

Роль структурных белков кожи в развитии atopического дерматита

Ю.А. Кандрашкина^{✉1}, Е.А. Орлова²

¹ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

²Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

Аннотация

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи, существенно снижающее качество жизни. В патогенезе АтД основополагающими факторами являются дисфункция эпидермального барьера и нарушение иммунной регуляции. Кератиноциты выполняют барьерную функцию на физическом и химическом уровне. В процессе формирования рогового слоя происходит последовательная выработка белковых компонентов. Такие белки, как филаггрин, филаггрин 2, инволюкрин и лорикрин, имеют решающее значение для функционирования эпидермального барьера. Помимо дисфункции эпидермального барьера АтД характеризуется развитием кожного воспалительного процесса, вызванного Т-хелперами (Th) 2-го типа. Цитокины, полученные из Th-2, такие как интерлейкин (ИЛ)-4, 13 и 31, играют значимую роль в развитии и прогрессировании АтД. Среда, образованная цитокинами, продуцированными Th-2 и 22, при АтД мешает скоординированной эпидермальной дифференцировке и созреванию кератиноцитов, усугубляя продукцию структурных белков кожи, ухудшая при этом дисфункцию кожного барьера. Дисфункция кожного барьера играет важную роль в развитии АтД. При АтД снижается экспрессия структурных белков кожи, таких как филаггрин, инволюкрин, лорикрин. В настоящее время механизмы, посредством которых регулируется продукция структурных белков кожи, до конца не изучены, что открывает возможности для дополнительных исследований. Углубленное изучение данной проблемы несет перспективу для разработки новых стратегий в лечении АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, филаггрин, инволюкрин, лорикрин, интерлейкин

Для цитирования: Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А. Роль структурных белков кожи в развитии атопического дерматита. Consilium Medicum. 2025;27(6):361–365. DOI: 10.26442/20751753.2025.6.203306

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The role of structural skin proteins in the development of atopic dermatitis: A review

Julia A. Kandrashkina^{✉1}, Ekaterina A. Orlova²

¹Penza State University, Penza, Russia;

²Penza Institute for Advanced Medical Studies – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Abstract

Atopic dermatitis (AtD) is a chronic inflammatory skin disease that significantly reduces the quality of life. The underlying factors in the pathogenesis of AtD are dysfunction of the epidermal barrier and impaired immune regulation. Keratinocytes perform a barrier function at the physical and chemical levels. During the formation of the stratum corneum, protein components are sequentially produced. Proteins such as filaggrin, filaggrin 2, involucrin, and loricrin are critical for the functioning of the epidermal barrier. In addition to dysfunction of the epidermal barrier, AtD is characterized by the development of a skin inflammatory process caused by T-helpers (Th) type 2. Th-2-derived cytokines, such as interleukin (IL)-4, 13 and 31, play a significant role in the development and progression of AtD. The environment formed by Th-2 and Th-22-derived cytokines in AtD interferes with coordinated epidermal differentiation and maturation of keratinocytes, aggravating the production of structural skin proteins, thereby worsening the dysfunction of the skin barrier. Dysfunction of the skin barrier plays an important role in the development of AtD. In AtD, the expression of structural skin proteins such as filaggrin, involucrin, and loricrin decreases. To date, the mechanisms by which the production of structural skin proteins is regulated have not been fully studied, which opens up opportunities for additional research. In-depth study of this problem holds promise for the development of new strategies in the treatment of AtD.

Keywords: atopic dermatitis, filaggrin, involucrin, loricrin, interleukin

For citation: Kandrashkina JuA, Orlova EA. The role of structural skin proteins in the development of atopic dermatitis: A review. Consilium Medicum. 2025;27(6):361–365. DOI: 10.26442/20751753.2025.6.203306

Введение

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное и многофакторное заболевание кожи [1, 2]. АтД существенно снижает качество жизни, являясь потенциальной причиной нарушения психического здоровья, проявляющегося депрессивным состоянием и социальной изоляцией [1]. Распро-

страненность заболевания во всем мире очень высока: среди детского населения достигает 20%, среди взрослого – 2–8% [3].

Дисфункция эпидермального барьера и нарушение иммунной регуляции являются основополагающими механизмами, ответственными за развитие кожного воспалительного процесса при АтД [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кандрашкина Юлия Андреевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПГУ.
E-mail: novikova10l@mail.ru

Орлова Екатерина Александровна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

[✉]**Julia A. Kandrashkina** – Cand. Sci. (Med.), Penza State University.
E-mail: novikova10l@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5537-5729

Ekaterina A. Orlova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Penza Institute for Advanced Medical Studies – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-3902-2018

Кератиноциты являются границей между внутренней и внешней средой [5], образуя при этом клеточный барьер [6]. Они участвуют в выработке антимикробных пептидов и активации защитных иммунных реакций. Таким образом, кератиноциты функционируют как физический и химический барьер [7, 8].

В основе эпидермального барьера лежат сложные взаимосвязанные молекулярные механизмы, обеспечивающие дифференцировку и последующую запрограммированную гибель кератиноцитов. Этот процесс сопровождается заменой клеточной мембраны на прочный, нерастворимый макромолекулярный роговой слой. Первоначальные этапы формирования этого слоя включают в себя последовательную выработку ключевых белковых компонентов. Белки – филаггрин, инволюкрин и лорикрин – необходимы для дифференцировки кератиноцитов и имеют решающее значение для структуры и функции мембраны данных клеток [9, 10].

В зернистом слое эпидермиса кератиноциты вырабатывают гранулы кератогиалина, которые в основном состоят из профилаггрина и лорикрина. Ороговевший слой образуют различные молекулы цитоскелета и барьерные белки, включая кератин (K) 1, K10, десмосомальные белки (энвоплакин и периплакин), лорикрин, филаггрин, филаггрин-2 и инволюкрин, которые сшиваются транслуглутаминазой 1 и частично транслуглутаминазами 3 и 5 [11–14].

В области хромосомы 1q21 расположена совокупность генов, известная как комплекс эпидермальной дифференцировки, который отвечает за развитие и восстановление эпителиальной ткани. Данный комплекс регулирует терминальную дифференцировку кератиноцитов. Эти гены кодируют структурные белки кожи, включая филаггрин, лорикрин, инволюкрин и другие белки небольших размеров, богатые пролином, которые ответственны за процесс ороговения в коже, а также ряд кальций-связывающих белков, включая профилаггрин и трихогиалин [15].

Экспрессия генов комплекса эпидермальной дифференцировки нестабильна и может активно регулироваться различными внешними стимулами, среди которых – ультрафиолетовое облучение [16, 17], климатические условия (низкая влажность), токсические органические соединения [18], продукты жизнедеятельности комменсальных или симбиотических микроорганизмов, таких как *Malassezia* или *Staphylococcus epidermidis* [19, 20], косметические и моющие средства [21] и др. Данные факторы активируют арил-углеводородный рецептор, который влияет на повышение экспрессии структурных белков и ускорение терминальной дифференциации кератиноцитов [16]. Не только внешние стимулы участвуют в регуляции выработки белков, но и внутренние, такие как цитокины.

Изменения в уровнях экспрессии структурных белков кожи могут свидетельствовать о повреждении или восстановлении кожного барьера при АтД. Согласно результатам исследований при АтД снижена экспрессия филаггрина, лорикрина и инволюкрина как в пораженной, так и непораженной коже [22, 23].

Роль филаггрина в развитии дисфункции кожного барьера

Наиболее изученным структурным белком кожи является филаггрин. Он играет важную роль в функционировании эпидермального барьера. Данный белок способствует уплотнению роговых клеток, усиливая механическую прочность цитоскелета путем агрегации пучков кератина в оболочках ороговевших клеток [24]. Агрегация филаментов K1 и K10 в более высокомолекулярные параллельные структуры, происходящая под контролем филаггрина, облегчает включение K1 и K10 в ороговевшую оболочку [11, 12]. Филаггрин также оказывает стимулирующее действие на механизмы выработки эпидермальных липидов. При разви-

тии дефицита филаггрина происходит снижение плотности корнеодесмосом и экспрессии плотных соединений [24].

Белок филаггрин образуется из белка-предшественника – профилаггрина, который вырабатывается на поздних стадиях дифференцировки эпидермиса [25]. Профилаггрин представляет собой комплекс из 10–12 повторов филаггрина, небольшого N-концевого и C-концевого домена [26]. В результате дефосфорилирования под действием ряда протеаз профилаггрин расщепляется на молекулы филаггрина. В самых верхних слоях рогового слоя филаггрин отделяется от кератиновых волокон, претерпевая деаминацию и расщепление под действием протеаз [27]. В результате распада филаггрина высвобождаются аминокислоты, такие как глутамин, аргинин и гистидин, которые затем трансформируются в урокановую и пирролидон-карбоновую кислоту. Эти соединения в сочетании с ионами натрия и хлора, мочевиной и лактатом формируют натуральный увлажняющий фактор, который способствует поддержанию увлажненности и целостности кожного покрова [28, 29]. Кроме того, продукты распада филаггрина поддерживают слабокислую реакцию pH кожи, которая необходима для защиты от негативного воздействия некоторых видов микроорганизмов, а также для сохранения функциональной активности ферментов, принимающих участие в метаболизме церамидов [24].

Другой не менее значимой молекулой для нормального функционирования эпидермального барьера является филаггрин 2 [30]. Ген филаггрина 2 структурно похож на ген филаггрина, а сам белок филаггрина 2 имеет сходные биохимические и биофизические свойства с белком филаггрина [31]. Подобно филаггрину продукция белка филаггрина 2 снижается у людей с АтД [30]. Филаггрин 2 содержит два различных повторяющихся домена – А и В. Домен А демонстрирует высокую гомологию с повторами хорнерина, а домен В гомологичен филаггрину. Филаггрин 2 экспрессируется в гранулах кератогиалина в зернистом слое [32]. Снижение экспрессии филаггрина 2 вызывает паракератоз, повышение pH и снижение продукции свободных аминокислот и протеолитической обработки корнеодесмосина, хорнерина и филаггрина параллельно с уменьшением количества каспазы-14 [33]. Отсутствие филаггрина 2 вызывает заметное снижение экспрессии корнеодесмосина [34]. Таким образом, несмотря на сходство с филаггрином, филаггрин 2 выполняет несколько другие важные функции для нормальной работы кожного барьера.

Нарушение метаболизма белка филаггрина лежит в основе развития дисфункции кожного барьера и может быть обусловлено как внешними, так и внутренними факторами. Мутации гена филаггрина признаны значимыми генетическими факторами риска развития АтД [35]. В настоящее время существует разделение АтД на эндотипы по наличию мутаций гена филаггрина [24]. Этнические особенности, климатические условия также оказывают влияние на экспрессию данного белка [36].

Таким образом, нарушение метаболизма белка филаггрина может быть двух типов, обусловленных дефектом выработки филаггрина и/или профилаггрина и сбоем процессов распада. В результате дефекта распада филаггрина происходит его чрезмерное накопление в кератиноцитах. Поскольку филаггрин имеет значимую роль в процессе окончательной дифференцировки кератиноцитов, избыток мономеров белка приводит к преждевременному цитотоксическому действию на клетки кожи. Однако даже в условиях дисфункции кожного барьера происходит активация защитных механизмов кератиноцитов, в результате которых филаггрин захватывается внеклеточными везикулами и транспортируется во внеклеточную среду [25]. Последние зарубежные и отечественные исследования подтвердили наличие филаггрина в сыворотке крови [37, 38]. Так, при АтД отмечено повышение уровня филаггрина в сыво-

ротке крови, однако удельный вес внеклеточных экзосом при этом стабилен [25]. Данный механизм очень важен для поддержания клеточного гомеостаза, однако при развитии кожного воспалительного процесса он может усугубить дисфункцию кожного барьера в результате истощения филагрина в эпидермисе.

Роль инволюкрина в развитии дисфункции кожного барьера

Другим важным белком кожи является инволюкрин, но работ по изучению роли инволюкрина в механизмах развития АтД крайне мало. Инволюкрин является представителем структурных белков кератиноцитов, обеспечивающих механическую прочность эпидермального барьера [39]. Взаимодействие инволюкрина с липидами, а именно с омега-гидроксидермидом, необходимо для формирования водонепроницаемой и нерастворимой оболочки клеток рогового слоя [40]. Более того, инволюкрин является основным субстратом для транслугуминазы 1 – фермента, который обеспечивает образование поперечных связей между остатками лизина в структурных белках эпидермиса, что критически важно для создания надежного эпидермального барьера [41].

Инволюкрин демонстрирует выраженное структурное сходство с лорикрином в аминокислотных и карбокситерминальных доменах, богатых глутамином и лизином [14]. Экспрессия инволюкрина наблюдается в верхних слоях шиповатого слоя, но преимущественно в зернистых слоях, и он участвует в начальных этапах формирования рогового слоя [11].

Формирование роговой оболочки начинается с десмосом, где инволюкрин при помощи транслугуминазы 1 связывается с энвоплакином, периплакином и кератиновыми нитями [42]. Этот белковый комплекс также служит основой для липидной оболочки, ассоциированной с корнеоцитами [43].

Роль лорикрина в развитии дисфункции кожного барьера

Лорикрин представляет собой наиболее распространенный компонент роговой оболочки [44], составляющий около 70% общей массы белков клеточной оболочки, в то время как доля инволюкрина – только 3%. Данный белок богат глицином, серином и цистеином. Лорикрин имеет в своем составе 315 аминокислот и является крайне нерастворимым белком. Масса лорикрина достигает 26 кДа. Маленький размер лорикрина позволяет локализоваться белку как в цитоплазме, так и в нуклеоплазме в поверхностных зернистых клетках. В процессе ороговения клеток лорикрин формирует поперечные связи с ороговевшей клеточной оболочкой. Такие свойства лорикрина, как гидрофобность, нерастворимость и способность к полимеризации посредством дисульфидных связей при контакте с воздухом, делают его уникальным белком, укрепляющим роговой слой [44]. Экспрессия лорикрина происходит преимущественно в зернистом слое, где он сшивается с инволюкрином, энвоплакином и периплакиновыми каркасами при участии транслугуминазы 1 [11].

Лорикрин может напрямую влиять на дифференциацию (созревание) клеток Лангерганса и тем самым модулировать функции иммунной системы в коже. Эта регуляция требует прямого взаимодействия между клетками Лангерганса и дифференцирующимися кератиноцитами в зернистом слое. Лорикрин дифференцирует кератины K1/K10 и корнеодесмосомы, устанавливая каркас десмосомы-кератина в роговом слое. Клетки Лангерганса прикреплены к кератиноцитам через интегрин α V β 6, экспрессируемый на плазматической мембране кератиноцитов, и активируют эндогенный сигнал трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) для удержания в эпидермисе. Таким образом, успешное ороговение может включать дисульфид-

ные (–S–S–) поперечные связи компонента соединения, возможно, инактивируя ТФР- β и способствуя созреванию клеток Лангерганса. Поскольку лорикрин способствует структурному созреванию корнеодесмосом (компактизации корнеоцитов), задержка созревания компонентов соединения приведет к сохранению адгезионных/плотных соединений на более апикальном конце. Задержка структурного созревания эпидермиса с дефицитом лорикрина может быть выгодна для клеток Лангерганса, чтобы оставаться активными *in situ*. Незрелая структура эпидермиса в результате дефицита лорикрина может формировать адаптивные иммунные реакции посредством более высокой биодоступности ТФР- β , вызывая иммунологическую толерантность (или иммунную привилегию) [45].

Влияние иммунной системы на продукцию структурных белков кожи

Помимо дисфункции эпидермального барьера АтД характеризуется развитием кожного воспалительного процесса, вызванного Т-хелперами (Th) 2-го типа [46]. Цитокины, полученные из Th-2, такие как интерлейкин (ИЛ)-4, 13 и 31, играют фундаментальную роль в развитии и прогрессировании АтД. В дополнение к мутациям генов белков комплекса эпидермальной дифференцировки и влиянию факторов внешней среды изменение иммунного ответа усугубляет продукцию филагрина, что нарушает барьерную функцию кожи и приводит к колонизации *Staphylococcus aureus* и повышенному проникновению внешних аллергенов. В пораженной коже при АтД среда Th-2 активирует механизмы высвобождения хемокинов, таких как CCL17, CCL22 и CCL26, которые усиливают привлечение клеток Th-2 и эозинофилов в очаг кожного воспалительного процесса [47].

ИЛ-4 и 13 разделяют ИЛ-4R α /ИЛ-13R α 1 в кератиноцитах и активируют путь Janus kinase (JAK)1/JAK2/Non-Receptor Tyrosine-Protein Kinase (TYK)2-signal transducer and activator of transcription (STAT)6 и -STAT3, ингибируя экспрессию молекул комплекса эпидермальной дифференцировки, таких как филагрин, лорикрин и инволюкрин. ИЛ-4 и 13 также ингибируют ядерную транслокацию Ovo Like Protein 1. Активация STAT6, вызванная ИЛ-4 и 13, стимулирует увеличение концентрации периостина, что в свою очередь усиливает синтез ИЛ-24. ИЛ-24, взаимодействуя с рецепторами ИЛ-20R β /ИЛ-22R α или ИЛ-20R β /ИЛ-20R α , запускает путь JAK1/TYK2-STAT3 и подавляет выработку филагрина [11, 39].

Другие цитокины, такие как ИЛ-22, 31 и 17A, также оказывают ингибирующее воздействие на экспрессию филагрина и лорикрина [48, 49]. В ряде исследований отмечены повышенные уровни данных цитокинов при АтД. ИЛ-22 взаимодействует с гетеродимерным рецептором, состоящим из ИЛ-22R1 и 10R2. Экспрессия данного рецептора ограничена эпителиальными клетками [50]. ИЛ-22 способствует пролиферации и миграции кератиноцитов в сочетании с активацией STAT3, ингибируя терминальную дифференцировку кератиноцитов. ИЛ-22 способствует подавлению экспрессии K1, K10, инволюкрина, лорикрина и филагрина. При взаимодействии ИЛ-22 с рецептором ИЛ-22R1/ИЛ-10R2 происходит активация пути JAK1/TYK2-STAT3, что приводит к снижению экспрессии филагрина, лорикрина и инволюкрина. С другой стороны, ИЛ-22 оказывает стимулирующее влияние на выработку антимикробных и провоспалительных молекул эпидермального комплекса дифференцировки в кератиноцитах [51].

ИЛ-17A стимулирует пролиферацию кератиноцитов прямым и опосредованным способом, увеличивая для этого продукцию ИЛ-19 [52, 53].

Подсемейство цитокинов ИЛ-20 вырабатывается кератиноцитами и действует на кератиноциты через комплексы рецепторов ИЛ-20, вызывая постоянную активацию

STAT3 с ядерной локализацией, что приводит к нарушению регуляции эпидермальной дифференцировки [54].

ИЛ-31 индуцирует механизмы образования кожного зуда при АтД. Данный цитокин оказывает негативное влияние на образование филагрина, K1, K10, но стимулирует выработку ИЛ-20 и 24. Кроме того, ИЛ-31 повышает экспрессию ИЛ-33. Стимуляция ИЛ-31 вызывает устойчивую активацию STAT3, которая отрицательно регулирует транскрипцию филагрина. Ядерный ИЛ-33 играет важную роль в процессах регуляции сниженной продукции структурных белков кожи, обусловленных влиянием ИЛ-31, и повышенной экспрессии ИЛ-20 и 24. ИЛ-33, накапливаясь в пораженной коже пациентов с АтД, может способствовать прогрессированию заболевания в коже, подавляя эпидермальную дифференцировку, тем самым нарушая кожный барьер. Следовательно, ядерный ИЛ-33 может способствовать воспалению, действуя как транскрипционный регулятор [55–57].

Таким образом, среда, образованная цитокинами, продуцированными Th-2 и 22, при АтД мешает скоординированной эпидермальной дифференцировке и созреванию кератиноцитов, усугубляя продукцию защитных белков кожи, ухудшая при этом дисфункцию кожного барьера.

Заключение

Дисфункция кожного барьера играет важную роль в развитии АтД. При АтД снижается экспрессия структурных белков кожи, таких как филаггрин, инволюкрин, лорикрин. В настоящее время механизмы, посредством которых регулируется продукция структурных белков кожи, до конца не изучены, что открывает возможности для дополнительных исследований. Углубленное изучение данной проблемы несет перспективу для разработки новых стратегий в лечении АтД.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Kim HJ, Park M, Jang S, et al. Pulsatilla koreana Nakai Extract Attenuates Atopic Dermatitis-like Symptoms by Regulating Skin Barrier Factors and Inhibiting the JAK/STAT Pathway. *Int J Mol Sci*. 2025;26(7):2994. DOI:10.3390/ijms26072994
- Ong PY. Atopic dermatitis: Is innate or adaptive immunity in control? A clinical perspective. *Front Immunol*. 2022;13:943640. DOI:10.3389/fimmu.2022.943640
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–82. DOI:10.1111/jdv.14891
- Schoch JJ, Anderson KR, Jones AE, et al. Atopic Dermatitis: Update on Skin-Directed Management: Clinical Report. *Pediatrics*. 2025;e2025071812. DOI:10.1542/peds.2025-071812
- Marks R. The stratum corneum barrier: the final frontier. *J Nutr*. 2004;134(8):2017S–21. DOI:10.1093/jn/134.8.2017S
- Wong R, Geyer S, Weninger W, et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25:92–8. DOI:10.1111/exd.12832
- Jensen JM, Proksch E. The skin's barrier. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144:689–700.
- Szondi DC, Crompton RA, Oon L, et al. A role for arginase in skin epithelial differentiation and antimicrobial peptide production. *British Journal of Dermatology*. *Br J Dermatol*. 2025;00:1–11. DOI:10.1093/bjd/ljaf057
- Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов П.А., и др. Современные представления о роли эпидермального барьера в развитии atopического фенотипа у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(5):386–92 [Murashkin NN, Savelova AA, Ivanov RA et al. Modern concepts of the role of the epidermal barrier in the development of the atopical phenotype in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2019;18(5):386–92 (in Russian)]. DOI:10.15690/vsp.v18i5.2064
- Zhao LP, Di Z, Zhang L, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(5):572–5. DOI:10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x
- Furie M. Regulation of Filaggrin, Loricrin, and Involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: Pathogenic Implications in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5382. DOI:10.3390/ijms21155382
- Jang SI, Steinert PM. Loricrin expression in cultured human keratinocytes is controlled by a complex interplay between transcription factors of the Sp1, CREB, AP1, and AP2 families. *J Biol Chem*. 2002;277(44):42268–79. DOI:10.1074/jbc.M205593200
- Бейлин А.К., Риппа А.Л., Шаробаро В.И., и др. Реконструированный эпидермис человека in vitro – модель для фундаментальных и прикладных исследований кожи человека. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;96(2):24–34 [Beilin AK, Rippa AL, Sharobaro VI, et al. The Reconstructed Human Epidermis in vitro – a Model for Basic and Applied Research of Human Skin. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2020;96(2):24–34 (in Russian)]. DOI:10.25208/vdv1107
- Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13(1):3–19. DOI:10.1007/s11154-011-9194-0
- Abhishek S, Palamadai Krishnan S. Epidermal Differentiation Complex: A Review on Its Epigenetic Regulation and Potential Drug Targets. *Cell J*. 2016;18(1):1–6. DOI:10.22074/cellj.2016.3980
- Cho YH, Kim JW, Kim N, et al. Lactobacillus brevis-Derived Exosomes Enhance Skin Barrier Integrity by Upregulating Key Barrier-Related Proteins. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2025;18:1151–62. DOI:10.2147/CCID.S512793
- Ferrara F, Yan X, Pecorelli A, et al. Combined exposure to UV and PM affect skin oxinflammatory responses and it is prevented by antioxidant mix topical application: Evidences from clinical study. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(8):2644–56. DOI:10.1111/jocd.16321
- Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):36–43. DOI:10.1016/j.jana.2019.10.008
- Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(2):187–95. DOI:10.1016/j.jana.2023.09.009
- Kalankariyan S, Thottapillil A, Saxena A, et al. An in silico approach deciphering the commensal dynamics in the cutaneous milieu. *NP J Syst Biol Applications*. 2025;11(1):42. DOI:10.1038/s41540-025-00524-y
- Barthe M, Clerbaux LA, Thénot JP, et al. Systematic characterization of the barrier function of diverse ex vivo models of damaged human skin. *Front Med*. 2024;11:1481645. DOI:10.3389/fmed.2024.1481645
- Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, et al. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Arch Dermatol Res*. 1996;288:442–6.
- Bak SG, Lim HJ, Won YS, et al. Regulatory effects of Ishige okamurae extract and Diploretohydroxy-carmalol on skin barrier function. *Heliyon*. 2024;10(23):e40227. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e40227
- Тамразова О.Б., Глухова Е.А. Уникальная молекула филаггрин в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза atopического дерматита. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(6):102–10 [Tamrazova OB, Glukhova EA. Unique molecule filaggrin in epidermal structure and its role in the xerosis development and atopic dermatitis pathogenesis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2021;20(6):102–10 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma202120061102
- Kobiela A, Hovhannisyan L, Jurkowska P, et al. Excess filaggrin in keratinocytes is removed by extracellular vesicles to prevent premature death and this mechanism can be hijacked by Staphylococcus aureus in a TLR2-dependent fashion. *J Extracell Vesicles*. 2023;12(6):e12335. DOI:10.1002/jev2.12335
- Shamilov R, Robinson VL, Aneskievich BJ. Seeing Keratinocyte Proteins through the Looking Glass of Intrinsic Disorder. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7912. DOI:10.3390/ijms22157912
- Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Филаггрин: от истории открытия до применения модуляторов филагрина в клинической практике (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 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 Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-27-8-12
- Watabe A, Sugawara T, Kikuchi K, et al. Sweat constitutes several natural moisturizing factors, lactate, urea, sodium, and potassium. *J Dermatol Sci*. 2013;72(2):177–82. DOI:10.1016/j.jdermsci.2013.06.005

29. Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100- like calcium binding domain at the amino terminus. *J Biol Chem.* 1992;267(33):23772-81.
30. Seykora J, Dentchev T, Margolis DJ. Filaggrin-2 barrier protein inversely varies with skin inflammation. *Experimental dermatology.* 2015;24(9):720-2. DOI:10.1111/exd.12749
31. Donovan M, Salamito M, Thomas-Collignon A, et al. Filaggrin and filaggrin 2 processing are linked together through skin aspartic acid protease activation. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232679. DOI:10.1371/journal.pone.0232679
32. Wu Z, Hansmann B, Meyer-Hoffert U, et al. Molecular identification and expression analysis of filaggrin-2, a member of the S100 fused-type protein family. *PLoS One.* 2009;4:e5227. DOI:10.1371/journal.pone.0005227
33. Pendaries V, Le Lamer M, Cau L, et al. In a three-dimensional reconstructed human epidermis filaggrin-2 is essential for proper cornification. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1656. DOI:10.1038/cddis.2015.29
34. Mohamad J, Sarig O, Godsel LM, et al. Filaggrin 2 deficiency results in abnormal cell-cell adhesion in the cornified cell layers and causes peeling skin syndrome Type A. *J Invest Dermatol.* 2018;138:1736-43. DOI:10.1016/j.jid.2018.04.032
35. Левашева С.В., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л., и др. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей. *Лечащий врач.* 2016;(1):24-26 [Levasheva SV, Etkina EI, Gur'eva LL, et al. Filaggrin gene mutations as a factor in dysregulation of the epidermal barrier in children. *Attending Physician.* 2016;(1):24-6 (in Russian)].
36. Makowska K, Nowaczyk J, Blicharz L, et al. Immunopathogenesis of Atopic Dermatitis: Focus on Interleukins as Disease Drivers and Therapeutic Targets for Novel Treatments. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):781. DOI:10.3390/ijms24010781
37. Rasheed Z, Zedan K, Saif GB, et al. Markers of atopic dermatitis, allergic rhinitis and bronchial asthma in pediatric patients: correlation with filaggrin, eosinophil major basic protein and immunoglobulin E. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:23. DOI:10.1186/s12948-018-0102-y
38. Кандрашкина Ю.А., Орлова Е.А., Левашова О.А., Костина Е.М. Филаггрин как биомаркер обострения атопического дерматита при беременности. *Фарматека.* 2024;31(1):183-7 [Kandrashkina YuA, Orlova EA, Levashova OA, Kostina EM. Filaggrin as a biomarker of exacerbation of atopic dermatitis during pregnancy. *Pharmateca.* 2024;31(1):183-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2024.1.183-187
39. Bao L, Alexander JB, Zhang H, et al. Interleukin-4 Downregulation of Involucrin Expression in Human Epidermal Keratinocytes Involves Stat6 Sequestration of the Coactivator CREB-Binding Protein. *J Interferon Cytokine Res.* 2016;36(6):374-81. DOI:10.1089/jir.2015.0056
40. Eckert RL, Yaffe MB, Crish JF, et al. Involucrin – structure and role in envelope assembly. *J Invest Dermatol.* 1993;100(5):613-7. DOI:10.1111/1523-1747.ep12472288
41. Русанов А.Л., Кожин П.М., Ромашин Д.Д., и др. Влияние модуляции активности p53 на взаимодействие членов семейства p53 в процессе дифференцировки кератиноцитов линии HaCaT. *Вестник РГМУ.* 2020;(6):60-7 [Rusanov AL, Kozhin PM, Romashin DD, et al. The effect of p53 activity modulation on the interaction of p53 family members during differentiation of HaCaT keratinocytes. *Vestnik RGMU.* 2020;(6):60-7 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2020.082
42. Rawlings AV, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol.* 2005;124:1099-110.
43. Тамразова О.Б. Ксероз кожи: симптом, синдром или болезнь? *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(2):193-202 [Tamrazova OB. Skin xerosis: symptom, syndrome or disease? *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2019;18(2):193-202 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma201918021193
44. Ishida-Yamamoto A. Loricrin keratoderma: a novel disease entity characterized by nuclear accumulation of mutant loricrin. *J Dermatol Sci.* 2003;31(1):3-8. DOI:10.1016/S0923-1811(02)00143-3.
45. Ishitsuka Y, Roop DR. Loricrin at the Boundary between Inside and Outside. *Biomolecules.* 2022;12(5):673. DOI:10.3390/biom12050673
46. Moreno AS, McPhee R, Arruda LK, Howell MD. Targeting the T Helper 2 Inflammatory Axis in Atopic Dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171(2):71-80. DOI:10.1159/000451083
47. Furue M. T helper type 2 signatures in atopic dermatitis. *J Cutan Immunol Allergy.* 2018;1:93-9. DOI:10.1002/cia2.12023
48. Makino T, Mizawa M, Takemoto K, et al. Effect of tumour necrotic factor- α , interleukin-17 and interleukin-22 on the expression of filaggrin-2 and hornerin: Analysis of a three-dimensional psoriatic skin model. *Skin Health Dis.* 2024;4(6):e440. DOI:10.1002/ski2.440
49. Combarros D, Brahmi R, Musaeffendic E, et al. Reconstructed Epidermis Produced with Atopic Dog Keratinocytes Only Exhibit Skin Barrier Defects after the Addition of Proinflammatory and Allergic Cytokines. *JID Innovations.* 2024;5(2):100330. DOI:10.1016/j.xjidi.2024.100330
50. Sharafian F, Littlejohn PT, Michalski C, et al. Crosstalk with infant-derived Th17 cells, as well as exposure to IL-22 promotes maturation of intestinal epithelial cells in an enteroid model. *Frontiers Immunol.* 2025;16:1582688. DOI:10.3389/fimmu.2025.1582688
51. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005;174:3695-702. DOI:10.4049/jimmunol.174.6.3695
52. Muromoto R, Hirao T, Tawa K, et al. IL-17A plays a central role in the expression of psoriasis signature genes through the induction of I κ B- ζ in keratinocytes. *Int Immunol.* 2016;28(9):443-52. DOI:10.1093/intimm/dxw011
53. Lai X, Li X, Chang L, et al. IL-19 up-regulates mucin 5AC production in patients with chronic rhinosinusitis via STAT3 pathway. *Front Immunol.* 2019;10:1682. DOI:10.3389/fimmu.2019.01682
54. Keller KE, Yang YF, Sun YY, et al. Analysis of interleukin-20 receptor complexes in trabecular meshwork cells and effects of cytokine signaling in anterior segment perfusion culture. *Mol Vision.* 2019;25:266-82.
55. Dai X, Shiraishi K, Muto J, et al. Nuclear IL-33 Plays an Important Role in IL-31 – Mediated Down-regulation of FLG, Keratin 1, and Keratin 10 by Regulating Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Activation in Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2022;142(1):136-44.e3. DOI:10.1016/j.jid.2021.05.033
56. Rizzo JM, Oyelakin A, Min S, et al. Δ Np63 regulates IL-33 and IL-31 signaling in atopic dermatitis. *Cell Death Differentiation.* 2016;23(6):1073-85. DOI:10.1038/cdd.2015.162
57. Toskas A, Milias S, Papamitsou T, et al. The role of IL-19, IL-24, IL-21 and IL-33 in intestinal mucosa of inflammatory bowel disease: A narrative review. *Arab J Gastroenterol.* 2025;26(1):9-17. DOI:10.1016/j.ajg.2024.01.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.04.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.06.2025



OMNIDOCTOR.RU