вульгарного ихтиоза, при котором уже при рождении имеется изменение дерматоглифики на ладонях и подошвах.

Объединение данных генотипирования с семейным анамнезом позволит предложить более эффективные пути индивидуальной профилактики. Вот ещё несколько доводов в пользу такого подхода применительно к обсуждаемой теме. Сильная корреляция была обнаружена между SCORAD и специфическим IgE к домашней пыли ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$ ), клещевому аллергену ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ) и кошачьей перхоти ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,05$ ) у пациентов с АД с мутациями в гене FLG, но такой корреляции не было у пациентов с АД без мутаций. На двух больших независимых когортах детей показана сильная взаимосвязь между носительством мутаций (r501x и 2282del4) в гене FLG и контактом с кошачьей перхотью в первый год жизни с ранним развитием АД [?7]. Авторы считают, что кошачья перхоть существенно повышает риск развития АД в первый год жизни у носителей мутаций в гене FLG. И поэтому не рекомендуется содержание кошки в доме, где проживает такой ребёнок. Мутации в гене FLG — самый сильный и самый хорошо подтвержденный генетический фактор риска развития АД. Они участвуют в первых этапах развития этого заболевания и способствуют его хронизации. Их идентификация создаёт потенциал целенаправленного вмешательства и лечения и может в конечном итоге привести к созданию новой молекулярной классификации экземы. Взаимодействие

средовых и генетических факторов с нуль-аллелями гена FLG, которое приводит к развитию этого сложного заболевания, будет вызывать наибольший интерес в следующие несколько лет.

На русской популяции серьёзных масштабных исследований мутаций в гене FLG пока нет. Но даже если суммарная доля носителей нуль-мутаций в гене FLG у больных АД в России и достигнет 50 %, не следует думать, что оставшаяся половина относится к мультифакториальным состояниям. АД может сочетаться не только с вульгарным ихтиозом, но и с X-сцепленным ихтиозом и целым рядом ихтиозиформных изменений кожи [?3], в частности с синдромом Нетертона.

Фенотип АД (или сходные изменения кожи) встречается на фоне наследственных заболеваний обмена веществ (чаще у детей раннего возраста). АД при фенилкетонурии и гистидинемии описали почти полвека назад. Как показали позднее в случае гистидинемии это связано с изменениями в обмене гистамина. Ещё в 70-е годы XX века нашли ассоциацию АД с первичным кожным амилоидозом. Примерно в то же время обнаружили ассоциацию целиакии с АД. В более позднем эпидемиологическом исследовании, проведённом в Италии, было установлено, что примерно в двух третях случаев отсутствуют характерные симптомы целиакии. Массовый скрининг был проведён с помощью биохимического анализа на наличие антиглиадиновых антител с последующей эндоскопической биопсией с гистологически подтверждённой атрофией ворсинок в 12-перстной кишке. Наиболее частыми жалобами были боли в животе, афтозный стоматит и АД. АД встречается у больных целиакией в 3 раза чаще, чем у здоровых. Среди детей больных АД часто встречаются и другие виды мальабсорбции, так в Литве частота мальабсорбции лактозы достигает 41 %, мальабсорбции глюкозы-галактозы 12 % [?17]. Это в большинстве своём наследственные аутосомно-рецессивные заболевания обмена веществ. А степень проявлений их может усиливаться при наличии у больных мутаций в гене FLG.

MELAS-синдром (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды), который вызывается мутацией в положении 3243 митохондриальной ДНК, может сопровождаться АД, витилиго. К такому выводу пришли S. L. Karvonen и соавт. (1999), обследовав 28 больных [?13].

Хромосомные перестройки нередко сопровождаются проявлениями АД. Конечно, полные трисомии как по аутосомам (13, 18, 21-я хромосомы), так и половым хромосомам обычно не вызывают затруднений в диагностике. Наличие специфического фенотипа служит показанием для выполнения кариологического анализа, который, как правило, подтверждает исходный предположительный диагноз. Хотя случаются и находки, при ВПР и особенно в случаях МВПР — 49, XXXXУ. Известны специфические фенотипы, связанные с небольшими хромосомными абберациями, при которых часто встречается АД, например синдром DiGeorge. Гораздо сложнее дело обстоит с носителями мелких хромосомных перестроек, которые не имеют специфических проявлений. Или имеют небольшие размеры и требуют применения не стандартного кариологического анализа, а FISH-метода. Часть таких находок случается среди пациентов клиник, занимающихся экстракорпоральным оплодотворением. У другой части единственным явным клиническим проявлением хромосомной перестройки может быть торпидно текущий АД. Описаны и более сложные случаи, когда АД сочетается с ферментопатией и хромосомной перестройкой или с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом и трисомией по 7-й хромосоме в клеточном клоне из крови и лимфоузла [?16]. В таких случаях бывает трудно определить с этиопатогенетическими взаимоотношениями. Вполне вероятно, что

мы недооцениваем роль хромосомной нестабильности и дефектов репарации ДНК в этиологии АД. Известно, что сестринские хроматидные обмены (SCE) значительно повышены у пациентов с АД независимо от пола, возраста, продолжительности и тяжести заболевания. Расширение технических возможностей молекулярно-биологических исследований в настоящее время существенно опережает их практическое использование в медицинской практике. Так ставший уже почти рутинным, в техническом смысле, анализ мелких хромосомных перестроек на специализированных чипах сталкивается со значительными проблемами с доказательствами причинно-следственных связей. Насколько этот метод окажется применим в поисках этиологии в случаях тяжёлого торпидно текущего АД — покажет будущее.

Поиски генов и их полиморфизмов, ассоциированных с АД, как мультифакториальным заболеванием до сих пор продолжают. В настоящее время в базе HuGE Navigator (version 2.0) зарегистрирован 171 ген, проверенный на ассоциацию с АД. Гены, по которым имеется не менее 3-х публикаций: FLG, IL10, IL4, IL13, TNF, IL4R, SPINK5, IL6, GSTM1, GSTP1, IL1B, TLR2, IL18, FCER1A, DEFB1, CD14, GSTT1, IL5, IL12B, TLR4, STAT6. Ещё 33 гена, по которым имеется 2 публикации, все остальные проверялись на ассоциацию с АД однократно. Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много как и по другим мультифакториальным болезням, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании их этиопатогенеза, который бы привёл к разработке алгоритмов ведения больных, совмещающих в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом.

Таким образом, если рассматривать АД с точки зрения этиологии, а это необходимо для достижения максимальной эффективности терапевтических вмешательств, то приходится признавать, что существующие подходы (алгоритмы) поиска причин его развития у каждого конкретного индивидуума нуждаются в регулярной доработке с учётом быстро накапливающихся знаний в этой области.

#### *Список литературы*

1. Атопический дерматит : новые подходы к профилактике и наружной терапии : рекомендации для врачей / Под ред. Ю. В. Сергеева. — М. : Медицина для всех, 2005. — 64 с.
2. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом / В. Н. Максимов, И. В. Куликов, С. Е. Семаев [и др.] // Мед. генетика. — 2007. — № 8. — С. 21-23.
3. Мордовцев В. Н. Наследственные болезни и пороки развития кожи : атлас / В. Н. Мордовцев, В. В. Мордовцева. — М. : Наука, 2004. — 174 с.
4. Мутации в гене филаггрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита / Т. И. Саликова, В. Н. Максимов, Ю. В. Максимова [и др.] // Клин. дерматология и венерология. — 2010. — № 3. — С. 4-7.
5. Хёгер Петер Г. Детская дерматология / Петер Г. Хёгер ; пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. — М. : Изд-во Панфилова ; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — С. 648.
6. Keratohyalin protein in disorders of keratinization / H. P. Baden, S. I. Roth, L. A. Goldsmith, L. D. Lee // J. Invest. Dermatol. — 1974 Apr. — Vol. 62 (4). — P. 411-4.
7. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy : filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard, A. Simpson, C. N. Palmer [et al.] // PLoS Med. — 2008 Jun 24. — Vol. 5 (6). — P. e131.

8. Carr W. W. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis : Review and Treatment Recommendations / W. W. Carr // Paediatr. Drugs. — 2013 — P. 303-310.
9. Cookson W. O. The genetics of atopic dermatitis / W. O. Cookson, M. F. Moffatt // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2002 Oct. — Vol. 2 (5). — P. 383-7.
10. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene / S.-Q. Gan, O. W. McBride, W. W. Idler [et al.] // Biochemistry. — 1990 Oct. — Vol. 9, N 29 (40). — P. 9432-40.
11. Holbrook K. A. Abnormal epidermal keratinization in the repeated epilation mutant mouse / K. A. Holbrook, B. A. Dale, K. S. Brown // J. Cell. Biol. — 1982 Feb. — Vol. 92 (2). — P. 387-97.
12. Irvine A. D. Fleshing out filaggrin phenotypes / A. D. Irvine // J. Invest. Dermatol. — 2007. — Vol. 127. — P. 504-7.
13. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS) / S. L. Karvonen, K. M. Haapasaari, M. Kallioinen [et al.] // Br. J. Dermatol. — 1999 Apr. — Vol. 140 (4). — P. 634-9.
14. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21 / L. J. McKinley-Grant, W. W. Idler, I. A. Bernstein [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 1989 Jul. — Vol. 86 (13). — P. 4848-52.
15. Characterization of the mouse loricrin gene: linkage with profilaggrin and the flaky tail and soft coat mutant loci on chromosome 3 / J. A. Rothnagel, M. A. Longley, D. S. Bundman [et al.] // Genomics. — 1994 Sep. — Vol. 15, N 23 (2). — P. 450-6.
16. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level / A. S. Roumier, N. Grardel, J. L. Lai [et al.] // Haematologica. — 2003 Jul. — Vol. 88 (7). — P. ECR24.
17. Rudzeviciene O. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis / O. Rudzeviciene, I. Narkeviciute, R. Eidukevicius // Acta Paediatr. — 2004 Apr. — Vol. 93 (4). — P. 482-6.
18. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis / A. Sandilands, G. M. O'Regan, H. Liao [et al.] // J. Invest. Dermatol. — 2006 Aug. — Vol. 126 (8). — P. 1770-5.
19. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema / A. Sandilands, A. Terron-Kwiatkowski, P. R. Hull [et al.] // Nat. Genet. — 2007 May. — Vol. 39 (5). — P. 650-4.
20. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. J. D. Smith, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // Nat. Genet. — 2006 Mar. — Vol. 38 (3). — P. 337-42.

# HEREDITY AND ATOPIC DERMATITIS

*Y. V. Maksimova<sup>1</sup>, E. V. Svechnikova<sup>1</sup>, Y. N. Maksimov<sup>1,2</sup>, S. G. Lykova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (c. Novosibirsk)*

<sup>2</sup>*FSBE «SRI of therapy and preventive medicine» SB RAMS (c. Novosibirsk)*

The review of researches of the last years is given in article when the hereditary reasons of development of the atopic dermatitis (AD) were studied. The main attention is given to the disturbances which haven't been bound to immunity. The reasons are divided into some groups: disturbances of barrier function of false skin owing to mutations in filaggrin gene, hereditary diseases/metabolic disorders, chromosomal reorganizations. The analysis made by authors testifies that it is necessary to consider its etiology for achievement of maximum efficiency of therapeutic interventions at AD. Especially it is important at torpidly AD progress forms. And for this purpose it is necessary to exclude the hereditary reasons of AD step by step.

**Keywords:** atopic dermatitis, filaggrin, genetics, celiacia, hereditary metabolic disorders, chromosomal reorganizations.

---

## About authors:

**Maksimova Yulia Vladimirovna** — doctor of medical sciences, professor, head of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-92-24, e-mail: 164706@mail.ru

**Svechnikova Elena Vladimirovna** — candidate of medical sciences, assistant professor of dermatovenerology and cosmetology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: autograff@bk.ru

**Maksimov Vladimir Nikolaevich** — doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular and genetic researches of therapeutic diseases of FSBE «SRI of therapy and preventive medicine» SB RAMS, assistant of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: medik11@mail.ru

**Lykova Sofya Grigoryevna** — doctor of medical sciences, professor of dermatovenerology and cosmetology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-88-04, e-mail: sadv.nsk@mail.ru

## List of the Literature:

1. Atopic dermatitis: new approaches to prophylaxis and external therapy: references for doctors / Under the editorship of Y. V. Sergeyev. — M.: Medicine for all, 2005. — 64 P.
2. Deletion 2282del4 in filaggrin gene in population of inhabitants of Novosibirsk and at patients with vulgar fish-skin disease / V. N. Maksimov, I. V. Kulikov, S.E. Semayev [etc.] // Medical genetics. — 2007. — № 8. — P. 21-23.
3. Mordvintsev V. N. Hereditary diseases and skin developmental anomalies: atlas / V. N. Mordovtsev, V. V. Mordovtseva. — M.: Science, 2004. — 174 P.
4. Mutations in filaggrin gene as contributing factor of development of atopic dermatitis / T. I. Salikova, V. N. Maksimov, Y. V. Maksimova [etc.] // Clin. dermatology and venerology. — 2010. — № 3. — P. 4-7.



5. Petter G. Hoeger Childish dermatology / Peter G. Hyoger; translation from germ. under the editorship of A. A. Kubanova, A. N. Lvov. — M.: Panfilov's publishing house; BINOM. Laboratory of knowledge, 2013. — P. 648.
6. Keratohyalin protein in disorders of keratinization / H. P. Baden, S. I. Roth, L. A. Goldsmith, L. D. Lee // *J. Invest. Dermatol.* — 1974 Apr. — Vol. 62 (4). — P. 411-4.
7. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy : filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure / H. Bisgaard, A. Simpson, C. N. Palmer [et al.] // *PLoS Med.* — 2008 Jun 24. — Vol. 5 (6). — P. e131.
8. Carr W. W. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis : Review and Treatment Recommendations / W. W. Carr // *Paediatr. Drugs.* — 2013 — P. 303-310.
9. Cookson W. O. The genetics of atopic dermatitis / W. O. Cookson, M. F. Moffatt // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2002 Oct. — Vol. 2 (5). — P. 383-7.
10. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene / S.-Q. Gan, O. W. McBride, W. W. Idler [et al.] // *Biochemistry.* — 1990 Oct. — Vol. 9, N 29 (40). — P. 9432-40.
11. Holbrook K. A. Abnormal epidermal keratinization in the repeated epilation mutant mouse / K. A. Holbrook, B. A. Dale, K. S. Brown // *J. Cell. Biol.* — 1982 Feb. — Vol. 92 (2). — P. 387-97.
12. Irvine A. D. Fleshing out filaggrin phenotypes / A. D. Irvine // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 504-7.
13. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS) / S. L. Karvonen, K. M. Haapasaari, M. Kallioinen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 1999 Apr. — Vol. 140 (4). — P. 634-9.
14. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21 / L. J. McKinley-Grant, W. W. Idler, I. A. Bernstein [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* — 1989 Jul. — Vol. 86 (13). — P. 4848-52.
15. Characterization of the mouse loricrin gene: linkage with profilaggrin and the flaky tail and soft coat mutant loci on chromosome 3 / J. A. Rothnagel, M. A. Longley, D. S. Bundman [et al.] // *Genomics.* — 1994 Sep. — Vol. 15, N 23 (2). — P. 450-6.
16. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level / A. S. Roumier, N. Grardel, J. L. Lai [et al.] // *Haematologica.* — 2003 Jul. — Vol. 88 (7). — P. ECR24.
17. Rudzeviciene O. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis / O. Rudzeviciene, I. Narkeviciute, R. Eidukevicius // *Acta Paediatr.* — 2004 Apr. — Vol. 93 (4). — P. 482-6.
18. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis / A. Sandilands, G. M. O'Regan, H. Liao [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2006 Aug. — Vol. 126 (8). — P. 1770-5.
19. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema / A. Sandilands, A. Terron-Kwiatkowski, P. R. Hull [et al.] // *Nat. Genet.* — 2007 May. — Vol. 39 (5). — P. 650-4.
20. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris / F. J. D. Smith, A. D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006 Mar. — Vol. 38 (3). — P. 337-42.