

Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения атопического дерматита

О.Г. Макеев^{1,2}, С.Б. Антонова^{1,3*}, М.А. Уфимцева¹,
М.С. Ефимова¹, Е.С. Мыльникова¹, А.В. Коротков^{1,2},
Е.А. Шуман^{1,2}, Д.А. Сичкар^{1,2}, М.А. Десятова¹

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия;

²Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург, Россия;

³Свердловский областной кожно-венерологический диспансер,
г. Екатеринбург, Россия

Реферат

В статье представлен обзор литературных источников, посвящённых одной из современных медико-социальных проблем в мире, — атопическому дерматиту. Освещены эпидемиологические данные, современные взгляды на патогенез данного заболевания, роль генетических факторов и эпигенетических механизмов в развитии дерматоза, а также современные методы терапии. Атопический дерматит — хроническое воспалительное заболевание кожи, часто встречающееся как в детском и подростковом возрасте, так и у взрослых. Эпидемиологические исследования, проведённые в разных странах, демонстрируют высокую распространённость атопического дерматита и рост заболеваемости в течение последних десятилетий. Атопический дерматит значительно влияет на качество жизни пациентов и их родственников, а также влечёт социально-экономические потери. Это гетерогенное заболевание, патогенез которого связан с мутациями генов, кодирующих структурные белки эпидермиса, а также генов, регулирующих врождённые и адаптивные иммунные ответы на действие факторов окружающей среды. Кроме того, в обзоре отражены исследования по механизмам эпигенетической регуляции, лежащим в основе развития атопического дерматита: метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты, модификация гистонов, а также механизмы регуляции экспрессии генов, опосредованные микрорибонуклеиновой кислотой. Эпигенетические механизмы, формирующиеся у родителей, реализуются у потомства в нескольких поколениях, обуславливают широкий спектр клинических отличий течения болезни в различных половозрастных группах. Доступные в настоящее время методы лечения атопического дерматита позволяют достичь ремиссии, но не добиться полного излечения. Изучение патогенетических механизмов заболевания в сочетании с продолжением исследований, направленных на поиск эффективных лекарственных средств, определяют перспективы разработки средств профилактики и терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: обзор, атопический дерматит, эпидемиология, генетика, эпигенетика.

Для цитирования: Макеев О.Г., Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Ефимова М.С., Мыльникова Е.С., Коротков А.В., Шуман Е.А., Сичкар Д.А., Десятова М.А. Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения атопического дерматита. *Казанский мед. ж.* 2022;103(1):100–109. DOI: 10.17816/KMJ2022-100.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ2022-100

Modern vision of pathogenesis, clinical and immunological features and new methods of atopic dermatitis treatment

O.G. Makeev^{1,3}, S.B. Antonova^{1,2*}, M.A. Ufimtseva¹, M.S. Efimova¹, E.S. Mylnikova¹, A.V. Korotkov^{1,3},

*Для переписки: ant-sveta13@rambler.ru

Поступила 07.07.2021; принята в печать 11.10.2021;
опубликована 15.02.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

*For correspondence: ant-sveta13@rambler.ru

Submitted 07.07.2021; accepted 11.10.2021;
published 15.02.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

E.A. Shuman^{1,3}, D.A. Sichkar^{1,3}, M.A. Desyatova¹

¹Urals State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia;

³Sverdlovsk regional skin and venereal clinic, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The article provides a literature review of one of the modern medical social problems in the world — atopic dermatitis. Epidemiological data, current view on the pathogenesis of this disease, the role of genetic factors and epigenetic mechanisms in the development of dermatosis and modern treatment approaches are highlighted. Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease which common for children and adolescents, as well as for adults. Epidemiological studies conducted in different countries reveal the high prevalence and increased incidence of atopic dermatitis over the past three decades. Atopic dermatitis significantly affects the quality of patients' and their relatives' lives and also results in considerable social and economic burdens. Atopic dermatitis is a heterogeneous disease which pathogenesis is associated with mutations in genes encoding epidermal structural proteins, as well as genes that regulate innate and adaptive immune responses to environmental factors. In addition, the review reflects studies on the mechanisms of epigenetic regulation underlying the development of atopic dermatitis: Deoxyribonucleic acid (DNA) methylation, histone modification, and micro ribonucleic acid (microRNA)-mediated mechanisms of gene expression regulation. Epigenetic modifications in parents are realized in offspring in several generations, causing a wide range of clinical differences in the course of the disease in different age and gender groups. Currently available treatments for atopic dermatitis achieve remission but not a cure. The study of the disease pathogenesis, combined with the continuation of research on finding effective drugs, determines the prospects for developing prevention and treatment of atopic dermatitis.

Keywords: review, atopic dermatitis, epidemiology, genetics, epigenetics.

For citation: Makeev OG, Antonova SB, Ufimtseva MA, Efimova MS, Mylnikova ES, Korotkov AV, Shuman EA, Sichkar DA, Desyatova MA. Modern vision of pathogenesis, clinical and immunological features and new methods of atopic dermatitis treatment. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(1):100–109. DOI: 10.17816/KMJ2022-100.

Введение

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1, 2].

АтД является одним из наиболее распространённых неинфекционных заболеваний кожи, поражая до 20% детей и 2–8% взрослых по всему миру [1]. К примеру, в Германии распространённость АтД составляет 10–15% [2], в США данное заболевание поражает 10,7% детей и 7,2% взрослых [3], распространённость АтД среди детского населения Японии — 24%. Кроме того, в ряде стран отмечают неуклонный рост частоты выявления АтД в течение последних трёх десятилетий. На территории Российской Федерации распространённость АтД по результатам стандартизированного эпидемиологического исследования ISAAC (от англ. International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в зависимости от региона составляет от 6,2 до 15,5% [4]. Таким образом, у детей АтД бывает наиболее частым хроническим заболеванием.

Генетические факторы развития АтД

Данные существующих исследований свидетельствуют о полигенном характере на-

следования АтД с наличием ведущего гена, участвующего в реализации наследственной предрасположенности и определяющего поражение кожи, а также дополнительных генов. Кроме того, особенности клинического течения связаны как с взаимодействием генов, так и с влиянием факторов окружающей среды, причём известно более 70 генов, ассоциированных с развитием АтД [5].

Известные на сегодняшний день гены, ассоциированные с АтД, можно условно разделить на следующие группы: гены, влияющие на функцию эпидермального барьера, кодирующие продукцию кератиноцитами биологически активных веществ [интерлейкинов (ИЛ-25 и ИЛ-33), тимусного стромального лимфопоэтина] и влияющие на врождённый и адаптивный иммунный ответ. Также участие в патогенезе АтД принимают гены, регулирующие метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (ген *KIF3A*). Кроме того, отмечена связь АтД с генами, регулирующими метаболизм эрго- и холекальциферола и синтез рецепторов к кальцитриолу (гены *CYP27A1*, *CYP2R1*, *VDR*) [5].

Роль мутаций в гене филаггрина в патогенезе АтД

Основным генетическим фактором развития АтД считают мутацию гена филаггрина, приво-

дующую к нарушению функции эпидермального барьера [6, 7]. Ген филаггрина (*FLG*) расположен на хромосоме 1q2, белок филаггрин (*FLG*), служит основным структурным белком рогового слоя [8]. Полимеры профилаггрина (*Pro-FLG*) протеолитически расщепляются и дефосфорилируются до мономеров *FLG*, которые связаны с агрегацией кератиновых филаментов и образованием рогового слоя [9]. Известно, что нулевые мутации *FLG* нарушают барьерную функцию кожи и увеличивают риск развития АтД [8, 10]. Мутации *FLG*, особенно гомозиготные, связаны с повышенным риском тяжёлого рецидивирующего течения АтД с более ранним дебютом и кожными инфекциями [10–12].

Приблизительно 10% европейского населения — гетерозиготные носители мутаций *FLG*, что приводит к 50% снижению экспрессии белка [10]. Однако патофизиология АтД выходит далеко за рамки мутаций *FLG*. К примеру, у японских и корейских пациентов отмечена меньшая частота мутаций *FLG*, чем у пациентов из западных популяций [9, 13]. Кроме того, примерно у 40% пациентов с нулевыми аллелями *FLG* нет клинических проявлений АтД, и большинство пациентов с АтД и мутациями *FLG* в конечном итоге «перерастают» болезнь [14].

Иммунная дисфункция

Ещё одно ключевое звено патогенеза АтД — иммунная дисфункция, обуславливающая изменённую воспалительную реакцию в поражённой коже. Особенности иммунного ответа такой кожи тесно связаны с изменением барьерной функции рогового слоя — эти два звена оказывают друг на друга взаимное влияние.

При АтД развитие воспалительной реакции в коже происходит с участием Т-лимфоцитов. В острую фазу заболевания преобладает иммунный Th2-ответ, в результате стимуляции Т-хелперов (Th) 2-го типа происходит гиперпродукция иммуноглобулинов Е (IgE), в хроническую фазу заболевания происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ [15].

Полиморфизмы генов различных иммунных путей связаны с повышенным риском развития АтД из-за изменений в сигнальном пути клеток Th2 [8, 16]. Ключевые цитокины, вовлечённые в патофизиологические механизмы АтД, — ИЛ-4, -13, -31, -33 и интерферон γ , которые для передачи сигнала используют сигнальную систему JAK/STAT, в том числе семейство янус-киназы-1 (JAK-1) [17], реализуемую как в норме, так и в случае присоединения инфекции.

Повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-13 снижает экспрессию *FLG*, что приводит к дефектам

кожного барьера [18]. Увеличение функциональных полиморфизмов рецепторов цитокинов 2-го типа (IL-4R и IL-13R) также играет роль в патогенезе АтД [18, 19]. Следующие регуляторные гены и цитокины, способствующие развитию АтД, включают ИЛ-31, ИЛ-33, STAT 6, тимусный стромальный лимфопоэтин и его рецепторы (IL-7R и TSLPR), фактор регуляции интерферона 2 (IRF2), Toll-подобный рецептор 2 (TLR2) и высокоаффинный ген рецептора IgE (*FcεRI*) α в определённых популяциях [8, 16, 20–23].

Известны однонуклеотидные полиморфизмы в ингибиторах сериновой протеазы *SPINK5* и *SPKLLK7*, а также мутации в белке плотного контакта клаудине-1. Описаны мутации гена рецептора IgE *FcεRb*, а также рецептора генов, связанных с врождённым (*NOD1*, *NOD2* и *TLR2*, -4 и -9) и приобретённым (*IL-4*, -5, -9, -10, -12, -13, -18, -31 и *TSLP*) иммунитетом [24].

Изучение влияния мутаций в различных генах на развитие и течение АтД активно продолжается. М. J. Martin и соавт. указывают на связь мутации rs893051 в гене *CLDN1* с ранним дебютом АтД, мутации rs3745367 в гене *RETN* — с половыми и возрастными различиями в клинической картине заболевания; ряд мутаций в гене *TSLP* обуславливает особенности чувствительности к наружной терапии топическими глюкокортикоидами и ингибиторами кальциневрина, а мутации в гене *CARD11* связывают с тяжёлым течением АтД и развитием рекуррентных инфекций [25].

Ген *Klotho*

Гены *Klotho* были первоначально идентифицированы как гены-супрессоры старения, блокада экспрессии которых вызывает формирование у экспериментальных животных фенотипа, похожего на старение человека. Недавние данные подтверждают, что ген *Klotho* действует как супрессор развития опухолей, ингибируя передачу сигналов по сигнальному пути Wnt, который в конечном счёте контролирует программы экспрессии генов. Подавление гена *Klotho*, включая метилирование его ДНК, происходит при целом ряде онкологических заболеваний. К примеру, снижение экспрессии гена сопровождается эпигенетическими перестройками генома в клеточных линиях рака предстательной железы [26]. И наоборот, повышение экспрессии гена вызывает апоптоз атипичных клеток, оказывая противоопухолевый эффект [27].

Многочисленные эффекты гена, сопровождающиеся увеличением продолжительности

жизни, частично обусловлены его способностью подавлять воспаление [28]. Так, было показано, что противовоспалительный эффект *Klotho* обусловлен повышением экспрессии гена *HSP70*. Последний, воздействуя через транскрипционный ядерный фактор-κВ, снижает выраженность процессов воспаления и апоптоза [29, 30].

Вместе с тем, и сам ген *Klotho* может быть подвергнут эпигенетическим перестройкам — в результате стресса [31], недостаточного или избыточного питания [32], воздействия поллютантов [33].

По-видимому, изучение роли гена *Klotho* и его экспрессии при АтД в настоящее время представляет интерес для научных исследований, так как эффекты гена *Klotho* исследовали пока только на лабораторных животных и культурах клеток [34, 35]. Однако управление экспрессией этого гена в зоне повреждения может составить перспективу в отношении его практического применения.

Эпигенетические механизмы АтД

В настоящее время описано большое количество генов, вовлечённых в патогенез АтД — ответственных как за нарушение эпидермального барьера, так и за особенности иммунного ответа и выработку цитокинов и хемокинов. Однако только у 30–50% пациентов (в зависимости от пола, возраста и географо-экономических условий проживания), страдающих АтД, обнаруженные генетические мутации сопровождают развитие дерматоза [36, 37].

В последние годы при изучении механизмов, лежащих в основе развития АтД, большое внимание уделяют исследованиям эпигенетической регуляции. Это процесс, приводящий к изменению активности гена без изменений в его кодирующей последовательности, которое стабильно наследуется после исчезновения фактора, вызвавшего это изменение. Эпигенетические факторы влияют на активность экспрессии определённых генов на нескольких уровнях, что приводит к изменению фенотипа клетки или организма [38].

Основные эпигенетические механизмы — метилирование ДНК, модификация гистонов, а также микроРНК¹-опосредованные механизмы регуляции экспрессии генов [39, 40]. Было показано, что эти эпигенетические механизмы бывают ведущими при различных видах патологии, в том числе при аллергических состояниях [39–41].

В работе М.А. Ferreira и соавт. в ходе изучения взаимосвязи метилирования ДНК и факторов, способствующих развитию АтД, были установлены 36 генов, экспрессия которых достоверно различалась в группах больных и здоровых людей вследствие метилирования их промоторов [42]. В исследовании М.Р. Boorgula и соавт. была обнаружена подобная взаимосвязь ещё у 490 промоторов генов. Среди них оказались гены, кодирующие выработку ИЛ-4, ИЛ-13 и прочих цитокинов [43].

МикроРНК-опосредованные механизмы при АтД

В настоящее время можно выделить два подхода — изучение влияния известных микроРНК на развитие дерматоза и поиск новых, ранее не описанных микроРНК, которые встречаются только у больных, страдающих АтД. Так, при использовании первого подхода была доказана роль *miR-124* [44], *miR-143*, которая участвует в регуляции пролиферации Т-клеток [45], *miR-26*, активирующая гиалуронансинтазу-3 [46, 47], *182 miRNA*, *hsa-miR-148b*, *hsa-miR-152* и *hsa-miR-324* [48]. С другой стороны, при поиске микроРНК, дифференциально экспрессируемых в сыворотке крови пациентов по сравнению со здоровыми людьми, было показано, что уровень экспрессии некоторых микроРНК оказался достоверно выше, например *miR-144* [49], *miR-151a* и *miR-409* [50], в то время как ранее описанная *miR-146a* не показала различий концентрации в крови у пациентов с АтД и группы сравнения [51], несмотря на ранее продемонстрированную роль данной микроРНК в регуляции иммунной системы и сигнальных путей воспалительных реакций [52, 53].

Важно отметить роль эпигенетических механизмов, реализующихся во время беременности и в раннем детстве и, вероятно, обуславливающих широкий спектр клинических различий течения болезни у пациентов разного пола и возраста [5].

Клиническая картина и эндотипы АтД

Клиническая картина АтД характеризуется кожными высыпаниями, различными по локализации и распространённости, и кожным зудом, который является обязательным симптомом АтД. Зуд усиливается в вечернее и ночное время, вызывая беспокойство и нарушая сон пациентов. Т. Zuberbieg и соавт. указывают, что пациент, страдающий АтД, в среднем 67 ночей в год проводит без сна (при средней продолжительности обострений 136,2 дня в год) [54].

¹ РНК — рибонуклеиновая кислота.

Важно также отметить, что кожные высыпания на видимых и социально значимых участках кожи — лице и шее — могут приводить к снижению самооценки, настроения, трудоспособности как детей, так и взрослых. Кроме того, постоянный зуд, а также наличие сыпи и её локализация на видимых участках тела приводят к повышению уровня личностной и ситуативной тревожности, снижению социальной активности, недоверию по отношению к другим людям. Таким образом, как объективные и субъективные симптомы, так и формирующиеся под влиянием болезни особенности личности резко снижают качество жизни пациентов. Известно, что АтД оказывает на качество жизни большее влияние, чем эпилепсия, бронхиальная астма или сахарный диабет, что по субъективным ощущениям сопоставимо с детским церебральным параличом [54–57].

В клинической практике диагноз АтД устанавливают на основании клинических симптомов, однако в ряде случаев АтД необходимо дифференцировать с аллергическим контактным дерматитом, ихтиозом, микробной экземой, себорейным дерматитом, чесоткой, псориазом, Т-клеточной лимфомой кожи, различными нарушениями функции иммунной системы (синдром Вискотта–Олдрича, синдром гипериммуноглобулинемии Е, синдром Джанотти–Крости и др.) [2, 8, 58].

На клиническую картину АтД оказывают влияние многие экзогенные и эндогенные факторы. Среди эндогенных факторов исследователи отмечают возраст, пол, расу пациентов, а к экзогенным факторам относят воздействие инфекционных агентов, аллергенов, раздражителей. На сегодняшний день большинство исследований свидетельствует о первостепенной значимости генетических и эпигенетических механизмов в развитии АтД при воздействии экзогенных факторов [8, 21, 23, 25].

Индивидуальная клиническая картина АтД у пациента складывается из генотипа, эндотипа и клинического фенотипа, который рассматривают как «внешнее» отражение патологических процессов, происходящих в коже. Исследователи выделяют несколько фенотипов АтД со схожими клиническими проявлениями:

- АтД с дебютом в раннем детском возрасте, разрешающийся спонтанно в возрасте до 5 лет;
- АтД с дебютом в раннем детском возрасте с персистирующим тяжёлым течением в подростковом и взрослом периоде;
- АтД с дебютом в подростковом возрасте или у взрослых лёгкой или средней степени тяжести;

– АтД с дебютом в подростковом или взрослом возрасте с тяжёлым персистирующим течением.

Кроме особенностей течения в формировании фенотипов, авторы учитывают зависимость от механизмов развития — экзогенный (IgE-опосредованный АтД), эндогенный (не IgE-опосредованный АтД); а также наличие осложнений — АтД, сопровождающийся колонизацией кожи *S. aureus*, с признаками вторичной инфекции, АтД, сопровождающийся распространённой вирусной инфекцией, например инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, с развитием тяжёлого осложнения — герпетиформной экземы Капоши [59, 60].

Эндотип заболевания определяется молекулярными механизмами, лежащими в основе фенотипа. Выделяют европейский, американский, азиатский, афроамериканский, детский эндотипы АтД, которые различаются активностью иммунокомпетентных клеток и составом секретируемых цитокинов, состоянием эпидермального барьера, и, как следствие, имеют свои клинические особенности [61].

Изучение связи генетических и эпигенетических механизмов с различными эндотипами АтД, а также их влияния на фенотипическое разнообразие — перспективное научное направление, в конечном итоге нацеленное на разработку персонализированных подходов в терапии АтД [61, 62].

Современная терапия АтД

Современная терапия АтД направлена на контроль воспаления и продление ремиссии. Выбор терапевтической тактики зависит от возраста пациента и клинических особенностей течения АтД. Первой «ступенью» терапии АтД служат смягчающие средства (эмолиенты), регулярное использование которых достоверно снижает риск обострений заболевания и необходимость в терапии топическими глюкокортикоидами. Важное место в контроле над заболеванием занимают обучение пациентов и отказ от значимых аллергенов при наличии сенситизации [63, 64].

В период обострения АтД в качестве следующей «ступени» используют топические глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина. Кроме того, терапия топическими ингибиторами кальциневрина в интермиттирующем режиме (1–2 раза в неделю) способствует профилактике обострений и контролю над течением АтД [65].

При тяжёлом течении заболевания применяют препараты, обладающие системным

иммуносупрессивным или цитостатическим действием [61, 62]. В последние годы при тяжёлом и устойчивом к «стандартной» терапии течении дерматоза применяются генно-инженерные биологические препараты (дупилумаб, устекинумаб), представляющие собой человеческие моноклональные антитела, которые избирательно блокируют ключевые Th2-цитокины, обуславливающие воспаление при АтД [66].

Используемые в клинической практике препараты для местной и системной терапии АтД не всегда эффективны и имеют ряд побочных эффектов, ограничивающих их применение. На сегодняшний день отсутствуют данные о терапии препаратами, влияющими на эпигенетические процессы при АтД. Следует отметить, что глюкокортикоиды способны снижать активность гистонацетилазы — одного из ключевых ферментов, участвующих в реализации эпигенетических механизмов [5]. Вместе с тем, предпринимают попытки терапии АтД с использованием последних достижений в области молекулярной биологии и цитологии. Так, было показано, что применение стволовых клеток оказывает терапевтический эффект, однако он оказался временным [67–69].

Таким образом, АтД — сложное мультифакториальное заболевание, течение которого определяется как генетической предрасположенностью, так и воздействием факторов окружающей среды, реализующимся через эпигенетические механизмы. Дальнейшее изучение генетических и эпигенетических аспектов будет способствовать более глубокому пониманию патогенетических механизмов данного дерматоза, сложных взаимоотношений между клетками кожи и работой врождённой и адаптивной иммунной системы, что в конечном итоге может лечь в основу разработки новых эффективных методов лечения, профилактики обострений АтД и повышения качества жизни пациентов.

Участие авторов. О.Г.М. и М.А.У. — концепция и дизайн исследования, редактирование; С.Б.А., М.С.Е. и Е.С.М. — сбор и обработка материалов, написание текста; А.В.К., Е.А.Ш., Д.А.С. и М.А.Д. — написание текста, обзор литературы.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава РФ 2021–2023 гг., регистрационный номер 121032400217-9 от 24.03.2021

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gielier U, Grolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ri J, European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), the European Union of Medical Specialists (UEMS). 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):657–682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
2. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gielier U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaefer M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis — short version. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2016;14(1):92–106. DOI: 10.1111/ddg.12871.
3. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The burden of atopic dermatitis: Summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):26–30. DOI: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
4. Клинические рекомендации. Атопический дерматит у детей. Союз педиатров России, Министерство здравоохранения РФ; 2016. 60 с. [*Klinicheskie rekomendatsii. Atopicheskiy dermatit u detey.* (Clinical recommendations. Atopic dermatitis in children.) Union of Pediatricians of Russia, Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 60 p. (In Russ.)]
5. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, Nedoszytko M, Jablonska E, Romantowski J, Strapagiel D, Skokowski J, Siekierzycka A, Nowicki RJ, Dobrucki IT, Zaryczanska A, Kalinowski L. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6484. DOI: 10.3390/ijms21186484.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
7. Zaniboni MC, Samorano LP, Orfali RL, Aoki V. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):472–478. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
8. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups — Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):340–357. DOI: 10.1111/exd.13514.
9. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic der-

- matitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):792–799. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.014.
10. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
11. Kim BE, Leung DY. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(1):12–16. DOI: 10.4168/aair.2012.4.1.12.
12. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):751–762. DOI: 10.1038/jid.2011.393.
13. Yu HS, Kang MJ, Jung YH, Kim HY, Seo JH, Kim YJ, Lee SH, Kim HJ, Kwon JW, Kim BJ, Yu J, Hong SJ. Mutations in the filaggrin are predisposing factor in Korean children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(4):211–215. DOI: 10.4168/aair.2013.5.4.211.
14. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):689–693. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.002.
15. Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84–92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.
16. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5.
17. Tay YK, Chan YC, Chandran NS, Ho MS, Koh MJ, Lim YL, Tang MB, Thirumoorthy T. Guidelines for the management of atopic dermatitis in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 2016;45(10):439–450. PMID: 27832218.
18. Hussein YM, Shalaby SM, Nassar A, Alzahrani SS, Alharbi AS, Nouh M. Association between genes encoding components of the IL-4/IL-4 receptor pathway and dermatitis in children. *Gene*. 2014;545(2):276–281. DOI: 10.1016/j.gene.2014.04.024.
19. Namkung JH, Lee JE, Kim E, Kim HJ, Seo EY, Jang HY, Shin ES, Cho EY, Yang JM. Association of polymorphisms in genes encoding IL-4, IL-13 and their receptors with atopic dermatitis in a Korean population. *Exp Dermatol*. 2011;20(11):915–919. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01357.x.
20. Esaki H, Ewald DA, Ungar B, Rozenblit M, Zheng X, Xu H, Estrada YD, Peng X, Mitsui H, Litman T, Suárez-Fariñas M, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Identification of novel immune and barrier genes in atopic dermatitis by means of laser capture microdissection. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):153–163. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.037.
21. Lee YL, Yen JJ, Hsu LC, Kuo NW, Su MW, Yang MF, Hsiao YP, Wang IJ, Liu FT. Association of STAT6 genetic variants with childhood atopic dermatitis in Taiwanese population. *J Dermatol Sci*. 2015;79(3):222–228. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.05.006.
22. Gao PS, Leung DY, Rafaels NM, Boguniewicz M, Hand T, Gao L, Hata TR, Schneider LC, Hanifin JM, Beaty TH, Beck LA, Weinberg A, Barnes KC. Genetic variants in interferon regulatory factor 2 (IRF2) are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):650–657. DOI: 10.1038/jid.2011.374.
23. Salpietro C, Rigoli L, Miraglia Del Giudice M, Cuppari C, Di Bella C, Salpietro A, Maiello N, La Rosa M, Marseglia GL, Leonardi S, Briuglia S, Ciprandi G. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(4):33–40. DOI: 10.1177/03946320110240S408.
24. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. DOI: 10.3390/ijms21082867.
25. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: An updated systematic review. *Genes (Basel)*. 2020;11(4):442. DOI: 10.3390/genes11040442.
26. Seo M, Kim MS, Jang A, Chung HJ, Noh Y, Kim DH, Lee J, Ko K, Myung SC. Epigenetic suppression of the anti-aging gene KLOTHO in human prostate cancer cell lines. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2017;21(4):223–232. DOI: 10.1080/19768354.2017.1336112.
27. Melekhin VV, Ponomarev AI, Desyatova MA, Derbyshev GS, Makeev OG. Effect of overexpression of the Klotho gene on the growth of tumor cells. *Ontogenesis*. 2018;49(4S):28. DOI: 10.1134/S04751450180100811.
28. Han X, Sun Z. Epigenetic regulation of KL (Klotho) via H3K27me3 (Histone 3 Lysine [K] 27 Trimethylation) in renal tubule cells. *Hypertension*. 2020;75(5):1233–1241. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14642.
29. Hui H, Zhai Y, Ao L, Cleveland JC Jr, Liu H, Fullerton DA, Meng X. Klotho suppresses the inflammatory responses and ameliorates cardiac dysfunction in aging endotoxemic mice. *Oncotarget*. 2017;8(9):15663–15676. DOI: 10.18632/oncotarget.14933.
30. Typiak M, Piwkowska A. Antiinflammatory actions of Klotho: Implications for therapy of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):956. DOI: 10.3390/ijms22020956.
31. Wolf EJ, Logue MW, Zhao X, Daskalakis NP, Morrison FG, Escarfulleri S, Stone A, Schichman SA, McGlinchey RE, Milberg WP, Chen C, Abraham CR, Miller MW. PTSD and the klotho longevity gene: Evaluation of longitudinal effects on inflammation via DNA methylation. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;117:104656. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104656.
32. Hirohama D, Fujita T. Evaluation of the pathophysiological mechanisms of salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res*. 2019;42(12):1848–1857. DOI: 10.1038/s41440-019-0332-5.
33. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S, Gessani S. Epigenetic modifications induced by nutrients in early life phases: Gender differences in metabolic alteration in adulthood. *Front Genet*. 2019;10:795. DOI: 10.3389/fgene.2019.00795.
34. Kale A, Sankrityayan H, Anders HJ, Gaikwad AB. Epigenetic and non-epigenetic regulation of Klotho in kidney disease. *Life Sci*. 2021;264:118644. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118644.
35. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in clinical nephrology: Diagnostic and therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):162–176. DOI: 10.2215/CJN.02840320.
36. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, Hübner N, Schaarschmidt H, Novak N, Michel S, Maintz L, Werfel T, Meyer-Hoffert U, Hotze M, Prokisch H, Heim K, Herder C, Hirota T, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Nakamura Y, Tsoi LC, Stuart P, Elder JT, Sun L, Zuo X, Yang S, Zhang X, Hoffmann P, Nöthen MM, Fölster-Holst R, Winkelmann J, Illig T, Boehm BO, Duerr RH, Büning C, Brand S, Glas J, McAleer MA, Fahy CM, Kabesch M, Brown S, McLean WH, Irvine AD, Schreiber S, Lee YA, Franke A, Weidinger S. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2013;45(7):808–812. DOI: 10.1038/ng.2642.
37. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S,

Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44(11):1222–1226. DOI: 10.1038/ng.2438.

38. Кони́чев А.С., Севастьянова Г.А., Цветков И.Л. *Молекулярная биология*. Учебник для вузов. 5-е изд. М.: Юрайт; 2021. 422 с. [Konichev AS, Sevast'yanova GA, Tsvetkov IL. *Molekulyarnaya biologiya*. Uchebnik dlya vuzov. (Molecular biology. University textbook.) 5th ed. Moscow: Yurayt; 2021. 422 p. (In Russ.)]

39. Rebane A. MicroRNA and allergy. *Adv Exp Med Biol.* 2015;888:331–352. DOI: 10.1007/978-3-319-22671-2_17.

40. Dissanayake E, Inoue Y. MicroRNAs in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(9):67. DOI: 10.1007/s11882-016-0648-z.

41. Alaskhar Alhamwe B, Khalaila R, Wolf J, von Bülow V, Harb H, Alhamdan F, Hii CS, Prescott SL, Ferrante A, Renz H, Garn H, Potaczek DP. Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:39. DOI: 10.1186/s13223-018-0259-4.

42. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, Marenholz I, Tian C, Hoffman JD, Helmer Q, Tillander A, Ullemar V, van Dongen J, Lu Y, Rüschemdorf F, Esparza-Gordillo J, Medway CW, Mountjoy E, Burrows K, Hummel O, Grosche S, Brumpton BM, Witte JS, Hottenga JJ, Willemsen G, Zheng J, Rodríguez E, Hotze M, Franke A, Revez JA, Beesley J, Matheson MC, Dharmage SC, Bain LM, Fritsche LG, Gabrielsen ME, Balliu B, 23 and Me Research Team, AAGC collaborators, BIOS consortium, LifeLines Cohort Study, Nielsen JB, Zhou W, Hveem K, Langhammer A, Holmen OL, Løset M, Abecasis GR, Willer CJ, Arnold A, Homuth G, Schmidt CO, Thompson PJ, Martin NG, Duffy DL, Novak N, Schulz H, Karrasch S, Gieger C, Strauch K, Melles RB, Hinds DA, Hübner N, Weidinger S, Magnusson PKE, Jansen R, Jorgenson E, Lee YA, Boomsma DI, Almqvist C, Karlsson R., Koppelman GH, Paternoster L. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017;49(12):1752–1757. DOI: 10.1038/ng.3985.

43. Boorgula MP, Taub MA, Rafaels N, Daya M, Campbell M, Chavan S, Shetty A, Cheadle C, Barkataki S, Fan J, David G, Beaty TH, Ruczinski I, Hanifin J, Schneider LC, Gallo RL, Paller AS, Beck LA, Leung DY, Mathias RA, Barnes KC. Replicated methylation changes associated with eczema herpeticum and allergic response. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):122. DOI: 10.1186/s13148-019-0714-1.

44. Yang Z, Zeng B, Wang C, Wang H, Huang P, Pan Y. MicroRNA-124 alleviates chronic skin inflammation in atopic eczema via suppressing innate immune responses in keratinocytes. *Cell Immunol.* 2017;319:53–60. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.08.003.

45. Yang CW, Hojer CD, Zhou M, Wu X, Wuster A, Lee WP, Yaspan BL, Chan AC. Regulation of T Cell receptor signaling by DENND1B in TH2 cells and allergic disease. *Cell.* 2016;164(1–2):141–155. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.052.

46. Li HM, Xiao YJ, Min ZS, Tan C. Identification and interaction analysis of key genes and microRNAs in atopic dermatitis by bioinformatic analysis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(3):257–264. DOI: 10.1111/ced.13691.

47. Malaisse J, Bourguignon V, De Vuyst E, Lambert de Rouvroit C, Nikkels AF, Flamion B, Poumay Y. Hyalu-

ronan metabolism in human keratinocytes and atopic dermatitis skin is driven by a balance of hyaluronan synthases 1 and 3. *J Invest Dermatol.* 2014;134(8):2174–2182. DOI: 10.1038/jid.2014.147.

48. Ding Y, Shao X, Li X, Zhai Y, Zhang Y, Wang S, Fang H. Identification of candidate genes in atopic dermatitis based on bioinformatic methods. *Int J Dermatol.* 2016;55(7):791–800. DOI: 10.1111/ijd.13291.

49. Dissanayake E, Inoue Y, Ochiai S, Eguchi A, Nakano T, Yamaide F, Hasegawa S, Kojima H, Suzuki H, Mori C, Kohno Y, Taniguchi M, Shimojo N. Hsa-mir-144-3p expression is increased in umbilical cord serum of infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):447–450.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.024.

50. Kumar D, Puan KJ, Andiappan AK, Lee B, Westerlaken GH, Haase D, Melchioni R, Li Z, Yusof N, Lum J, Koh G, Foo S, Yeong J, Alves AC, Pekkanen J, Sun LD, Irwanto A, Fairfax BP, Naranbhai V, Common JE, Tang M, Chuang CK, Jarvelin MR, Knight JC, Zhang X, Chew FT, Prabhakar S, Jianjun L, Wang Y, Zolezzi F, Poidinger M, Lane EB, Meyaard L, Röttschke O. A functional SNP associated with atopic dermatitis controls cell type-specific methylation of the VSTM1 gene locus. *Genome Med.* 2017;9(1):18. DOI: 10.1186/s13073-017-0404-6.

51. Carreras-Badosa G, Runnel T, Plaas M, Kärner J, Rückert B, Lättikivi F, Köks S, Akdis CA, Kingo K, Rebane A. MicroRNA-146a is linked to the production of IgE in mice but not in atopic dermatitis patients. *Allergy.* 2018;73(12):2400–2403. DOI: 10.1111/all.13579.

52. Quinn SR, O'Neill LA. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol.* 2011;23(7):421–425. DOI: 10.1093/intimm/dxr034.

53. Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. *Semin Cancer Biol.* 2008;18(2):131–140. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.01.005.

54. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Ta'eb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, Ocampo-Candiani J, Cox M, Langeraar J, Simon JC. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):226–232. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.02.031.

55. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):984–992. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x

56. Такийун Ч.Д. Психосемантика образа тела у подростков с диагнозом атопический дерматит. *Архивариус.* 2016;2(4):56–58. [Takyun ChD. Psychosemantics body image in adolescents diagnosed with atopic dermatitis. *Arkhivarius.* 2016;2(4):56–58. (In Russ.)]

57. Леушина Е.А. Эмоционально-ценностное отношение к себе у подростков с хроническими аллергическими заболеваниями. *Педиатр.* 2016;7(1):167–172. [Leushina EA. The emotionally-valuable attitude to themselves in adolescents with chronic allergic diseases. *Pediatr.* 2016;7(1):167–172. (In Russ.)] DOI: 10.17816/PED71167-172.

58. Уфимцева М.А., Николаева С.И., Сорокина К.Н., Захаров М.А., Кречетова А.Б. Синдром Джанотти–Крости. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(1):41–45. [Ufimtseva MA, Nikolaeva KI, Sorokina KN, Zakharov MA, Krechetova AB. Gianotti–Crosti syndrome. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019;14(1):41–45. (In Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-41-45.

59. Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):769–779. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.

60. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67(12):1475–1482. DOI: 10.1111/all.12049.
61. Мурашкин Н.Н., Намазова-Баранова Л.С., Опрятин Л.А., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Иванов Р.А., Фёдоров Д.В., Куколева Д.С. Биологическая терапия среднетяжёлых и тяжёлых форм атопического дерматита в детском возрасте. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(6):432–443. [Murashkin NN, Namazova-Baranova LS, Opryatin LA, Epishev RV, Materikin AI, Ambarchian ET, Ivanov RA, Fedorov DV, Kukoleva DS. Biologic therapy of moderate and severe forms of atopic dermatitis in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2020;19(6):432–443. (In Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v19i6.2145.
62. Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
63. Wollenberg A, Szepietowski J, Taieb A, Ring J. Corrigendum: Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1436. DOI: 10.1111/jdv.15719.
64. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergaard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729–747. DOI: 10.1111/jdv.13599.
65. Reda AM, Elgendi A, Ebraheem AI, Aldraihi MS, Qari MS, Abdulghani MMR, Luger T. A practical algorithm for topical treatment of atopic dermatitis in the Middle East emphasizing the importance of sensitive skin areas. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):366–373. DOI: 10.1080/09546634.2018.1524823.
66. Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, Olivero F, Votto M, Ciprandi G, Marseglia GL. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2020;22(3):295–310. DOI: 10.1007/s40272-020-00387-2.
67. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(7):522–529. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2000.00698.x.
68. Daltro SRT, Meira CS, Santos IP, Ribeiro Dos Santos R, Soares MBP. Mesenchymal stem cells and atopic dermatitis: A review. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:326. DOI: 10.3389/fcell.2020.00326.
69. Cho BS, Kim JO, Ha DH, Yi YW. Exosomes derived from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells alleviate atopic dermatitis. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):187. DOI: 10.1186/s13287-018-0939-5.

Сведения об авторах

Макеев Олег Германович, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

Антонова Светлана Борисовна, канд. мед. наук, доц., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; ant-sveta13@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>

Уфимцева Марина Анатольевна, докт. мед. наук, проф., зав. каф., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; mail-m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

Ефимова Мария Сергеевна, асс., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; msergeevna24@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6686>

Мыльникова Екатерина Сергеевна, асс., каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; e.s.mylnikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>

Коротков Артём Владимирович, канд. мед. наук, доц., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; akorotkov64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5114-6104>

Шуман Евгений Александрович, ст. препод., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1981-4330>

Сичкар Дарья Александровна, асс., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; sichkar2017@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-224X>

Десятова Мария Анатольевна, асс., каф. медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО Уральский ГМУ Минздрава России; mardesyatova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-5319>

Author details

Oleg G. Makeev, MD, D.Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6819-3185>

Svetlana B. Antonova, MD, Cand.Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Dermatovenereology and Life Safety, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; ant-sveta13@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5989-1333>

Marina A. Ufimtseva, MD, D.Sci. (Med.), Prof., Head, Depart. of Dermatovenereology and Life Safety, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; mail-m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4335-9334>

Maria S. Efimova, MD, Assistant, Depart. Dermatovenereology and Life Safety, Ural State Medical University,

Yekaterinburg, Russia; msergeevna24@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3295-6686>

Ekaterina S. Mylnikova, MD, Assistant, Depart. Dermatovenerology and Life Safety, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; e.s.mylnikova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8620-4044>

Evgenij A. Shuman, Senior Lecturer, Depart. Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian; larim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1981-4330>

Dar'ya A. Sichkar, Assistant, Depart. Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian; sichkar2017@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-224X>

Mariya A. Desyatova, Assistant, Depart. Medical Biology and Genetics, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian; mardesyatova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-5319>