УДК: 616.248-002-053.2:575.224.22

МУТАЦИИ В ГЕНЕ FLG У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Толибов Мансур Махмудович - ассистент
Нарзикулов Рустам Мардонович - к.м.н., доцент
Самаркандский государственный медицинский университет (Самарканд, Узбекистан)

Аннотация: *Атопический дерматит (АД) — одно из самых распространённых хронических воспалительных заболеваний кожи у детей, часто сочетающееся с респираторными аллергозами. Нарушение эпидермального барьера, связанное с мутациями гена FLG, в частности 2282del4, рассматривается как важный патогенетический механизм развития АД и его осложнений. Однако роль данной мутации в сочетании АД с хроническим обструктивным бронхитом изучена недостаточно.*

Обследованы 100 детей с АД в возрасте от 0 до 7 лет, из которых у 50 наблюдался обструктивный бронхит. Контрольную группу составили 12 здоровых детей. Молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций 2282del4 и R501X гена FLG проводилось методом ПЦР. Для анализа использовалась периферическая венозная кровь. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента.

Мутация 2282del4 обнаружена у 13 пациентов, из них двое — в гомозиготном состоянии. Частота мутации была достоверно выше в группе с АД по сравнению с контролем ($p<0,05$). В группе с АД, сочетающимся с обструктивным бронхитом, достоверной связи не выявлено ($p>0,05$). У носителей мутации, особенно в гомозиготном состоянии, отмечено более тяжёлое течение АД. Мутация также выявлена у нескольких здоровых лиц, что указывает на влияние дополнительных факторов.

Мутация 2282del4 гена FLG ассоциирована с повышенным риском развития атопического дерматита и утяжелением его течения. Её наличие у пациентов с обструктивным бронхитом может способствовать формированию респираторных аллергозов. Результаты подчеркивают необходимость раннего выявления мутации и персонализированного подхода к лечению детей с АД.

Ключевые слова: *дети, атопический дерматит, ген FLG, хронический обструктивный бронхит.*

MUTATIONS IN FLG GENE IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Tolibov Mansur Makhmudovich - assistant
Narzikulov Rustam Mardonovich - C.M.Sc., associate professor
Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Abstract: *Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases in children, often combined with respiratory allergies. Disruption of the epidermal barrier associated with FLG gene mutations, particularly 2282del4, is considered an important pathogenetic mechanism for the development of AD and its complications. However, the role of this mutation in the combination of AD with chronic obstructive bronchitis has not been sufficiently studied. We examined 100 children with AD aged 0 to 7 years, of whom 50 had obstructive bronchitis. The control group consisted of 12 healthy children. Molecular genetic study for the presence of mutations 2282del4 and R501X of the FLG gene was performed by PCR. Peripheral venous blood was used for analysis. Statistical processing of data was performed using Student's t-criterion.*

The 2282del4 mutation was detected in 13 patients, two of them in the homozygous state. The frequency of the mutation was significantly higher in the group with AD compared to controls ($p<0.05$). No significant association was found in the group with AD combined with obstructive bronchitis ($p>0.05$). A more severe course of AD was noted in mutation carriers, especially in the homozygous state. The mutation was also detected in several healthy individuals, indicating the influence of additional factors.

Mutation 2282del4 of the FLG gene is associated with an increased risk of atopic dermatitis development and its aggravation. Its presence in patients with obstructive bronchitis may contribute to the formation of respiratory allergies. The results emphasize the necessity of early detection of the mutation and personalized approach to treatment of children with AD.

Key words: *children, atopic dermatitis, FLG gene, chronic obstructive bronchitis.*

SURUNKALI OBSTRUKTIV BRONXIT FONIDA ATOPIK DERMATITLI BOLALARDA FLG GENIDAGI MUTATSIYALAR

Tolibov Mansur Mahmudovich - assistent
Narzikulov Rustam Mardonovich - t.f.n., dotsent
Samarqand davlat tibbiyot universiteti (Samarqand, O‘zbekiston)

Annotatsia: *Atopik dermatit (AD) bolalarda eng ko‘p uchraydigan surunkali yallig‘lanishli teri kasalliklaridan biri bo‘lib, ko‘pincha nafas olish allergiyalari bilan birga uchraydi. FLG gen mutatsiyalari, xususan 2282del4 bilan bog‘liq epidermal to‘siq buzilishining rivojlanishi AD va uning asoratlarining muhim patogenetik mexanizmi sifatida qaraladi. Biroq, ushbu mutatsiya roli surunkali obstruktiv bronxit muhitida ADli bemorlarda yaxshi o‘rganilmagan. ADga uchragan 100 nafar bola tekshirildi 0 yoshdan 7 yoshgacha, ulardan 50 nafari surunkali obstruktiv bronxit muhitida ADni boshdan kechirgan. Nazorat guruhi 12 sog‘lom boladan iborat. FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalari uchun molekulyar genetik tadqiqot PCR usuli bilan o‘tkazildi. Tahlil qilish uchun periferik venoz qon ishlatilgan. Statistik ma’lumotlarni qayta ishlash Styudentning t-mezonidan foydalangan holda amalga oshirildi. 2282del4 mutatsiyasi 13 bemorda topilgan, ulardan ikki nafari gomozigot holatida. Mutatsiyaning chastotasi guruhda sezilarli darajada yuqori edi. Atopik dermatit nazorat bilan taqqoslaganda ($p<0,05$). Surunkali obstruktiv bronxit muhitida bo‘lgan guruhda ishonchli aloqa aniqlanmagan ($p>0,05$). Mutatsiyani tashuvchilarda, ayniqsa gomozigot holatida, yanada ADning og‘ir kechishi qayd etilgan. Mutatsiya bir nechta sog‘lom odamlarda ham aniqlangan, bu qo‘shimcha omillarning ta’sirini ko‘rsatadi. FLG genining 2282del4 mutatsiyasi atopik dermatit rivojlanish xavfi va uning og‘irlashishi bilan bog‘liq. Surunkali obstruktiv bronxit bilan og‘rigan bemorlarda uning mavjudligi nafas olish a’zolarida allergik kasalliklarning shakllanishiga yordam beradi. Natijalar mutatsiyani erta aniqlash va bolalarni davolashda individuallashtirilgan yondashuv zarurligini ta’kidlaydi.*

Kalit so‘zlar: *bolalar, atopik dermatit, FLG geni, surunkali obstruktiv bronxit.*

Введение. Атопический дерматит (АД) — одно из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний кожи у детей, характеризующееся зудом, сухостью кожи, рецидивирующим течением и ассоциированными аллергическими состояниями [1,2]. Согласно эпидемиологическим данным, распространённость АД в разных странах достигает 15–20% среди детского населения [3]. Этиопатогенез заболевания многофакторен и включает генетические, иммунологические и внешнесредовые компоненты. Одним из ключевых факторов, определяющих развитие и тяжесть течения АД, является нарушение эпидермального барьера, что во многом связано с мутациями гена Filaggrin (FLG) [4]. Филаггрин играет важную роль в дифференцировке кератиноцитов, агрегации кератиновых филаментов и формировании натурального увлажняющего фактора кожи (NMF) [5]. Мутации в гене FLG приводят к снижению синтеза филаггрина, нарушению барьерной функции кожи и повышенной проницаемости для аллергенов, микробов и раздражителей [6]. Наиболее изученными и клинически значимыми мутациями являются R501X и 2282del4, обе вызывающие преждевременное прекращение трансляции и синтез нефункционального белка [7]. Исследования показали, что носительство мутаций FLG значительно увеличивает риск развития АД (в 3–4 раза) и связано с более тяжёлым течением заболевания [8]. Кроме того, была выявлена связь между мутациями FLG и развитием респираторных аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и аллергический ринит, особенно у пациентов с ранним дебютом АД, что подтверждает концепцию «Атопического марша» [9,10,11]. Среди респираторных осложнений у детей с АД также нередко наблюдается обструктивный бронхит, однако его связь с мутациями FLG, в частности 2282del4, изучена недостаточно. Раннее выявление таких генетических предикторов может иметь важное значение для прогноза и индивидуализации терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет с клинически подтверждённым диагнозом АД, установленным по критериям Hanifin J. M. (1980) [12]. Из них у 50 пациентов наблюдались эпизоды с хронического обструктивного бронхита (ХОБ). Контрольную группу составили 12 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих в анамнезе аллергических и кожных заболеваний.

Критериями включения являлись наличие диагноза АД, возраст от 0 до 7 лет, получение письменного информированного согласия от родителей или законных представителей. Критерии исключения включали наличие других генетических дерматозов, иммунодефицитных или аутоиммунных состояний, приём системных иммуномодуляторов за 4 недели до включения, а также отказ от участия в исследовании. Для выявления мутации 2282del4 в гене FLG проводился молекулярно-генетический анализ. В качестве биоматериала использовали периферическую венозную кровь, из которой выделяли ДНК методом с применением набора «DNA-sorb-B» (АмплиСенс, Россия). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводилась в термоциклере Bio-Rad T100 с использованием праймеров, специфич-

ных к участку мутации. Продукты амплификации анализировались методом электрофореза в 2% агарозном геле с визуализацией под ультрафиолетовым освещением. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ SPSS Statistics 25.0 и Microsoft Excel 2016. Для количественных данных использовался t-критерий Стьюдента, для качественных – χ^2-критерий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Этическое одобрение получено от локального этического комитета. Все участники (или их законные представители) подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение. АД является наиболее распространенными хроническими аллергическими заболеваниями, развитие которых обусловлено взаимодействием генетических и внешних факторов. Данное исследование посвящено исследованию мутаций R501X, 2282del4 гена FLG, который кодирует белок филаггрин — ключевой компонент кожного барьера. Дефекты этого белка приводят к нарушению барьерной функции эпидермиса, усиленной трансэпидермальной потере воды и повышенной чувствительности кожи к аллергенам, что делает FLG важным кандидатом на роль генетического маркера предрасположенности к АД. Мутации FLG (R501X, 2282del4) ассоциированы с повышенным риском развития АД, ранним началом заболевания и его тяжелым течением. Кроме того, недостаток филаггрина способствует нарушению эпителиального барьера в дыхательных путях, что может приводить к гиперреактивности бронхов, особенно у пациентов с АД. Данные исследования подтверждают концепцию "Атопического марша", согласно которой АД является предвестником бронхиальной астмы, а мутации FLG увеличивают риск формирования данного патологического каскада. Функциональный анализ мутаций FLG показал, что даже при наличии одной мутантной аллели снижается уровень продукции филаггрина, что приводит к повышенной трансэпидермальной потере воды и снижению барьерной функции кожи. Это, в свою очередь, создает условия для проникновения аллергенов и развития воспалительных реакций, способствующих хронизации АД и повышенной сенсибилизации организма к внешним раздражителям. Выявленные мутации и их распределение.

В нашем исследовании приняли участие 100 человек, распределенных на три группы:

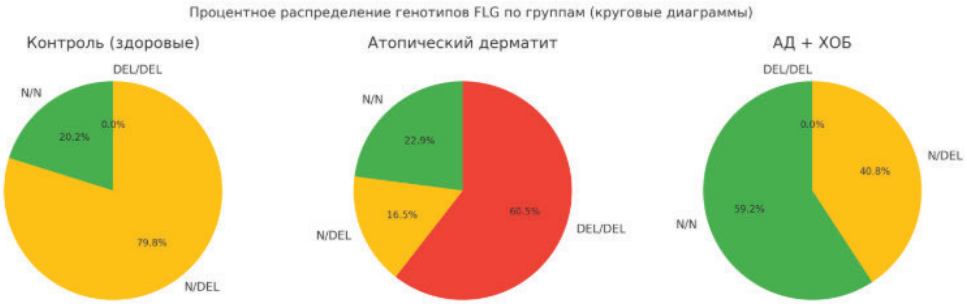
1.Атопический дерматит (АД) - 38 человек.

2.Атопический дерматит на фоне хронического обструктивного бронхита (АД+ХОБ) - 50 человек.

3.Контрольная группа (здоровые) - 12 человек.

Генетический анализ проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Молеклярно - генетические исследования проводились с целью выявления мутаций 2282del4 и R501X гена FLG в исследуемых образцах. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10.0. В ходе проведенного исследования мутация R501X гена FLG не была обнаружена ни в одной из трех исследуемых групп, включая пациентов с атопическим дерматитом, пациентов с атопическим дерматитом на фоне ХОБ, а также здоровых лиц контрольной группы. Отсутствие данной мутации в выборке может указывать на популяционные особенности распространенности генетических вариантов гена FLG и свидетельствовать о возможных этнических различиях в предрасположенности к АД. Кроме того, это может означать, что мутация R501X играет менее значимую роль в развитии заболевания в данной выборке по сравнению с мутацией 2282del4. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований, включающих более широкие когорты пациентов, а также анализ других мутаций гена FLG, которые могут быть ассоциированы с нарушением барьерной функции кожи и предрасположенностью к АД. Мутация 2282del4 была выявлена у 13 пациентов из 100 исследуемых. Среди пациентов из группы с АД и группы с АД на фоне ХОБ носителями мутации 2282del4 являлись 7 пациентов и у 2-х больных мутация была обнаружена в гомозиготном состоянии. Также были обнаружены носители мутации 2282del4 гена FLG среди здоровых пациентов (см.табл).

Частота встречаемости мутации 2282del4 гена FLG в исследуемой группе



Пациенты с проявленными симптомами АД демонстрировали более тяжелое течение заболевания с выраженной ксерозностью кожи, частыми обострениями и осложнениями, такими как бактериальная инфекция кожи. Гомозиготные носители имели наиболее тяжелую клиническую картину, что подтверждает влияние данной мутации на барьерную функцию кожи. В группе, где был проявлен АД на фоне ХОБ мутация 2282del4 была обнаружена у 4 пациентов в гетерозиготном состоянии. У этих пациентов наблюдалось сочетание выраженной кожной симптоматики с рецидивирующими эпизодами бронхиальной обструкции, что свидетельствует о потенциальной роли данной мутации в патогенезе аллергических заболеваний дыхательных путей. У 4 здоровых испытуемых также была выявлена мутация 2282del4, однако они не имели клинических проявлений АД или других аллергических заболеваний. Это может указывать на необходимость наличия дополнительных факторов (например, воздействие окружающей среды) для реализации патологического эффекта мутации.

Также следует отметить, что мутация 2282del4 была выявлена у пациентов с АД (как с ХОБ, так и без него), а также у нескольких здоровых лиц. Это может указывать на связь данной мутации с АД, а также на сложную природу связи данной мутации с заболеванием и необходимость учитывать дополнительные факторы (например, эпигенетические механизмы, влияние окружающей среды). В данном исследовании использовалась двухсторонняя точная проверка критерия Фишера, позволяющая оценить, связана ли мутация 2282del4 гена FLG с развитием АД и АД на фоне ХОБ.

Результаты анализа показали следующие статистически значимые различия. Частота мутации 2282del4 у пациентов в группе с АД была значительно выше, чем в контрольной группе ($p<0.05$). Частота носительства мутации среди пациентов с АД на фоне ХОБ была такая же, как и в контрольной группе, соответственно статистическая значимость достигнута не была ($p>0.05$). Наличие гомозиготной формы мутации среди пациентов с АД подтверждает возможное участие FLG в патогенезе заболевания. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что мутация 2282del4 гена FLG может играть роль в развитии АД. Выявление мутации как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии среди пациентов подтверждает ранее опубликованные исследования, связывающие дефекты FLG с нарушением барьерной функции кожи.

Однако присутствие носителей мутации среди здоровых участников указывает на возможность участия дополнительных генетических и внешних факторов в развитии заболевания. Как показывают исследования, пациенты с АД, несущие мутацию 2282del4, демонстрируют более раннее начало заболевания, тяжелое течение и повышенный риск развития сопутствующих аллергических заболеваний. Гомозиготные носители мутации характеризуются наиболее выраженным нарушением барьерной функции кожи, что требует более интенсивного ухода и раннего применения барьерных средств и противовоспалительной терапии. В группе с АД на фоне ХОБ прогноз менее благоприятен, так как присутствие мутации 2282del4 ассоциировано с повышенной чувствительностью дыхательных путей к аллергенам, что увеличивает риск развития бронхиальной астмы. Результаты исследования подтверждают, что мутация 2282del4 гена FLG является значимым фактором риска развития АД и его сочетания с ХОБ, особенно при наличии семейной предрасположенности к аллергическим заболеваниям. В то же время наличие мутации у здоровых людей указывает на возможное влияние дополнительных факторов, таких как модификаторы экспрессии FLG, эпигенетические механизмы и факторы окружающей среды. Можно отметить, что носители мутации 2282del4 требуют индивидуального подхода к лечению, включающего постоянный мониторинг кожного состояния, профилактику инфекций и своевременное лечение аллергических проявлений.

Результаты проведенных исследований подтверждают, что мутация 2282del4 связана с более тяжелым течением АД. Пациенты с гомозиготной мутацией 2282del4 демонстрировали выраженные кожные проявления, включая: сухость кожи и усиленную трансэпидермальную потерю влаги; повышенную чувствительность к аллергенам; частые обострения заболевания; увеличенную вероятность развития вторичных инфекций кожи. Гетерозиготные носители мутации 2282del4 имели менее выраженные кожные проявления, но всё же демонстрировали предрасположенность к атопическим реакциям. Среди пациентов с АД на фоне ХОБ наличие мутации 2282del4 также коррелировало с более выраженным бронхиальной обструкцией и частыми эпизодами обострения бронхита, что подтверждает роль кожного барьера в развитии респираторной аллергии. Данные исследования показывают, что дети, предрасположенные к развитию АД, рождаются без видимых клинических проявлений заболевания. Однако при наличии мутаций в гене FLG, особенно 2282del4, у таких детей может отмечаться повышенная склонность к сухости кожи и снижению защитного барьера эпидермиса. Гомозиготные носители мутации 2282del4 имеют более высокий риск развития АД в раннем возрасте, а также его тяжелых форм. У гетерозиготных носителей вероятность манифестации заболевания ниже, однако они также подвержены сенсибилизации к бытовым и эпи-

дермальным аллергенам. Также отмечено, что носительство мутации FLG в гомозиготном состоянии в большинстве случаев приводит к более тяжелым формам АД, характеризующимся ранним началом, хроническим течением и высокой вероятностью трансформации в бронхиальную астму. Одним из наиболее значимых механизмов, связанных с наследованием мутаций FLG, является компаунд-гетерозиготность. Компаунд-гетерозиготность предполагает наличие двух различных мутаций в одном гене на парных хромосомах, что может приводить к более выраженному фенотипу заболевания. В различных популяционных исследованиях было показано, что носительство компаунд-гетерозиготных мутаций в гене FLG может приводить к тяжелому течению АД, повышенной сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам, а также к развитию сопутствующих аллергических заболеваний, включая астму и аллергический ринит.

Также это может увеличивать риск раннего дебюта заболевания и повышать уровень иммуноглобулина E (IgE), что способствует усилению аллергической реакции. Однако в нашей выборке отсутствие компаунд-гетерозиготности не позволяет сделать окончательные выводы о ее влиянии на клиническое течение АД. Тем не менее, учитывая имеющиеся данные литературы, дальнейшие исследования в этом направлении представляются целесообразными. Изучение гена FLG и его мутаций представляет значительный интерес для клинической практики, так как выявление носителей этих генетических вариантов может способствовать ранней диагностике, прогнозированию течения АД, а также разработке персонализированных терапевтических стратегий.

Вывод. Таким образом, статистика по Самаркандской области показала, что особенно часто АД болеют дети 0-7 лет. Полученные данные указывают на потенциальную связь гомозиготного переноса аллеля DEL (генотип DEL/DEL) с развитием атопического дерматита. Отсутствие данного генотипа в контрольной группе и группе детей с комбинированной патологией ХОБ с АД, свидетельствует о возможной специфичности данного генетического признака для изолированного течения атопии. Для выяснения патогенетической роли этого варианта необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования.

Литература.

1.Бутенко А.В., Ларина А.В., Сергеев Ю.В. Генетические факторы атопического дерматита у детей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2018;21(2):52-58.

2.Иванов И.И., Петрова Н.В. Генетические аспекты атопического дерматита. // Журнал дерматологии. 2022. – Т. 34. – С. 45-58.

3.Короткий Н.Г., Золотарева И.П. Роль барьерной функции кожи в развитии атопического дерматита // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 215–220.

4.Ласковая Е.А., Фролова О.В. Генетические аспекты атопического дерматита // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – №6. – С. 25–30.

5.Левина Е.Н., Мартыненко А.В. Иммунопрофилактика у детей с атопическим дерматитом // Педиатрия. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 37–44.

6.Марков А.В., Соловьева Н.И., Баранов В.С. Перспективы генетического тестирования в дерматологии. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020;10(4):23–30.

7.Петров С.Н., Васильева О.Л. Генетические маркеры атопических заболеваний. // Медицинская генетика. 2021. – Т. 29. – С. 58-71.

8.Сидоров А.П., Козлова Т.М. Полиморфизм FLG и кожные заболевания. // Российский медицинский журнал. 2019. – Т. 47. – С. 23-36.

9.Brown S.J., McLean W.H.I. Eczema genetics: current state of knowledge and future goals. Journal of Investigative Dermatology. 2009;129(3):543-552.

10.Brown S.J., McLean W.H.I. One remarkable molecule: Filaggrin // J Invest Dermatol. – 2012. – № 132(3). – С. 751-762.

11.Cabanillas B., Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. // Curr Opin Immunol. 2016; 42: 1-8.

12. Hanifin J. M. Diagnostic features of atopic dermatitis //Acta dermatovener. – 1980. – Т. 92. – С. 44-47.