



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2

УДК 575.822

Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин

Т.М. Беляева 

Областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
ул. Димитрова, д. 62, г. Курск, 305004, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.М. Беляева (tb201446@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Экзема является распространенным хроническим заболеванием, характеризующимся воспалением кожи. **Цель исследования:** Провести анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена филагтрина (*FLG*) в развитие хронической истинной экземы у мужчин. **Материалы и методы:** Выборка для исследования включала 203 мужчины, в том числе 113 больных с хронической истинной экземой и 90 мужчин без данной патологии. Проведено генотипирование 10 полиморфных локусов гена *FLG*. С помощью программы Haploview v.4.2 выполнен анализ неравновесия по сцеплению между SNPs и построены гаплоглоки. В соответствии с алгоритмами «Solid Spine» и «Four gamete frequencies» с заданным порогом $D' > 0,8$ определялась блочная структура. Расчет частот гаплотипов и анализ их ассоциаций с формированием заболевания осуществляли с помощью программного обеспечения PLINK v. 2.050 по EM-алгоритму. **Результаты:** Установлено 6 гаплоглоков как в целом в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля, так и отдельно в группах больных и мужчин контроля. Значимых ассоциаций гаплотипов в рамках шести рассматриваемых гаплоглоков с возникновением хронической истинной экземы у мужчин не выявлено. Анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG*, находящихся в неравновесии по сцеплению, показал значимую ассоциацию гаплотипа GG rs61816761-rs3126085 с хронической истинной экземой у мужчин ($OR=0,47$, $p=0,035$, $p_{perm}=0,045$). **Заключение:** Гаплотип GG полиморфных локусов rs61816761-rs3126085 гена *FLG* вовлечен в развитие хронической истинной экземы у мужчин.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; ген филагтрина; хроническая истинная экзема; мужчины

Для цитирования: Беляева ТМ. Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):160-171. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2

Study of associations of haplotypes of *FLG* gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men

Tatyana M. Belyaeva 

Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary,
62 Dimitrov St., Kursk, 305004, Russia

Corresponding author: Tatyana M. Belyaeva (tb201446@yandex.ru)

Abstract

Background: Eczema is a common chronic disease characterized by inflammation of the skin. **The aim of the study:** To analyze the involvement of haplotypes of polymorphic loci of the filaggrin gene (*FLG*) in the development of chronic true eczema in men. **Materials and methods:** The sample for the study included 203 men, including 113 patients with chronic true eczema and 90 men without this pathology. Genotyping of 10 polymorphic loci of the *FLG* gene was performed. The haploview V. 4.2 program was used to analyze the coupling disequilibrium between SNPs and to construct haploblocks. In accordance with the algorithms "Solid Spine" and "Four gamete frequencies" with a specified threshold $D' > 0.8$, the block structure was determined. The calculation of haplotype frequencies and analysis of their associations with the formation of the disease was performed using the PLINK V. 2.050 software using the EM algorithm. **Results:** 6 haploblocks were found both in the combined sample of men with chronic true eczema and control, and separately in the groups of patients and control men. There were no significant associations of haplotypes in the six haploblocks considered with the occurrence of chronic true eczema in men. Analysis of the involvement of haplotypes of polymorphic loci of the *FLG* gene, which are in non-equilibrium by coupling, showed a significant association of the GG rs61816761-rs3126085 haplotype with chronic true eczema in men (OR=0.47, $p=0.035$, $p_{perm}=0.045$). **Conclusion:** The GG haplotype of the rs61816761-rs3126085 polymorphic loci of the *FLG* gene is involved in the development of chronic true eczema in men.

Keywords: polymorphism; associations; the filaggrin gene; chronic true eczema; men

For citation: Belyaeva TM. Study of associations of haplotypes of *FLG* gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men. Research Results in Biomedicine. 2020;6(2):160-171. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2

Введение. Экзема – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи, и сильным

зудом [1]. Среди населения мира распространенность данной патологии составляет 10-20% [2, 3]. При этом встречаемость экземы в странах Западной Европы выше, чем в странах Восточной Европы, Африки, Центральной Азии и Китае [4]. Заболевание оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни

больных [5]. Экзема распространена у 10-20% детей, нередко манифестирует в раннем детстве, причем до 45% всех случаев заболевания проявляется в первые 6 месяцев жизни [6]. Согласно данным литературы, общие экономические затраты на лечение экземы в США составляют более 4,2 млрд. долларов в год [7].

Экзема является мультифакториальной патологией со значимой ролью в ее формировании генетических факторов [1, 4, 8]. Согласно литературным данным, риск развития заболевания при наличии экземы у одного из родителей составляет 40% и увеличивается до 50-60% а при наличии данной патологии у обоих родителей [1].

Важный вклад в развитие подверженности к формированию экземы вносят мутации в гене филагтрина [9, 10]. При этом, следует отметить, что подавляющее число работ, направленных на поиск молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с развитием экземы, выполнено за рубежом, а в России такие исследования единичны [11, 12].

Цель исследования. Анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG* в развитие хронической истинной экземы у мужчин.

Материалы и методы исследования. Выборку для исследования составили 203 мужчины, из них 113 больных с хронической истинной экземой и 90 индивидуумов контрольной группы. В анализ включались мужчины родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье России, имеющие русскую национальность и не являющиеся родственниками. Исключались из исследования больные с другими формами экземы, пациенты, имеющие сочетанную кожную патологию и тяжелую соматическую патологию (аутоиммунные, онкологические заболевания), а также мужчины, отказавшиеся от проводимого исследования. В контрольную группу вошли индивидуумы без заболеваний кожи и соматической патологии. У пациентов с хронической истинной экземой средний возраст составил $47,32 \pm 17,24$ лет, в контрольной группе – $45,49 \pm 19,42$ лет ($p > 0,05$).

У всех обследуемых индивидуумов был проведен забор периферической крови, из которой фенольно-хлороформным методом выделена ДНК [13, 14]. Проведено молекулярно-генетическое исследование 10 полиморфных локусов гена *FLG* rs12130219, rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049, rs6661961, rs471144, rs10888499, rs77199844, rs4363385. Полиморфные локусы отбирались для исследования в соответствии с критериями, изложенными в работе [15]. Исследование рассматриваемых генетических маркеров проводилось на амплификаторе CFX96 методом полимеразной цепной реакции с использованием соответствующих праймеров и зондов, синтезированных ООО «ТестГен» (Ульяновск).

С помощью программы Haploview v.4.2 (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>) проведен анализ неравновесия по сцеплению между парами SNPs и построены гапоблоки. С использованием коэффициента D' , предложенного Левонтином и коэффициента корреляции r^2 Пирсона оценивали неравновесие по сцеплению между рядом расположенными SNPs. В соответствии с алгоритмами «Solid Spine» и «Four gamete frequencies» с заданным порогом $D' > 0,8$ определялась блочная структура. Расчет частот гаплотипов и анализ их ассоциаций с развитием хронической истинной экземы осуществляли с помощью программного обеспечения PLINK v. 2.050 по EM-алгоритму. В исследование включали ковариату возраст. За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты распределения изучаемых полиморфных локусов гена *FLG* (rs12130219, rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049, rs6661961, rs471144, rs10888499, rs77199844, rs4363385) среди мужчин, больных хронической истинной экземой и в группе контроля представлены в таблице 1. В объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля (рисунок 1), среди мужчин, больных хронической истинной экземой (рисунок 2) и мужчин контрольной группы (рисунок 3) выявлено неравновесие по сцеплению между анализируемыми SNPs.

Таблица 1

Полиморфизм гена *FLG* у мужчин, больных ХИЭ и мужчин контрольной группы

Table 1

Polymorphism of the *FLG* gene in men with chronic true eczema and men in control group

SNP	Минорный аллель	Частый аллель	Частота минорного аллеля	Число изученных хромосом	Распределение генотипов*	H _o	H _e	P _{HWE}
Группа больных								
rs12130219	G	A	0,275	222	6/49/56	0,441	0,399	0,343
rs558269137	delACTG	ACTG	0,023	220	0/5/105	0,045	0,044	1,000
rs6661961	T	A	0,388	224	16/55/41	0,491	0,475	0,843
rs3126085	A	G	0,140	222	3/25/83	0,225	0,240	0,439
rs12144049	C	T	0,205	220	4/37/69	0,336	0,325	1,000
rs61816761	A	G	0,004	224	0/1/111	0,009	0,009	1,000
rs471144	G	T	0,049	226	0/11/102	0,097	0,093	1,000
rs10888499	C	A	0,248	226	8/40/65	0,354	0,373	0,615
rs77199844	delAT	AT	0,080	224	0/18/94	0,161	0,148	1,000
rs4363385	T	C	0,415	224	21/51/40	0,455	0,486	0,560
Группа контроля								
rs12130219	G	A	0,222	176	5/29/54	0,330	0,345	0,756
rs558269137	delACTG	ACTG	0,030	168	0/5/79	0,060	0,058	1,000
rs6661961	T	A	0,368	174	16/32/39	0,368	0,465	0,064
rs3126085	A	G	0,075	174	0/13/74	0,149	0,138	1,000
rs12144049	C	T	0,191	162	6/19/56	0,235	0,310	0,035
rs61816761	A	G	0,000	172	0/0/86	0,000	0,000	1,000
rs471144	G	T	0,073	178	1/11/77	0,124	0,135	0,376
rs10888499	C	A	0,297	172	8/35/43	0,407	0,417	0,799
rs77199844	delAT	AT	0,056	178	0/10/79	0,112	0,106	1,000
rs4363385	T	C	0,405	168	15/38/31	0,452	0,482	0,650

Примечание: * – количество гомозигот по минорному аллелю / гетерозигот / гомозигот по частому аллелю, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность.

Note: * – number of homozygotes for the minor allele / heterozygotes / homozygotes for the frequent allele, H_o – observed heterozygosity, H_e – expected heterozygosity.

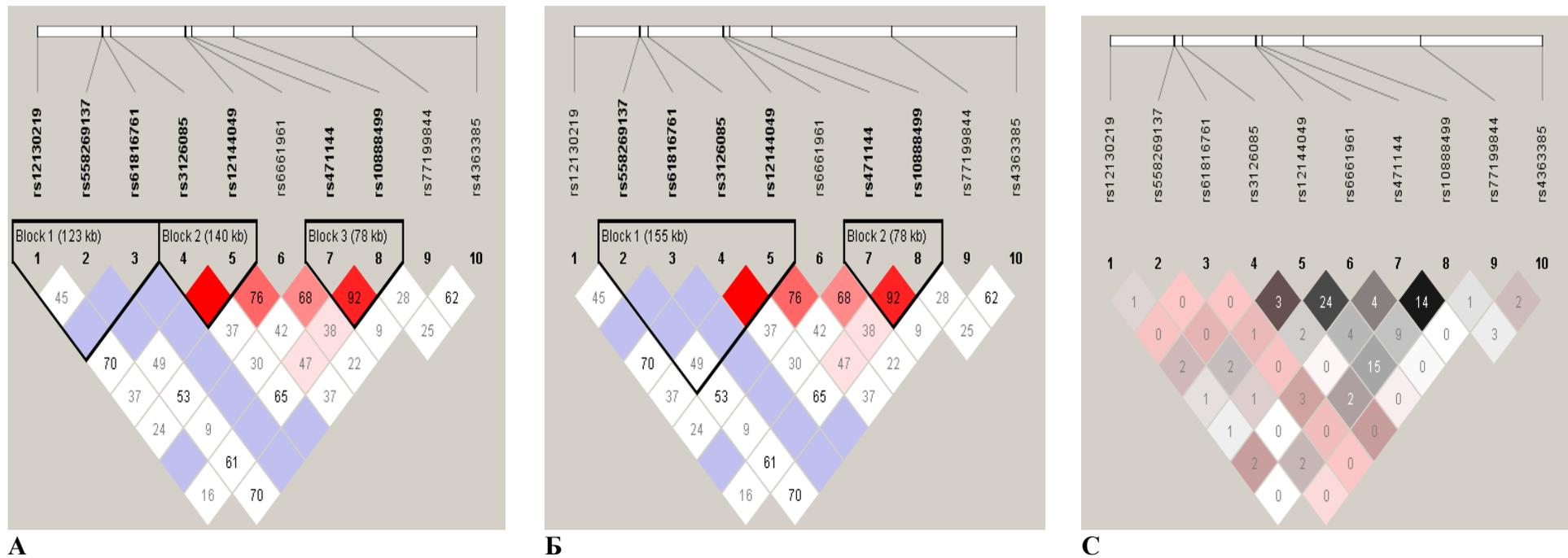


Рис. 1. Структура неравновесия по сцеплению между исследуемыми полиморфными локусами гена *FLG* в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля. На рисунках А (использовался алгоритм «Solid Spine») и Б (использовался алгоритм «Four gamete frequencies») в ячейках указаны значения коэффициента сцепления D' по Левонтину (при $D' = 1$ ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ($D' = 1$; $LOD > 2$); розовый – значительное сцепление ($D' < 1$; $LOD > 2$); белый – слабое сцепление ($D' < 1$; $LOD < 2$). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки.

На рисунке С в ячейках указаны значения коэффициента корреляции r^2 Пирсона.

Fig. 1. The linkage disequilibrium structure between the studied polymorphic loci of the *FLG* gene in a combined sample of men with chronic true eczema and control. In Figures A (the Solid Spine Algorithm was used) and Б (the Four Gamete Frequencies Algorithm was used), the values of the coefficient of adhesion D' on Levontin are indicated in the cells (with $D' = 1$, the cell is empty). The cell color reflects the adhesion between polymorphisms: red – strong adhesion ($D' = 1$; $LOD > 2$); pink – significant grip ($D' < 1$; $LOD > 2$); white – weak adhesion ($D' < 1$; $LOD < 2$). Black lines mark haplotype blocks. Figure C shows the values of the Pearson correlation coefficient r^2 in the cells.

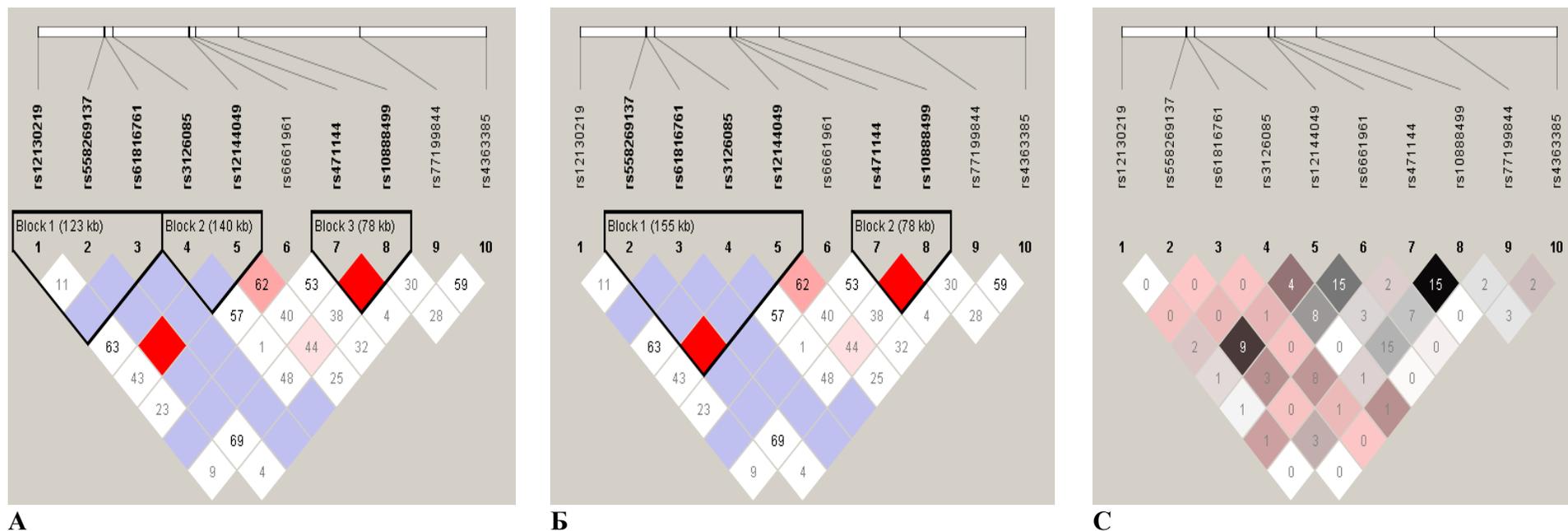


Рис. 2. Структура неравновесия по сцеплению между исследуемыми полиморфными локусами гена *FLG* у мужчин, больных хронической истинной экземой. На рисунках А (использовался алгоритм «Solid Spine») и Б (использовался алгоритм «Four gamete frequencies») в ячейках указаны значения коэффициента сцепления D' по Левонтину (при $D' = 1$ ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ($D' = 1; LOD > 2$); розовый – значительное сцепление ($D' < 1; LOD > 2$); белый – слабое сцепление ($D' < 1; LOD < 2$). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки.

На рисунке С в ячейках указаны значения коэффициента корреляции r^2 Пирсона.

Fig. 2. The linkage disequilibrium structure between the studied polymorphic loci of the *FLG* gene in men with chronic true eczema. In Figures A (the Solid Spine Algorithm was used) and Б (the Four Gamete Frequencies Algorithm was used), the values of the coefficient of adhesion D' on Levontin are indicated in the cells (with $D' = 1$, the cell is empty). The cell color reflects the adhesion between polymorphisms: red – strong adhesion ($D' = 1; LOD > 2$); pink – significant grip ($D' < 1; LOD > 2$); white – weak adhesion ($D' < 1; LOD < 2$). Black lines mark haplotype blocks.

Figure C shows the values of the Pearson correlation coefficient r^2 in the cells.

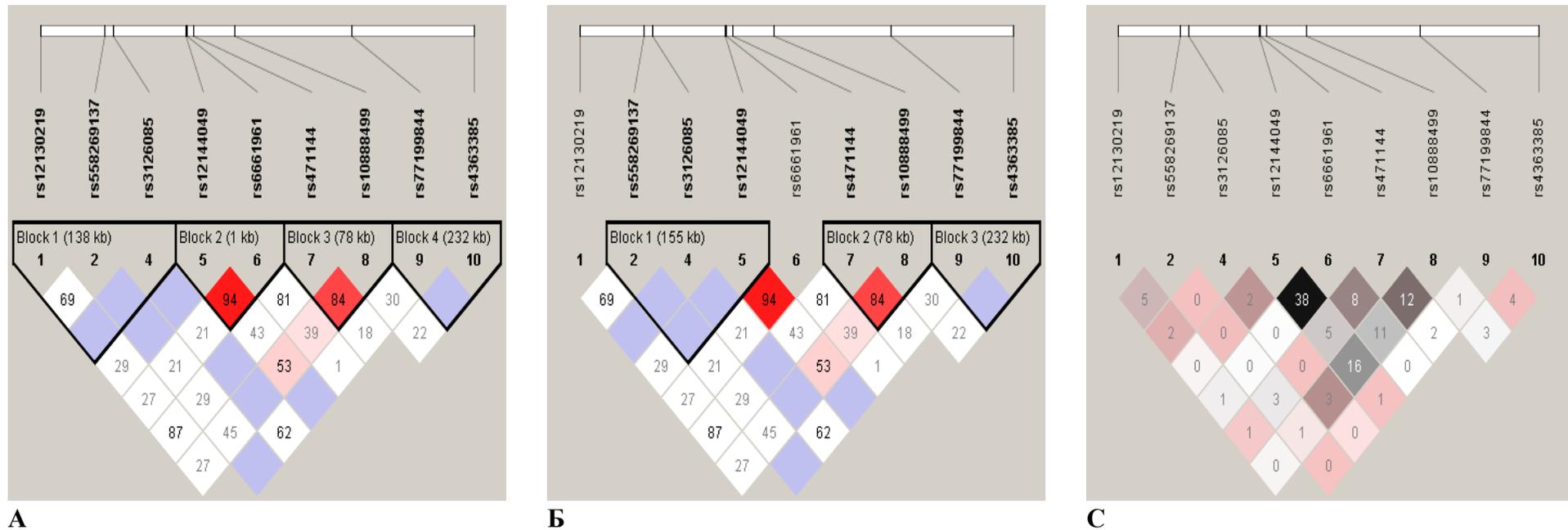


Рис. 3. Структура неравновесия по сцеплению между исследуемыми полиморфными локусами гена *FLG* у мужчин контрольной группы. На рисунках А (использовался алгоритм «Solid Spine») и Б (использовался алгоритм «Four gamete frequencies») в ячейках указаны значения коэффициента сцепления D' по Левонтину (при $D' = 1$ ячейка пустая). Цвет ячейки отражает силу сцепления между полиморфизмами: красный – сильное сцепление ($D' = 1$; $LOD > 2$); розовый – значительное сцепление ($D' < 1$; $LOD > 2$); белый – слабое сцепление ($D' < 1$; $LOD < 2$). Черными линиями отмечены гаплотипические блоки. На рисунке С в ячейках указаны значения коэффициента корреляции r^2 Пирсона.

Fig. 3. The linkage disequilibrium structure between the studied polymorphic loci of the *FLG* gene in men of the control group. In Figures A (the Solid Spine Algorithm was used) and Б (the Four Gamete Frequencies Algorithm was used), the values of the coefficient of adhesion D' on Levontin are indicated in the cells (with $D' = 1$, the cell is empty). The cell color reflects the adhesion between polymorphisms: red – strong adhesion ($D' = 1$; $LOD > 2$); pink – significant grip ($D' < 1$; $LOD > 2$); white – weak adhesion ($D' < 1$; $LOD < 2$). Black lines mark haplotype blocks. Figure C shows the values of the Pearson correlation coefficient r^2 in the cells

Таблица 2

Частоты гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG* по шести гапблокам, выявленным в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля

Table 2

Haplotype frequencies of polymorphic loci of the *FLG* gene for six haploblocks identified in a pooled sample of men with chronic true eczema and control

Гапоблок	SNPs	Гаплотип	Частота гаплотипа		OR	P
			Больные (n=113)	Контроль (n=90)		
H1	rs3126085-rs12144049	GC	0,206	0,194	1,13	0,644
	rs3126085-rs12144049	AT	0,138	0,081	1,75	0,111
	rs3126085-rs12144049	GT	0,656	0,725	0,70	0,125
H9	rs471144-rs10888499	GC	0,048	0,064	0,75	0,512
	rs471144-rs10888499	TC	0,200	0,235	0,83	0,429
	rs471144-rs10888499	TA	0,752	0,701	1,31	0,227
H10	rs12144049-rs6661961	CT	0,163	0,185	0,89	0,674
	rs12144049-rs6661961	TT	0,224	0,176	1,34	0,295
	rs12144049-rs6661961	CA	0,042	0,011	7,83	0,064
	rs12144049-rs6661961	TA	0,571	0,628	0,78	0,253
H11	rs77199844-rs4363385	TT	0,013	0,008	2,21	0,590
	rs77199844-rs4363385	AT	0,397	0,397	1,01	0,968
	rs77199844-rs4363385	TC	0,064	0,051	1,34	0,546
	rs77199844-rs4363385	AC	0,526	0,544	0,92	0,699
H3	rs12130219-rs558269137-rs61816761	GTG	0,012	0,021	0,46	0,398
	rs12130219-rs558269137-rs61816761	ATG	0,011	0,009	1,42	0,764
	rs12130219-rs558269137-rs61816761	GAG	0,264	0,201	1,45	0,136
	rs12130219-rs558269137-rs61816761	AAG	0,713	0,769	0,72	0,167
H5	rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049	TGGC	0,022	0,008	4,46	0,260
	rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049	AGGC	0,178	0,191	0,95	0,859
	rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049	AGAT	0,141	0,077	1,92	0,063
	rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049	TGGT	0,001	0,023	0,01	0,157
	rs558269137-rs61816761-rs3126085-rs12144049	AGGT	0,658	0,701	0,77	0,268

Примечание: результаты получены методом логистической регрессии с учетом коррекции на ковариату; OR – отношение шансов; P – уровень значимости.

Note: the results were obtained by the method of logistic regression taking into account the correction for covariat; OR – odds ratio; P – level of significance.

С помощью алгоритмов «Solid Spine» и «Four gamete frequencies» со значением коэффициента сцепления $D' > 0,8$ определены гапоблоки по исследуемым полиморфным локусам. Как в целом в объединённой выборке мужчин, больных хронической истинной экземой и контроля, так и отдельно в группах больных и мужчин контроля установлено 6 гапоблоков: H1 включает полиморфные локусы rs3126085, rs12144049, H3 – rs12130219, rs558269137, rs61816761, H5 – rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049, H9 – rs471144, rs10888499, H10 – rs12144049, rs6661961, H11 – rs77199844, rs4363385. Следует отметить, что выявляемый у мужчин гапоблок, включающий rs558269137, rs3126085, rs12144049 является составной частью гапоблока H5 (rs558269137, rs61816761, rs3126085, rs12144049), так как при построении гапоблоков с помощью программы Haploview полиморфный локус rs61816761 не вошел в его состав в связи с тем, что у мужчин группы контроля отсутствует редкий аллель А (есть только референсный аллель G). Значимых ассоциаций гаплотипов в рамках шести рассматриваемых гапоблоков с возникновением хронической истинной экземы у мужчин (таблица 2) выявлено не было.

Анализ вовлеченности гаплотипов полиморфных локусов гена *FLG*, находящихся в неравновесии по сцеплению, показал значимую ассоциацию с развитием заболевания гаплотипа GG rs61816761-rs3126085 (OR=0,47, p=0,035, $p_{perm}=0,045$). Следует подчеркнуть, что данный гаплотип является протективным фактором при развитии хронической истинной экземы у мужчин (OR=0,47).

Итак, в настоящей работе выявлена ассоциация гаплотипа GG полиморфизма rs61816761-rs3126085 гена *FLG* с развитием хронической истинной экземы у мужчин Центрального Черноземья России. Согласно данным литературы, ген, кодирующий филаггрин локализован на коротком плече хромосомы 1 (1q21) в

области комплекса эпидермальной дифференцировки, который участвует в формировании рогового слоя кожи, выполняющего барьерную функцию. Ген *FLG* состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Экзон 1 (15 bp) является некодирующим, экзон 2 (159 bp) кодирует 46 аминокислот, которые включают начальный сайт трансляции и домен кальций связывающего белка. Экзон 3, один из крупнейших в геноме человека ($\approx 12,7$ kb), кодирует 10 почти идентичных 972-bp-длинных tandemных филаггриновых повторов [16].

Филаггрин играет ключевую роль в формировании барьера кожи, он участвует в поддержании уровня гидратации в эпидермисе, регуляции pH кожи, антибактериальной защите и устойчивости кожи к ультрафиолетовому излучению [7, 17, 18]. Согласно литературным данным, недостаток филаггрина лежит как в основе патогенеза различных кожных болезней (экзема, аллергический контактный дерматит, вульгарный ихтиоз), а также связан с формированием не кожных заболеваний (сахарный диабет, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта) [19, 20].

Полиморфизм rs61816761 гена *FLG* (согласно полученных нами данных этот локус в составе гаплотипа с rs3126085 связан с развитием хронической истинной экземы у мужчин) относится к группе мутаций в гене *FLG*, связанных с потерей функции филаггрина (loss-of-function variants) [20]. Установлено, что мутации, приводящие к потере функции или нулевые мутации гена филаггрина, обуславливают образование неактивной формы синтезированного полипептида (вследствие преждевременного прекращения синтеза, сигналом для которого являются появившиеся в результате мутаций стоп-кодона). Это в конечном итоге приводит к низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса, что в последующем определяет формирование аномально тонкого слоя кератиноцитов, и является

морфологическим субстратом, лежащим в основе предрасположенности к хроническим заболеваниям кожи (дерматит, экзема, псориаз и др.) [20].

Наши данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, в которых показана связь полиморфизма rs61816761 гена *FLG* с развитием экземы [21], астмы [22], аллергических заболеваний (экзема, астма, сенная лихорадка) [23].

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что гаплотип GG полиморфных локусов rs61816761-rs3126085 гена *FLG* вовлечен в развитие хронической истинной экземы у мужчин Центрального Черноземья России.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016.
2. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Medical Science Monitor.* 2019;25:4353-4361. DOI: 10.12659/MSM.916525
3. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20(17):4234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>
4. Kim JE, Kim JS, Cho DH, et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous

Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(8):1234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>

5. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorová M, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Scientific Reports.* 2017;7(1):774. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00670-2>

6. Tanjung C, Rzehak P, Mansyur M, et al. Study protocol to investigate the environmental and genetic aetiology of atopic dermatitis: the Indonesian Prospective Study of Atopic Dermatitis in Infants (ISADI). *BMJ Open.* 2017;7(3):e012475. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475>

7. Margolis DJ, Mitra N, Gochnauer H, et al. Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans [published correction appears in *J Invest Dermatol.* 2018 Sep;138(9):2084-2085]. *Journal of Investigative Dermatology.* 2018;138(7):1501-1506. DOI: 10.1016/j.jid.2018.01.029

8. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14-15. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7

9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2016;12:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>

10. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nature Communications.* 2015;6:8804. DOI: 10.1038/ncomms9804

11. Гималова ГФ, Карунас АС, Федорова ЮЮ, и др. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации атопического дерматита в Республике Башкортостан. *Медицинская генетика.* 2016;15(4):25-28. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>

12. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia. *Gene.* 2016;591(1):85-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.054>

13. Пономаренко ИВ, Решетников ЕА, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус

rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>

14. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов МИ. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

15. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

16. Eaaswarkhanth M, Xu D, Flanagan C, et al. Atopic Dermatitis Susceptibility Variants in Filaggrin Hitchhike Hornerin Selective Sweep. *Genome Biology and Evolution*. 2016;8(10):3240-3255. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evw242>

17. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Science Translational Medicine*. 2016;8(325):325ra18. DOI: [10.1126/scitranslmed.aad6833](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad6833)

18. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(3):293-300. DOI: [10.1001/jamadermatol.2017.5440](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5440)

19. Ziyab AH, Ewart S, Lockett GA, et al. Expression of the filaggrin gene in umbilical cord blood predicts eczema risk in infancy: A birth cohort study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47(9):1185-1192. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12956>

20. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia Medica*. 2019;29(2):020501. DOI: [10.11613/BM.2019.020501](https://doi.org/10.11613/BM.2019.020501)

21. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):65-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>

22. Zhu Z, Zhu X, Liu CL, et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *European Respiratory Journal*.

2019;54(6):1901507. DOI: [10.1183/13993003.01507-2019](https://doi.org/10.1183/13993003.01507-2019)

23. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nature Genetics*. 2017;49(12):1752-1757. DOI: [http://dx.doi.org/10.1038/ng.3985](https://doi.org/10.1038/ng.3985)

References

1. The Federal Clinical Guidelines. *Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections*. 5th ed., revised. and add. Moscow: Business Express; 2016. Russian.

2. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Medical Science Monitor*. 2019;25:4353-4361. DOI: [10.12659/MSM.916525](https://doi.org/10.12659/MSM.916525)

3. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>

4. Kim JE, Kim JS, Cho DH, et al. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(8):1234. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>

5. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorová M, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Scientific Reports*. 2017;7(1):774. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00670-2>

6. Tanjung C, Rzehak P, Mansyur M, et al. Study protocol to investigate the environmental and genetic aetiology of atopic dermatitis: the Indonesian Prospective Study of Atopic Dermatitis in Infants (ISADI). *BMJ Open*. 2017;7(3):e012475. DOI: [http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475)

7. Margolis DJ, Mitra N, Gochnauer H, et al. Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans [published correction appears in *J Invest Dermatol*. 2018 Sep;138(9):2084-2085]. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(7):1501-1506. DOI: [10.1016/j.jid.2018.01.029](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.029)

8. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement,

and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017;37:14-15. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7

9. Bin L, Leung DYM. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2016;12:52. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>

10. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschemdorf F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nature Communications*. 2015;6:8804. DOI: 10.1038/ncomms9804

11. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. Replication analysis of genome wide studies of atopic dermatitis in the Republic of Bashkortostan. *Medical Genetics*. 2016;15(4):25-28. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>

12. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia. *Gene*. 2016;591(1):85-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.054>

13. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104. Russian. DOI: 10.18565 / aig.2019.2.98-104

14. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

15. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.042>

16. Eaaswarkhanth M, Xu D, Flanagan C, et al. Atopic Dermatitis Susceptibility Variants in Filaggrin Hitchhike Hornerin Selective Sweep. *Genome Biology and Evolution*. 2016;8(10):3240-3255. DOI: <https://doi.org/10.1093/gbe/evw242>

17. Jarrett R, Salio M, Lloyd-Lavery A, et al. Filaggrin inhibits generation of CD1a neolipid antigens by house dust mite-derived phospholipase. *Science Translational Medicine*. 2016;8(325):325ra18. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad6833

18. Clausen ML, Agner T, Lilje B, et al. Association of Disease Severity With Skin Microbiome and Filaggrin Gene Mutations in Adult Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2018;154(3):293-300. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5440

19. Ziyab AH, Ewart S, Lockett GA, et al. Expression of the filaggrin gene in umbilical cord blood predicts eczema risk in infancy: A birth cohort study. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017;47(9):1185-1192. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12956>

20. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochemia Medica*. 2019;29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501

21. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *American Journal of Human Genetics*. 2019;104(1):65-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>

22. Zhu Z, Zhu X, Liu CL, et al. Shared genetics of asthma and mental health disorders: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *European Respiratory Journal*. 2019;54(6):1901507. DOI: 10.1183/13993003.01507-2019

23. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nature Genetics*. 2017;49(12):1752-1757. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3985>

Статья поступила в редакцию 07 февраля 2020 г.
Поступила после доработки 07 мая 2020 г.
Принята к печати 26 мая 2020 г.

Received 7 February 2020

Revised 7 May 2020

Accepted 26 May 2020

Информация об авторе

Татьяна Михайловна Беляева, врач-дерматовенеролог ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер», E-mail: tb201446@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2026-4359.

Information about the author

Tatyana M. Belyaeva, Dermatovenerologist of the Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, E-mail: tb201446@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2026-4359.