



ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ БЕЛКА ФИЛАГРИНА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Маннанов А.М.

профессор

Бердикулов Ж.З.

магистр

кафедры кожных и венерических болезней,
детских кожных и венерических болезней, СПИД,
ТашПМИ. г. Ташкент.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7800654>

Аннотация: В настоящее время атопический дерматит (АД) является распространенной патологией как у взрослого, так и у детского населения. В этой обзорной статье мы сделали попытку дать общее представление о атопическом дерматите (АД), этиопатогенезе, методах диагностики, так как это имеет особое значение из-за его тесной связи с белком филаггрином, который выполняет важные функции для нормальной кожи .

Ключевые слова: у детей, филаггрин, анализ, аллергены, атопический дерматит, белок.

Характерной чертой последних десятилетий XX века и начала XXI явился неуклонный рост аллергических заболеваний во всех регионах мира .

Среди аллергических заболеваний у детей атопический дерматит (АД) занимает одно из первых мест по частоте регистрации.

Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям с хроническим рецидивирующим течением, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям. В результате данного анализа в соответствии с выявленными генотипами составляется заключение, включающее оценку генетического риска развития атопического дерматита.

Как отмечают авторы литературных источников ,что в последние годы отмечается значительный рост частоты аллергических заболеваний, одно из ведущих мест среди которых занимает атопический дерматит (АД) . Это заболевание существенно снижает качество жизни пациента и его семьи, поэтому проблема своевременной и адекватной терапии заболевания в настоящее время приобрела особую медицинскую и социальную значимость . Статистические данные показали ,что частота атопического дерматита в различных популяциях Европы, по данным разных авторов, составляет от 15 до 20 % ; в России - 5,2-15,5 % . Распространенность данного заболевания в Новосибирске среди детей дошкольного возраста составляет 17,4 %, среди детей младшего школьного возраста - 9,1 %, старшего - 6 % . Как фенотип он представляется с позиции этиологии гетерогенным состоянием. В настоящее время выделяют три основных вида дефектов при АД: дефекты барьерной функции эпидермиса; наследственная предрасположенность к атопии, дефекты иммунной регуляции .

По данным литературы, у 80 % детей, страдающих АД, отмечаетсяотягощенный 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 % . При

атопии у одного из родителей он понижается до 45-50 % . Это 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 представления, в том числе и об этиологической структуре, казалось бы, достаточно хорошо изученных заболеваний. Одним из ярких примеров такого рода и стал атопический дерматит. Значительная часть этих генов и фенотипов связана с функционированием иммунной системы, формированием кожного барьера, но есть и другая часть, связанная с нарушениями обмена веществ. И если на дефекты барьерной функции эпидермиса вследствие мутаций в гене филаггрина, по последним западноевропейским данным, приходится около половины случаев АД , то доля нарушений обмена веществ в качестве причины развития фенотипа АД остаётся неизвестной, также как и неизвестна доля АД, ассоциированного с мутациями в гене FLG, в России. В Японии эта доля составляет около 20 % . Интенсивно ведётся поиск других генов-кандидатов, вносящих свой вклад в предрасположенность к развитию АД. В базе данных HuGE Navigator содержится информация о 224 генах, проверенных на ассоциацию с АД . Проведено несколько десятков полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Информации накоплено уже много, но перехода количества в качество пока не произошло, не случилось того качественного прорыва в понимании его этиопатогенеза, который бы привёл к разработке алгоритма ведения больных, совмещающего в себе представления доказательной медицины с персонализированным подходом.

Специалистами этой области было описано ,что барьерная функция рогового слоя – это не только механическая защита, а также сложная биосенсорная функция полупроницаемой мембраны, поддерживающей водный баланс.

Нарушение барьерной функции кожи при атопическом дерматите обусловлено мутациями в гене, кодирующем филаггрин (FLG) и находящемся в эпидермальном дифференцировочном комплексе. Филаггрин основной белок, участвующий в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Продукты деградации филаггрина – основные компоненты естественного увлажняющего фактора кожи. В роговом слое молекулы филаггрина, богатые аргинином, деиминизируются, превращая положительно заряженные аргининовые остатки в нейтральный цитруллин, выходят из связи с кератином и деградируют на составляющие аминокислоты, в том числе пирролидонкарбоксильную и урокаиновую кислоты. В тех случаях, когда количество филаггрина уменьшено, как при атопическом дерматите, или отсутствует, как при ихтиозе, качество кожного барьера ухудшается из-за неспособности рогового слоя сохранять влагу. Трансэпидермальная потеря воды повышена у пациентов с атопическим дерматитом и мутацией гена филаггрина.

Превращение профилаггрина в филаггрин происходит под воздействием дефосфорилирования и протеолитического расщепления ферментом мальтриптазой. Это расщепление контролируется концентрацией ионов кальция и серинпротеазой. Белок филаггрин обеспечивает взаимодействие и сцепление между корнеоцитами и отвечает за стойкость цитоскелета. Нарушение в структуре этого белка приводит к ослаблению связей между корнеоцитами, усилению трансэпидермальной потери воды

и легкому проникновению патогенных агентов в более глубокие слои кожи. В самых поверхностных слоях роговых чешуек филаггрин распадается на свободные аминокислоты, урокаиновую и пирролидонкарбоксильную кислоты, известные как натуральный увлажняющий фактор (НУФ/NMF). Он притягивает воду, а кислотная рН среда обеспечивает буферные свойства рогового слоя, негативно действует на бактерии и стимулирует отшелушивание ороговевших клеток.

Нарушение барьерной функции рогового слоя, связанное с недостаточностью филаггина при атопическом дерматите, может приводить к следующему: нарушение связи между кератиноцитами; повышение чрескожной абсорбции; усиление обезвоживания (дегидратация); защелачивание кожи; снижение буферной способности кожи; повышение активности протеаз; снижение антимикробной функции.

Основными критериями для постановки диагноза являются: ранний возраст начала заболевания; атопия – отягощенный семейный анамнез; ксероз; зуд; экзема (острая, подострая, хроническая), которая характеризуется хроническим или рецидивирующим течением; специфическое расположение у различных возрастных групп.

Филаггрин – белок, играющий ключевую роль в образовании кератицированного эпителия и формировании эпидермального барьера, защищающего организм от воздействия различных токсических соединений. Он образуется в результате протеолитического процессинга белка профилаггина – главного компонента кератогиалиновых гранул кератиноцитов. Инактивирующие мутации в гене филаггина (FLG) приводят к развитию ихтиоза и атопического дерматита. Изменения экспрессии филаггина обнаружены при заболеваниях с нарушением кератинизации. При атопическом дерматите нарушается работа эпидермального барьера: присутствуют дефекты филаггина, повышается активность серинпротеазы и снижается количество и разнообразие фракций керамидов.

А также авторами зарубежной и отечественной литературы отмечен тот факт, что роль филаггина в патогенезе атопического дерматита АД – заболевание многофакторной этиологии, фенотип которого является результатом взаимодействия нескольких генов, принадлежащих к системе кожного барьера или иммунной системе, а также факторов окружающей среды. Филаггин является структурным белком кожи. Ген филаггина кодирует белок-предшественник – профилаггин, который подвергается дефосфорилированию и расщеплению с образованием 10–12 копий активного белка филаггина. Профилаггин является главным компонентом кератогиалиновых гранул зернистого слоя эпидермиса. Филаггин, образуя связи с кератином и иными промежуточными белками филаментами кератинового скелета, формируют тесные связи, в результате чего происходит уплощение клеток на поверхности рогового слоя с образованием чешуек. Он распадается в роговом слое на аминокислоты с высвобождением большого количества гистидина. Гистидин, в свою очередь, метаболизируется в 18 органические кислоты, которые помогают поддерживать в эпидермисе требуемое значение градиента водородного показателя (рН). Таким образом, мутации с потерей функции филаггина проявляются в нарушении барьерных функций эпидермиса. Мутации в гене белка-филаггина, связанные с АД, располагаются в третьем экзоне и являются мутациями потери

функции. Они могут присутствовать только в одной копии гена (гетерозигота) или в обеих копиях (гомозигота). Две разные мутации могут присутствовать у одного и того же человека, образуя сложную гетерозиготу (при этом гетерозигота имеет менее тяжелый фенотип, нежели гомозигота или сложная гетерозигота). Все мутации обладают эффектом снижения продукции белка филлагрина, но степень снижения зависит от количества мутаций, которые несет индивид, от местоположения на третьем экзоне, от количества копий tandemных повторов, кодирующих этот белок.

Wan J. et al. (2017) наблюдали ассоциацию между количеством мутаций в гене филлагрина и ранним дебютом АТД. Взаимодействие между генами, участвующими в поддержании барьерной функции и иммунной регуляции широко не изучалось, тогда как филлагрин остается самым значимым генетическим фактором риска развития АТД, ведь половина пациентов с АТД обладатели его мутации. Стоит отметить, что АТД может развиваться независимо от мутации гена филлагрина и не все люди, которые несут такие мутации страдают АТД. Эти факты подчеркивают роль иных генов, идентифицированных или еще не идентифицированных, влияния факторов окружающей среды, а также взаимодействия этих факторов в патогенезе АТД. Wan J. et al. (2017) изучали потенциальное взаимодействие между белком филлагрином и тимическим стромальным лимфопоэтином – геном, участвующим в созревании антигенпредставляющих клеток, но не нашли доказательств взаимного влияния. Ziyab A.N. et al. (2018) продемонстрировал эпистаз между мутациями белка и гена интерлейкина 4R в развитии аллергической сенсibilизации.

Эпигенетические модификации – наследуемые изменения экспрессии генов, которые не связаны с изменением последовательности ДНК и могут возникать из-за воздействия окружающей среды. Высокая наследуемость при АТД (порядка 75%) лишь частично объясняется идентификацией генетических вариантов, включая филлагрин. Считается, что существуют неизвестные, редкие генетические варианты и ожидается, что они будут все чаще определяться с помощью исследований секвенирования экзома и генома. Эпигенетические механизмы могут быть альтернативным и возможным объяснением отсутствующей наследуемости. Ziyab A.N. et al. (2013) показали, что дифференциальное метилирование ДНК филлагрина – эпигенетический механизм, обеспечивающий в 5,5 раз более высокий риск АТД.

Esparza-Gordillo J. et al. (2015) показали эффект родителя-происхождения при АТД в исследовании в европейских семьях. Дети с матерями, обладательницами мутаций филлагрина и аллергической сенсibilизации, имели в 1,5 более высокий риск развития АТД, при этом, риск не зависел от собственного филлагрин статуса ребенка. Таким образом, материнская среда могла напрямую влиять на развитие заболевания у потомства. Однако в последнее время обосновывается представление об атопии как феномене, в развитии которого принимают участие как иммунные, IgE-опосредованные, так и многочисленные неиммунные механизмы. К последним, в частности, относится повышение проницаемости кожи при АТД, связанное с нарушенным процессом кератинизации вследствие дефекта синтеза филлагрина. Филаггин является ключевым белком, участвующим в конечной дифференцировке кератиноцитов и образовании кожного барьера.

По результатам недавних исследований C. N. Palmer et al. [2006] доказали ассоциацию мутаций в гене филлагрина с развитием АТД. Вероятно, ослабление барьерной

функции кожного покрова у пациентов с мутациями в гене филагрина способствует повышенному проникновению аллергенов трандермальным путем, следствием чего могут являться изменения показателей атопического воспаления в коже, в частности цитокинов, как основных регуляторов атопического процесса на местном уровне .

По данным зарубежной литературы, нарушение кожного барьера, связанное с дефектом синтеза белка филагрина, способствует активации особого подтипа клеток иммунной системы , продуцирующих IL-17 и определяет темпы хронизации аллергического воспаления . М. D. Howell et al. [2007] показали, что изменение экспрессии белка филагрина у мышей влияет на цитокиновый профиль в коже . Вследствие этого, представляет интерес изучение у пациентов с мутациями в гене филагрина при АтД содержание ключевых цитокинов основных субпопуляций Т-лимфоцитов на местном уровне (IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17 соответственно для Th2, Tr1, Th17).

В проведенном исследовании у пациентов с мутациями в гене филагрина при вульгарном ихтиозе, ассоциированным с АтД, выявлено увеличение количества клеток Лангерганса (КЛ) в эпидермисе, что может быть обусловлено нарушением барьерной функцией кожи и возможностью проникновения аллергенов через кожу . Количество КЛ в эпидермисе при АтД повышается при процессах ремоделирования кожи, вызванных длительными воспалительными процессами . Установлено, что при ремоделировании кожи также наблюдается увеличение содержания макрофагов в дерме . Исследование количественного состава данных клеток у пациентов с мутациями в гене филагрина позволит оценить являются ли мутации в гене филагрина фактором ремоделирования кожи у пациентов при АтД.

Таким образом, подводя итог литературного обзора можно отметить ,что важность детального изучения патогенетического значения нарушенной барьерной функции кожи, вызванной мутациями в гене филагрина, в развитии АтД создает предпосылки для более точного понимания тех биологических механизмов, которые лежат в основе патологического процесса. Это является важным фактором для последующего развития более эффективных методов контроля АтД, разработки новых подходов к диагностике и может оказаться концептуальной основой для новых направлений терапии..

Литература:

1. Асирян, Е. Г. Роль пищевых аллергенов в развитии атопического дерматита у детей / Е. Г. Асирян // Охрана материнства и детства. - 2013. - № 1. (21). - С. 53-58.
2. Кудрявцева А.В. Нарушение кожного барьера как ведущий фактор формирования местного воспалительного процесса при атопическом дерматите // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – №. 4. – С. 82—89.
3. Мурашкин Н.Н. Синдром чувствительной кожи при атопическом дерматите у детей: особенности патогенеза и терапевтической тактики / Н.Н. Мурашкин, Р.В. Епишев, Д.В. Фёдоров [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – № 18 (4). – С. 285–293

4. Смолкина О.Ю. Взаимосвязь атопического дерматита и пищевой аллергии / О.Ю. Смолкина, Е.В. Дворянкова, З.А. Невозинская З.А. [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2020. – № 3. – С. 43—46.
5. Соловьева Э.Ю. От концепции окислительного стресса к модуляции клеточной сигнализации / Э.Ю. Соловьева, Д.Т. Чипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 8. – С. 105—111.
6. Болевич, С. Б. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез / С. Б. Болевич, А. А. Уразалина // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2013. - № 2. - С. 202-206.
7. Волосовец, А. П. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста / А. П. Волосовец, С. П. Кривопустов, Е. В. Павлик // Здоровье ребенка. - 2013. -№ 2. - С. 156-160.
8. Костик, М. М. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты / М. М. Костик, Л. А. Щеплягина, В. И. Ларионова // Современная ревматология. - 2014. - № 3. - С. 29-32.
9. Bassaganyas, L. Worldwide population distribution of the common LCE3C-LCE3B deletion associated with psoriasis and other autoimmune disorders / L. Bassaganyas, E. Riveira-Munoz, M. Garcia-Aragones // BMC Genomics. - 2013. -N 14. - P. 2-9.
10. Visnes T. Targeting OGG1 arrests cancer cell proliferation by inducing replication stress / T. Visnes, C. Benítez-Buelga, A. Cázares-Körner [et al.] // Nucleic acids research. – 2020. – Vol. 48. – № 21. – P. 12234—12251.
11. Voisin T. Molecular link between itch and atopic dermatitis / T. Voisin, I.M. Chiu // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115. – № 51. – P. 12851—12853.
12. Wan J. Influence of FLG mutations and TSLP polymorphisms on atopic dermatitis onset age / J. Wan, N. Mitra, O.J. Hoffstad, D.J. Margolis // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2017. – Vol. 118. – № 6. – P. 737–738.
13. Wang Q. eNOS rs2070744 polymorphism might influence predisposition to hemorrhagic cerebral vascular diseases in East Asians: A meta-analysis / Q. Wang, H. Sun, X. Qi, M. Zhou // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – Vol. 10. – № 5. – P. e01538.
14. Weidinger S. Atopic dermatitis / S. Weidinger, L.A. Beck, T. Bieber, K. Kabashima, A.D. Irvine // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 1
15. Nuzzi G. Breastfeeding and Allergic Diseases: What's New? / G. Nuzzi, M.E. Di Cicco, D.G. Peroni // Children. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – P. 330.
16. Okayama Y. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases // Current Drug Targets-Inflammation and Allergy. – 2005. – Vol. 4. – № 4. – P. 517—519.
17. Omata N. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis / N. Omata, H. Tsukahara, S. Ito [et al.] // Life Sciences. – 2001. – Vol. 69. – № 2. – P. 223– 228.
18. Pao P.C. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease / P.C. Pao, D. Patnaik, L.A. Watson [et al.] // Nature communications. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 2484.
19. Pavlov V.A. Antioxidant and antimutagenic metabolites in animals with opposite sensitivity to tuberculosis mycobacteria and mutagenic xenobiotics / V.A. Pavlov, V.V. Kotomtsev, A.I. Doronin [et al.] // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2016. – Vol. 162. – № 1. – P. 63—65..

