

Э.Т. Амбарчян, А.Д. Кузьминова, В.В. Иванчиков

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

Современные возможности коррекции эпидермальной дисфункции при atopическом дерматите

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Литовский бульвар, д. 1а, **e-mail:** edo_amb@mail.ru**Статья поступила:** 27.06.2023, **принята к печати:** 10.10.2023

Атопический дерматит (АтД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, важным звеном патогенеза которого является нарушение эпидермального барьера. Одну из главенствующих ролей в данной проблеме занимает белок филаггрин и ассоциированные с ним мутации гена филаггрина. В настоящее время с целью более персонализированного подхода и повышения эффективности терапии у пациентов с АтД создаются и внедряются в практику новые топические средства из класса эмоленов, позволяющие восстанавливать функцию эпидермального барьера и добиваться нивелирования симптомов заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит, филаггрин, филаггринол, эпидермальный барьер, эмоленов

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Кузьминова А.Д., Иванчиков В.В. Современные возможности коррекции эпидермальной дисфункции при atopическом дерматите. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(5):382–386. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2619>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — это хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи мультифакторной природы с наиболее частой манифестацией в младенчестве или в раннем детском возрасте. Патогенетическую основу заболевания составляют дисрегуляция иммунной системы, дисфункция эпидермального барьера, дисбиоз микробиома кожи и наличие генетической предрасположенности [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Показатели распространенности АтД варьируют в диапазонах от 3 до 10% у взрослых и от 5 до 25% в детской популяции. По различным оценкам, у 1/3 пациентов с АтД наблюдается среднетяжелая или тяжелая степень течения заболевания [2–4]. Как правило, дебют заболевания возникает в раннем возрасте: у 50% АтД

диагностируется на первом году жизни и у 85% — до 5-летнего возраста [5]. Тем не менее, АтД не является «болезнью детей» и может возникнуть в любом возрасте. Так, по данным Н.Н. Лее и соавт., 26% пациентов с АтД сообщают о первых клинических признаках дерматоза во взрослом возрасте [6].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

АтД является клинически гетерогенным заболеванием и включает широкий спектр эндотипов, обусловленных различными молекулярными механизмами у разных групп пациентов [7]. Изучая и анализируя клинический фенотип, процессы иммунной дисрегуляции и дефекты эпидермального барьера, можно наблюдать разницу между возрастными группами пациентов [8–10]. Так, у младенцев АтД обычно протекает остро,

Eduard T. Ambarchyan, Anastasiya D. Kuzminova, Vladislav V. Ivanchikov

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

Modern Treatment Options for Epidermal Dysfunction at Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease. Its crucial component of pathogenesis is malfunction of the epidermal barrier. Filaggrin protein and associated mutations in the filaggrin gene play one of the key roles in this problem. Nowadays new topical products (emollients) has been created and implemented into practice with the aim of more personalized approach and increased therapy efficacy in patients with AD. Such drugs would allow us to restore epidermal barrier function and to achieve elimination of disease symptoms.

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin, filaggrinol, epidermal barrier, emollient

For citation: Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Ivanchikov Vladislav V. Modern Treatment Options for Epidermal Dysfunction at Atopic Dermatitis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(5):382–386. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2619>

в основном с поражением кожи лица и разгибательных поверхностей конечностей. В некоторых случаях при распространенном кожном патологическом процессе возможно вовлечение и кожи туловища. Зачастую поражения кожи носят экссудативный характер [8]. У пациентов младшего детского возраста наблюдаются полиморфные проявления с различными изменениями кожи, особенно в области сгибательных поверхностей крупных суставов [8]. У подростков и взрослых часто обнаруживаются лихенифицированные и экскориированные бляшки на сгибательных поверхностях лучезапястных и голеностопных суставов. Нередко вовлекается кожа волосистой части головы, шеи, плеч и туловища [8]. А у взрослых пациентов АД может проявляться изолированным поражением кожи кистей или высыпаниями пруригинозного характера, что у детей наблюдается относительно редко [11].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время предложено две модели патогенеза АД: «снаружи внутрь», где главенствующую роль играет нарушение барьерной функции кожи, и «изнутри наружу» — модель, объясняющая первостепенное вовлечение иммунной дисрегуляции.

Первая модель («снаружи внутрь») характеризует АД как заболевание, обусловленное нарушением целостности эпидермального барьера, которое приводит к гиперплазии кератиноцитов и вторичной активации механизмов иммунного ответа [12]. Вторая модель («изнутри наружу») предполагает, что патологические изменения в коже при АД обусловлены повышенной экспрессией цитокинов в связи с первичной дисрегуляцией иммунной системы.

За последнее десятилетие накапливаются данные как экспериментальных моделей, так и различных клинических исследований, подтверждающих теорию АД «снаружи внутрь» [13–15]. Так, например, G. Egawa и соавт. в своей работе показали, что транскутанное проникновение аллергенов приводит к хроническому воспалению и последующему системному ответу в форме «атопического марша» [16]. Вторичный характер активации механизмов иммунного ответа объясняет повышенный риск развития пищевой аллергии у пациентов с АД, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в более позднем возрасте [17]. Кроме того, теперь очевидно, что вторичная иммунологическая активация приводит к дальнейшей дисфункции кожного барьера, усилению воспаления в коже и аллергической сенсibilизации к аллергенам окружающей среды [18].

Исследования последних десятилетий демонстрируют важную роль дисфункции эпидермального барьера в патогенезе АД, которая характеризуется нарушением целостности гидролипидной пленки и структуры слоев эпидермиса, избыточной трансэпидермальной потерей воды, повышенной проницаемостью кожного покрова для аллергенов и вторичных агентов [19–21]. Эти изменения наблюдаются как на пораженной, так и на видимо здоровой коже у пациентов с АД [22]. Основными причинами дисфункции эпидермального барьера являются сниженная экспрессия эпидермальных структурных белков [23], измененный состав межклеточных липидов [24], дисбаланс взаимодействий между протеазами и их ингибиторами [25], неупорядоченные плотные контакты (tight junctions) [26]. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что пониженная экспрессия барьерных белков, таких как филаггрин (белок агрегации филаментов), лорикрин и инволюкрин, является основ-

ной патологической особенностью кожи у пациентов с АД [25–27].

РОЛЬ ФИЛАГГРИНА В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Филаггрин участвует в процессе дифференцировки клеток эпидермиса и играет важную роль в барьерной функции кожи. Хотя белок был назван в честь его способности агрегировать кератиновые филаменты, его роль не ограничивается агрегацией, а более разнообразна и целостна для строения и функционирования рогового слоя. В функции филаггрина входят выравнивание кератиновых промежуточных филаментов, контроль формы кератиноцитов и поддержание текстуры эпидермиса за счет образования водоудерживающих молекул [28]. Соответственно, его дефицит приводит к клеточным аномалиям в кератиноцитах и вызывает нарушение эпидермального барьера, достаточное для облегчения проникновения некоторых экзогенных молекул в эпидермис [29]. Дефицит возникает в результате патогенных изменений в гене филаггрина *FLG*, которые также ассоциированы с вульгарным ихтиозом и высоким риском развития АД.

В недавних исследованиях гена *FLG* сообщалось, что у всех пациентов с АД, независимо от вариантов выявленных мутаций, наблюдаются более стойкое и тяжелое течение, а также повышенные риски инфекционных осложнений, в том числе вызванных вирусом герпеса, в сравнении с группой пациентов с АД без мутаций в гене *FLG* [30]. По мнению R. Osawa и соавт., патогенные варианты гена *FLG* могут быть причиной раннего начала АД и его рецидивирующего течения, персистенции заболевания во взрослом возрасте, высокого риска аллергической сенсibilизации и развития IgE-опосредованной пищевой аллергии, а также способствовать развитию феномена «атопического марша» [31].

РОЛЬ БЕЛКА ФИЛАГГРИНА ПРИ «АТОПИЧЕСКОМ МАРШЕ»

Несмотря на разные мнения о парадигме «атопического марша», в настоящее время принято считать, что первичным нарушением является эпидермальная дисфункция. В дальнейшем повышенная абсорбция аллергенов predisполагает пациентов к развитию других atopических заболеваний.

Генетическая или приобретенная потеря белка филаггрина с нарушением структуры эпидермиса приводит как к значительным изменениям в гидратации кожи, так и к повышению pH кожи, что увеличивает активность сериновых протеаз. Сериновые протеазы, в свою очередь, посредством различных медиаторов рекрутируют и активируют врожденные типы клеток, которые высвобождают цитокины IL-25, IL-33 и особенно цитокин TSLP (тимусный стромальный лимфопоэтин). TSLP способствует активации дендритных клеток, которые мигрируют в лимфатические органы и активируют наивные Т-клетки и В-клетки, что в конечном итоге приводит к иммунному ответу Th2-типа [32].

ВКЛАД ФИЛАГГРИНА В ЦЕЛОСТНОСТЬ РОГОВОГО СЛОЯ

Профилаггрин и филаггрин — жизненно необходимые структурные белки кератогиалиновых гранул [33]. Последние представляют собой кератиновые сети, формирующиеся в цитоплазме клеток зернистого слоя эпидермиса. Кератиновые сети связываются с ороговевающей клеточной оболочкой — нерастворимой

и чрезвычайно прочной структурой, образующейся под клеточной мембраной во время терминальной дифференцировки кератиноцитов до корнеоцитов [33]. Эта сложная структура способствует активным физическим свойствам барьера рогового слоя.

НАТУРАЛЬНЫЙ УВЛАЖНЯЮЩИЙ ФАКТОР

Во внешних рядах рогового слоя филаггрин является основным источником так называемого натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor; NMF, НУФ). Филаггрин — белок, богатый гистидином, расщепляется до метаболитов-аминокислот, таких как трансурокановая кислота (транс-UCA) и пирролидонкарбоновая кислота (PCA) [34], под действием каспазы 14, кальпаина 1 и гидролазы блеомицина [35, 36]. Пирролидонкарбоновая кислота и ее соли являются основными компонентами натурального увлажняющего фактора и широко используются в различных косметических средствах. Они поддерживают кислый pH и буферную способность и препятствуют микробной колонизации. Кроме того, известно, что трансурокановая кислота защищает кожу от ультрафиолетового излучения путем превращения в цисурокановую кислоту (цис-UCA). Последняя действует как основной хромофор в коже и проявляет иммуномодулирующее действие [37]. Предполагается, что урокановая кислота способствует поддержанию кислого pH кожи, что имеет решающее значение для активности ферментов в роговом слое [34]. S. Kezic и соавт. продемонстрировали, что содержание продуктов деградации филаггрина в роговом слое зависит как от генотипа гена *FLG*, так и от тяжести АтД. Так, при отсутствии патогенных изменений в гене *FLG* (генотип *FLG*^{+/+}) содержание пирролидонкарбоновой кислоты в роговом слое кожи у пациентов с АтД сопоставимо с таковым у здоровых людей, хотя содержание урокановой кислоты у больных ниже. У пациентов с нулевым аллелем гена *FLG* (вариант генотипа *FLG*^{-/-}) снижено содержание не только урокановой, но и пирролидонкарбоновой кислоты [38]. Таким образом, продукты деградации филаггрина выполняют несколько функций, а снижение их содержания в коже вследствие патогенных изменений в гене *FLG* может негативно влиять на гидратацию кожи, локальные иммунные реакции, липидный состав и поддержание эпидермального гомеостаза [39].

МИКРОБИОМ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Гомеостаз кожного барьера обеспечивают сложные связи микробных сообществ кожи, генетических факторов и факторов окружающей среды [38].

P.L. Zeeuwen и соавт. показали, что дефицит филаггрина связан с низкой относительной численностью про-толитических грамположительных анаэробных кокков, таких как *Finegoldia*, *Anaerococcus* и *Peptoniphilus*, а также с недостаточной представленностью бактериальных таксонов, способных использовать гистидин [40]. Кроме того, было установлено взаимодействие *Staphylococcus aureus* и нескольких кожных комменсалов, включая *Finegoldia magna*, с эпидермальными кератиноцитами [40]. *F. magna* индуцирует значительно более высокую экспрессию антимикробных пептидов в сравнении с *S. aureus* и другими комменсалами кожи [40]. Быстрая индукция антимикробных пептидов может быть важным сигнальным механизмом для кератиноцитов. Напротив, полное или частичное отсутствие *F. magna* способно привести к нарушению или задержке передачи сигналов опасности к кератиноцитам у индивидуумов с патогенными вариантами гена *FLG* (*FLG*2/2 или *FLG*1/2), что может

быть механизмом, способствующим колонизации или инфицированию *S. aureus* [40].

В работе Н. Emmert и соавт., посвященной изучению микробиома кожи у пациентов с АтД, отмечено снижение количества *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Chryseobacterium*, *Propionibacterium* и *Kocuria*, а также увеличение *Firmicutes*, *Staphylococcus* и *Lactobacillus*, что позволило сделать вывод о наблюдаемом бактериальном дисбиозе кожи при АтД. Отмечено также, что колонизация кожи бактериями рода *Staphylococcus* при АтД положительно коррелирует с содержанием керамидов подклассов AS, ADS, NS и NDS, чего не наблюдали у здоровых лиц. Кроме того, выявлено, что состав липидов кожи значительно различался между участками тела, а также между пациентами с АтД и здоровыми. Показатель подкласса керамидов NS был значительно выше у пациентов с АтД, а также у пациентов с АтД с подтвержденным патогенным вариантом гена *FLG* в сравнении с пациентами без изменений в этом гене [41]. Здесь важно отметить, что потеря функции гена *FLG* у пациентов с АтД характеризуется изменениями общего бактериального разнообразия даже на визуально непораженной коже, а также повышенным риском ее колонизации *S. aureus* [42, 43]. Последнее, несомненно, усугубляет течение АтД [44].

C. Feulie и соавт. изучали отношение между экспрессией натурального увлажняющего фактора в коже у пациентов с АтД и степенью бактериальной адгезии [45]. Было установлено, что корнеоциты с низким содержанием натурального увлажняющего фактора, в отличие от корнеоцитов с высоким его содержанием, покрыты плотным слоем наноразмерных ворсинок. Как следствие, *S. aureus*, выделенные из кожи пациентов с АтД, гораздо сильнее связываются с корнеоцитами при снижении содержания натурального увлажняющего фактора. Тем самым было показано, что натуральный увлажняющий фактор у пациентов с АтД регулирует силу адгезии между *S. aureus* и корнеоцитами и таким образом влияет на тяжесть течения заболевания [45].

РОЛЬ ФИЛАГГРИНОЛА В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Так как в основе патогенеза АтД и последующего прогрессирования «атопического марша» лежит дисфункция эпидермального барьера на фоне хронического воспалительного процесса, одними из наиболее важных аспектов терапии являются подавление воспаления и восстановление структурно-функциональной целостности кожного барьера. В связи с этим актуальными остаются исследования, нацеленные на разработку новых терапевтических возможностей, ориентированных на модуляцию экспрессии белка филаггрина. Для пациентов с клиническими проявлениями его дефицита, а именно с картиной нарушений кожного барьера, ксероза, важным в терапии является усиление экспрессии филаггрина за счет средств, содержащих филаггринол [46]. Филаггринол — это активный ингредиент, получаемый из неомыляемых фракций растительных масел (оливки, сои, ростков пшеницы) и экстракта пыльцы растений, опыляемых насекомыми, с низким аллергенным потенциалом [47]. Филаггринол посредством рецепторов на поверхности эпителиальных клеток стимулирует выработку профилаггрина, а также активирует аденозинтрифосфатазы, участвующие в дефосфорилировании профилаггрина, что закономерно ведет к увеличению содержания в коже филаггрина, способствует организации и агрегации кератина, усилению синтеза натурального увлажняющего фактора [16]. Также филаггринол

увеличивает концентрацию в кератиноцитах зернистого слоя эпидермиса гликопротеина, богатого гистидином, взаимодействует с филаментами кератогиалиновых гранул, формируя плотно упакованные микрофибриллы, что благотворно влияет на состояние кожи и обеспечивает ее увлажнение [48, 49]. Одним из таких средств для ухода за кожей пациентов с АД является инновационный эмомент — крем Адмера с содержанием 5% филагринола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее изученной причиной нарушения эпидермального барьера кожи при АД как инициатора «атопического марша» является дефицит филагрина, связанный со снижением содержания керамидов и значительной активацией эпидермальных протеаз.

Поиск новых терапевтических подходов к уходу за кожей при АД — важная и сложная задача на современном этапе развития фармацевтической индустрии. Основываясь на вышеописанном понимании роли филагрина в патогенезе АД, а также при прогрессировании «атопического марша», можно сделать вывод, что восстановление функции кожного барьера посредством повышения экспрессии филагрина является одной из мишеней терапии для всех пациентов с АД — независимо от наличия патогенных вариантов гена *FLG*. Способность эмоментов восстанавливать и поддерживать кожный барьер делает их не только подходящими уходовыми средствами при АД, но и эффективным компонентом в схемах лечения при синергическом применении с противовоспалительными препаратами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rauer L, Reiger M, Bhattacharyya M, et al. Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):772–782. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18776>
2. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1519–1531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.005>
3. Taylor K, Swan DJ, Affleck A, et al. Translational Research Network in Dermatology and the U.K. Dermatology Clinical Trials Network. Treatment of moderate-to-severe atopic eczema in adults within the U.K.: results of a national survey of dermatologists. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):1617–1623. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15235>
4. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>
5. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639–1651. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013>
6. Lee HH, Patel KR, Singam V, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1526–1532.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.1241>
7. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493–1503. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI124611>
8. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345–360. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1)
9. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1840–1852. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.022>

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А.Д. Кузьмина

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, получение гонораров за научное консультирование от компаний Pierre Fabre, Janssen, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from pharmaceutical companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, scientific consultant of Pierre Fabre, Janssen, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

10. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, et al. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *JID Innov*. 2022;2(5):100131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131>
11. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016;387(10023):1109–1122. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)
12. Barker JN, Palmer CN, 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. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700587>
13. Saunders SP, Moran T, Floudas A, et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):482–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.045>
14. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1337–1343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.022>
15. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207–215. doi: <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.3.207>
16. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:350–358.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
17. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6 Suppl):S118–S127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.033>
18. Czarnecki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723–1734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.004>
19. Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(4):433–440. doi: <https://doi.org/10.1111/ddg.13819>

20. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2020; 48(2):130–139. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15664>
21. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8):2867. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>
22. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, et al. Skin absorption through atopic dermatitis skin: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):84–106. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>
23. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, et al. Atopic dermatitis: The skin barrier and beyond. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464–474. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.16934>
24. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2511–2514. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2010.161>
25. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):433. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0433-9>
26. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: Beyond filaggrin. *Bras Dermatol*. 2016;91(4):472–478. doi: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20164412>
27. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(4):1094–1102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1566>
28. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т. и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 435–440. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320> [Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, et al. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(5):435–440. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320>]
29. Moosbrugger-Martinz V, Leprince C, Méchin M-C, et al. Revisiting the Roles of Filaggrin in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5318. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23105318>
30. On HR, Lee SE, Kim SE, et al. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J*. 2017;58(2):395–400. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.2.395>
31. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int*. 2011;60(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-RAI-0270>
32. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(2):020501. doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020501>
33. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751–762. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.393>
34. Scott IR, Harding CR, Barrett JG. Histidine-rich protein of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta*. 1982;719(1):110–117. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(82\)90314-2](https://doi.org/10.1016/0304-4165(82)90314-2)
35. Hoste E, Kemperman P, Devos M, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2233–2241. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2011.153>
36. 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. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M807908200>
37. Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филаггрина в клинической практике (обзор литературы) // *Медицинский алфавит*. — 2021. — № 27. — С. 8–12. — doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12> [Kruglova LS, Pereverzina NO. Filaggrin: from history of discovery to clinical usage (literature review). *Medical alphabet*. 2021;(27):8–12. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-27-8-12>]
38. Мурашкин Н.Н., Епишев Р.В., Иванов Р.А. и др. Инновации в терапевтической коррекции микробиома кожи при атопическом дерматите в детском возрасте // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 352–361. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449> [Murashkin NN, Epishev RV, Ivanov RA, et al. Innovations in Therapeutic Improvement of the Cutaneous Microbiome in Children with Atopic Dermatitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):352–361. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2449>]
39. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy*. 2011;66(7):934–940. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x>
40. Zeeuwen PL, Ederveen TH, Van Der Krieken DA, et al. Gram-positive anaerobe cocci are underrepresented in the microbiome of filaggrin-deficient human skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1368–1371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.017>
41. Emmert H, Baurecht H, Thielking F, et al. Stratum corneum lipidomics analysis reveals altered ceramide profile in atopic dermatitis patients across body sites with correlated changes in skin microbiome. *Exp Dermatol*. 2021;30(10):1398–1408. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14185>
42. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):293–300. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5440>
43. Baurecht H, Ruhlemann MC, Rodriguez E, et al. Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):1668–1676. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.019>
44. Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 85–88. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1859> [Murashkin NN, Ambarchian ET, Materikin AI, Epishev RV. The Role of Epidermal Barrier Impairments in Atopic Dermatitis: Modern Concepts of Disease Pathogenesis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(1):85–88. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1859>]
45. Feuillie C, Vitry P, McAleer MA, et al. Adhesion of *Staphylococcus aureus* to corneocytes from atopic dermatitis patients is controlled by natural moisturizing factor levels. *mBio*. 2018;9(4):e01184-18. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01184-18>
46. Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Епишев Р.В. и др. Дефект филаггрина при атопическом дерматите: современные методы коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 5. — С. 347–351. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452> [Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV, et al. Filaggrin Defect at Atopic Dermatitis: Modern Treatment Options. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(5):347–351. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2452>]
47. *Topical skin care compositions*. Patent. Publication Number: WO 2018/198039 A1. Publication Date: 01.11.2018. International Application No: PCT/IB2018/052866. International Filing Date: 25.04.2018. Applicant: DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED.
48. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С. Ведение пациентов с атопическим дерматитом в рутинной клинической практике // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2022. — Т. 6. — № 2. — С. 72–78. — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78> [Tataurshchikova NS, Letyaeva OI, Rusanova AS. Management of atopic dermatitis in routine clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(2):72–78. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-2-72-78>]
49. Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г. и др. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 245–258. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1538> [Araviskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigoroeva AG, et al. Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):245–258. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>]