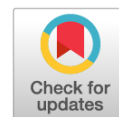


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv677350>

EDN: JQMJHK

Научный обзор



# Филаггрин: ключ к пониманию и лечению атопического дерматита

Е.С. Снарская, Д. Дадунц, А.В. Братковская

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — хроническое воспалительное, генетически детерминированное заболевание кожи с высокой распространённостью, значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Нарушение кожного барьера при атопическом дерматите тесно связано с дефицитом филаггрина — ключевого структурного белка эпидермиса. Мутации гена *FLG*, приводящие к потере функции белка, являются важнейшим генетическим фактором риска атопического дерматита, существенно утяжеляющим его течение и прогноз.

В настоящее время ведутся активные исследования, направленные на разработку эффективных методов восстановления дефицита филаггрина, что представляет собой перспективное направление терапии атопического дерматита. В статье проведён систематический анализ литературы с целью поиска современных подходов к восстановлению кожного барьера при атопическом дерматите путём воздействия на филаггрин и его метаболизм (поиск источников литературы осуществлялся в базах данных PubMed, Google Scholar, ClinicalTrials.Gov). Выделены перспективные стратегии воздействия на филаггрин: прямая заместительная терапия с использованием рекомбинантных форм филаггрина, применение метаболитов (L-гистидин, цис-уроконовая кислота), растительных экстрактов, механических методов стимуляции. Представленные подходы демонстрируют способность улучшать барьерные функции кожи и ослаблять воспалительные процессы, однако нуждаются в подтверждении клинической эффективности и уточнении механизмов действия.

Современные стратегии коррекции дефицита филаггрина обладают высоким потенциалом для терапии атопического дерматита, но требуют дальнейших исследований, в том числе на молекулярном и клиническом уровнях, с целью внедрения в клиническую практику.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; филаггрин; кожный барьер; рекомбинантный филаггрин; натуральный увлажняющий фактор; мутации *FLG*; модуляторы синтеза филаггрина.

## Как цитировать:

Снарская Е.С., Дадунц Д., Братковская А.В. Филаггрин: ключ к пониманию и лечению атопического дерматита // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025. Т. 28, № 4. С. 460–469. DOI: 10.17816/dv677350 EDN: JQMJHK

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv677350>

EDN: JQMJHK

Review

# Filaggrin: A Key to Understanding and Treating Atopic Dermatitis

Elena S. Snarskaya, Diana Daduns, Anna V. Bratkovskaya

The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory genetically determined skin disease characterized by high prevalence and a significant negative impact on patients' quality of life. Impairment of the skin barrier in atopic dermatitis is closely associated with filaggrin deficiency—a key structural protein of the epidermis. Loss-of-function mutations in the FLG gene are a major genetic risk factor for atopic dermatitis, significantly worsening its course and prognosis.

Currently, active research is underway to develop effective methods for restoring filaggrin deficiency, which represents a promising approach in the therapy of atopic dermatitis. This article provides a systematic scientific data analysis in the PubMed, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov databases to identify modern approaches to restoring the skin barrier in atopic dermatitis by targeting filaggrin and its metabolism. The following promising strategies for targeting filaggrin have been identified: direct replacement therapy with recombinant forms of filaggrin, the use of metabolites (L-histidine, cis-urocanic acid), plant extracts, and mechanical stimulation methods. These approaches demonstrate the potential to improve skin barrier function and reduce inflammation; however, further studies are needed to confirm their clinical efficacy and clarify mechanisms of action.

Modern strategies for correcting filaggrin deficiency hold significant therapeutic potential for atopic dermatitis but require further research, including at the molecular and clinical levels, to enable their integration into clinical practice.

**Keywords:** atopic dermatitis; filaggrin; skin barrier; recombinant filaggrin; natural moisturizing factor; FLG mutations; filaggrin synthesis modulators.

## To cite this article:

Snarskaya ES, Daduns D, Bratkovskaya AV. Filaggrin: A Key to Understanding and Treating Atopic Dermatitis. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2025;28(4):460–469. DOI: 10.17816/dv677350 EDN: JQMJHK

Submitted: 20.03.2025

Accepted: 02.06.2025

Published online: 22.09.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит представляет собой мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся интенсивным зудом, хроническим рецидивирующим течением, а также возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1].

Высокая распространённость атопического дерматита (до 20% среди детей и до 10% среди взрослых) усугубляется его существенным влиянием на качество жизни, что проявляется ухудшением повседневной активности, ограничениями в учёбе и профессиональной деятельности, проблемами в семейной и социальной сферах, а также негативными последствиями для психического здоровья [2]. По показателю DALYs (disability-adjusted life years — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), атопический дерматит занимает 15-е место в мире среди несмертельных заболеваний и лидирует среди кожных патологий [2, 3].

Многофакторность патогенеза атопического дерматита включает генетическую предрасположенность, дисрегуляцию иммунной системы, нарушения кожного барьера, а также влияние факторов окружающей среды [3].

Особое значение в развитии атопического дерматита имеют мутации в гене *FLG*, кодирующем ключевой структурный белок эпидермиса филаггрин [4]. Полная мутация гена *FLG*, приводящая к отсутствию выработки филаггрина, повышает риск возникновения заболевания в 150 раз, формируя более раннее начало атопического дерматита, персистенцию симптомов во взрослом возрасте, повышенную тяжесть обострений, а также ассоциацию с пищевой аллергией, аллергической сенсibilизацией, резистентной к терапии астмой, колонизацией *Staphylococcus aureus* и гиперлинеарностью ладоней [4].

По данным отчёта за 2020 год, более 75% врачей выражают неудовлетворённость существующими методами терапии атопического дерматита, тогда как подавляющее большинство пациентов (75,8%) с умеренными и тяжёлыми формами заболевания отмечают зуд в качестве наиболее тягостного симптома, требующего эффективного решения [5, 6]. На фоне значимой роли филаггрина в патогенезе атопического дерматита перспективным направлением современных исследований становятся стратегии, направленные на восполнение его дефицита и укрепление кожного барьера [7].

## ПРЯМАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФИЛАГГРИНА

Современные терапевтические стратегии, направленные на коррекцию дефектов филаггрина (FLG) — ключевого белка кожного барьера, включают разработку рекомбинантных форм FLG, их конъюгатов

с клеточно-проникающими пептидами, а также модуляцию родственных белков, таких как филаггрин-2 (filaggrin-2, FLG2) [7]. Эти подходы демонстрируют многофункциональную активность, сочетая восстановление барьерной функции и подавление воспаления. Однако существует ряд ограничений, таких как иммуногенность, когда чужеродные эпитопы, возникающие при бактериальной экспрессии, могут провоцировать иммунный ответ; биодоступность, при которой высокая молекулярная масса и гидрофобность затрудняют трансэпидермальную доставку без носителей (липосомы, наночастицы); протеолиз, когда быстрая деградация в условиях повышенной иммунной активности кожи требует стабилизации конструкции [6, 7].

Рекомбинантный филаггрин представляет собой биоинженерный аналог природного белка, разработанный для этиотропной терапии заболеваний, ассоциированных с дисфункцией кожного барьера, таких как атопический дерматит и ихтиоз [8]. Его клиническая эффективность зависит от оптимизации методов доставки и минимизации побочных иммунных реакций.

## Рекомбинантный филаггрин: двойное действие при атопическом дерматите

Рекомбинантные формы филаггрина представляют собой перспективное направление в терапии кожных заболеваний, связанных с нарушением барьерной функции и воспалительными процессами. Одним из таких подходов является применение рекомбинантного человеческого филаггрина (recombinant human filaggrin, rhFLA-10), синтезированного с использованием бактериальных экспрессионных систем. В доклинических исследованиях rhFLA-10 проявил терапевтический потенциал. *In vitro* на линии кератиноцитов HaCaT (спонтанно-иммортизированные неопухольевые кератиноциты человека) в концентрации 5–20 мкг/мл rhFLA-10 ингибировали дегрануляцию тучных клеток P815 ( $p < 0,05$ ) без цитотоксичности, снижая высвобождение гистамина на 55% ( $p < 0,01$ ) [8]. Иммунофлюоресцентный анализ подтвердил эффективное поглощение клетками rhFLA-10, что коррелировало с усилением экспрессии белков плотных соединений, таких как окклюдин и клаудин-4. В модели атопического дерматита у мышей локальное применение rhFLA-10 (2 мг/мл) снижало трансэпидермальную потерю воды на 40% ( $p < 0,001$ ) и подавляло продукцию провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (interleukin-6, IL-6), фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) через ингибирование ядерного фактора каппа-B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) [8].

## Конъюгированный mFLG+RMR: точная доставка в зернистый слой

Другим инновационным подходом является конъюгация мономера филаггрина (filaggrin monomer, mFLG)

с клеточно-проникающим пептидом RMR для точной доставки в зернистый слой эпидермиса [9]. Данный комплекс демонстрировал дозозависимое проникновение в кератиноциты и реконструированный человеческий эпидермис (reconstructed human epidermis, RHE), обеспечивая накопление в зернистом слое — критической зоне для превращения филаггрина в натуральный увлажняющий фактор (natural moisturizing factor; NMF). В модели мышей flaky tail (ft/ft) с дефицитом филаггрина топическое применение mFLG+RMR способствовало восстановлению барьерной функции за счёт синтеза пептидов, структурно аналогичных нативным (вестерн-блоттинг, MALDI-TOF) [9]. Гистологический анализ выявил регенерацию рогового слоя и снижение воспалительной инфильтрации ( $p < 0,01$ ). Преимуществом данного подхода является целевая доставка филаггрина без необходимости генетических модификаций, что минимизирует риски неспецифического воздействия [9].

### Рекомбинантный филаггрин-2: защита от UVB-индуцированного повреждения

Рекомбинантный филаггрин-2 (recombinant filaggrin-2, rFLG2) — структурный аналог филаггрина — был изучен в контексте защиты кожи от повреждения, индуцированного средневолновым ультрафиолетовым излучением (ultraviolet B, UVB), и окислительного стресса [10]. *In vitro* на UVB-облучённых кератиноцитах HaCaT рекомбинантный филаггрин-2 (10 мкг/мл) восстанавливал барьерную целостность [транsepителиальное электрическое сопротивление — transepithelial electrical resistance (TEER)  $\times 1,8$ ;  $p < 0,05$ ] и подавлял активность металлопротеиназ 3 и 9 (metalloproteinase, MMP) на 50% ( $p < 0,01$ ). *In vivo* интрадермальное введение rFLG2 снижало уровень гидроксипролина в сыворотке на 30% ( $p < 0,05$ ) и предотвращало деградацию коллагена за счёт подавления активации NF- $\kappa$ B и IL-6. Было установлено, что механизм защиты rFLG2 связан с активацией Nrf2 сигнального пути (транскрипционный фактор 2 семейства NFE),

что подтверждается повышением уровня супероксиддисмутазы на 25% ( $p < 0,05$ ) [10].

Сравнительный анализ стратегий доставки рекомбинантного филаггрина демонстрирует различия в механизмах действия (табл. 1). Так, rhFLA-10 нацелен на подавление воспаления и укрепление кожного барьера через ингибирование NF- $\kappa$ B. Комплекс mFLG+RMR действует преимущественно за счёт процесса превращения филаггрина в NMF, а rFLG2 направлен на защиту кожи от окислительного стресса через активацию Nrf2, при этом каждая стратегия имеет свои ограничения: потенциальную иммуногенность rhFLA-10, видовую специфичность mFLG+RMR и необходимость инвазивного введения rFLG2.

Клинические перспективы данных подходов связаны с оптимизацией доставки и повышением безопасности. Для mFLG+RMR важным направлением является адаптация человеческого филаггрина для устранения видовых различий в структуре повторов. Для rFLG2 необходима разработка топических форм (например, на основе наноэмульсий или липосом) в качестве альтернативы инъекционному введению. Безопасность рекомбинантных филаггринов также требует дополнительных исследований, включая оценку хронической токсичности rhFLA-10 и потенциального влияния mFLG+RMR на экспрессию эндогенного филаггрина. Дополнительным направлением развития является синергия с существующими формами лечения: комбинированное применение rhFLA-10 с ингибиторами янус-киназ (Janus kinase, JAK) может усилить противовоспалительный эффект, а rFLG2 в сочетании с антиоксидантами, такими как витамин E, — повысить защиту кожи от фотостарения.

Рекомбинантные формы филаггрина и их производные (rhFLA-10, mFLG+RMR, rFLG2) представляют собой многоцелевые терапевтические платформы, направленные на различные аспекты патогенеза нарушений кожного барьера. В то время как rhFLA-10 и mFLG+RMR ориентированы на восстановление барьерной функции

**Таблица 1.** Сравнительный анализ рекомбинантного филаггрина

**Table 1.** Comparative analysis of recombinant filaggrin

Параметр	rhFLA-10	mFLG+RMR	rFLG2
Мишень	Воспаление + барьер	Барьерная функция	Окислительный стресс
Доставка	Топическая	Топическая	Инъекционная
Ключевой механизм	Ингибирование NF- $\kappa$ B	Процесс превращения в NMF	Активация Nrf2
Ограничения	Иммуногенность	Видовая специфичность	Необходимость инвазивного введения

*Примечание.* rhFLA-10 — рекомбинантный человеческий филаггрин, синтезированный с использованием бактериальных экспрессионных систем; mFLG+RMR — конъюгация мономера филаггрина с клеточно-проникающим пептидом RMR; rFLG2 — рекомбинантный филаггрин-2; NF- $\kappa$ B — ядерный фактор каппа-B; NMF — натуральный увлажняющий фактор; Nrf2 — транскрипционный фактор 2 семейства NFE.

*Note.* rhFLA-10, recombinant human filaggrin; mFLG+RMR, conjugation of filaggrin monomer with cell-penetrating peptide RMR; rFLG2, recombinant filaggrin-2; NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; NMF, natural moisturizing factor; Nrf2, transcription factor 2 of the NFE family.

и подавление воспаления, гFLG2 играет важную роль в антиоксидантной защите и профилактике фотостарения. Будущие исследования должны быть направлены на совершенствование систем доставки, устранение видовых ограничений и интеграцию данных подходов в персонализированные схемы лечения пациентов с мутациями филаггрина.

## НЕПРЯМАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФИЛАГГРИНА (ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ)

Филаггрин в процессе созревания эпидермиса подвергается дезаминированию [процесс отщепления аминогруппы (NH<sub>2</sub>) от молекулы органического соединения] и деградации, приводя к высвобождению аминокислот и их метаболитов, таких как урокановая (urocanic acid, UCA) и пирролидинкарбоновая (pyrrolidine-carboxylic acid, PCA) кислоты [11]. Эти соединения наряду с другими

гидрофильными компонентами, включая мочевины и молочную кислоту, формируют NMF, который играет ключевую роль в поддержании гомеостаза рогового слоя кожи. Исследования показывают, что уровень PCA, UCA и гистидина в роговом слое зависит как от генетического варианта филаггрина, так и от степени выраженности atopического дерматита. В связи с этим применение метаболитов филаггрина в виде местных средств рассматривается как перспективное направление для разработки новых терапевтических подходов [12].

На сегодняшний день проведён ряд исследований с применением цис-урокановой кислоты (cis-UCA) для восстановления кожного барьера (табл. 2) [13]. Цис-урокановая кислота является компонентом NMF и участвует в регуляции pH рогового слоя, модуляции иммунного ответа и нейтрализации активных форм кислорода. Было проведено три рандомизированных клинических исследования, направленных на оценку фармакокинетики, безопасности и эффективности 5% эмульсии cis-UCA при местном применении.

**Таблица 2.** Исследования о применении цис-урокановой кислоты

**Table 2.** Research on the use of cis-urocanic acid

Исследование	Фармакокинетика	Переносимость	Эффективность	Пациенты
Оценка фармакокинетики, безопасности и переносимости cis-UCA у здоровых добровольцев (2007-006705-24)	Уровни cis-UCA в плазме и моче оставались ниже порога детекции, что указывает на минимальную системную абсорбцию	Крем с cis-UCA хорошо переносим, визуальные оценки кожных реакций (VSS) не выявили значительных отличий от контроля	cis-UCA значительно снижала ТЭПВ после индуцированного раздражения кожи ( $p=0,0056$ ), что свидетельствует о потенциальном эффекте на восстановление кожного барьера	16 здоровых взрослых мужчин
Оценка безопасности и фармакокинетики при многократном применении cis-UCA (2008-004428-22)	cis-UCA не обнаруживалась в плазме и моче, за исключением двух случаев с низким содержанием в моче, что подтверждает незначительную системную абсорбцию	Исследуемый препарат не вызывал серьёзных нежелательных явлений. Незначительные побочные эффекты (эритема, папулы) встречались с одинаковой частотой в группах cis-UCA и контроля, при этом статистически значимых различий не выявлено	cis-UCA хорошо переносится при многократном применении, что открывает перспективы для её дальнейшего исследования в терапии кожных заболеваний	16 здоровых взрослых мужчин и женщин
Оценка эффективности cis-UCA у пациентов с atopическим дерматитом (2008-005075-10)	В большинстве случаев cis-UCA не обнаруживалась в плазме и моче, подтверждая низкую системную абсорбцию	Препарат хорошо переносился, серьёзных нежелательных явлений не зафиксировано. Лёгкий зуд и жжение отмечались у одного пациента, но не потребовали отмены лечения	cis-UCA значительно снижала ТЭПВ по сравнению с контрольным средством ( $p=0,024$ ). В группе с исходно высокой эритемой cis-UCA значительно уменьшала эритему и ТЭПВ ( $p < 0,01$ ), тогда как в группе с низкой эритемой значимых эффектов не наблюдалось. Индексы тяжести atopического дерматита (EASI, PGA) улучшились в обеих группах, но различия между cis-UCA и контролем не были статистически значимыми	12 пациентов с atopическим дерматитом лёгкой и средней степени тяжести

*Примечание.* ТЭПВ — трансэпидермальная потеря воды; cis-UCA — цис-урокановая кислота; EASI — оценка степени тяжести atopического дерматита на основании распространённости и тяжести кожных поражений; PGA — глобальный индекс тяжести течения псориаза.

*Note.* TEPV, transepidermal water loss; cis-UCA, cis-urocanic acid; EASI, Eczema Area and Severity Index; PGA, Global Psoriasis Assessment.

## Фармакокинетика, безопасность и эффективность цис-урокановой кислоты в поддержании кожного барьера

Одна из целей проведённых исследований заключалась в определении системной абсорбции cis-UCA после нанесения на кожу [13]. Анализ плазмы и мочи показал, что концентрации cis-UCA оставались ниже порога определения даже при двукратном ежедневном применении в течение 28 дней у пациентов с атопическим дерматитом, что свидетельствует о низкой системной абсорбции и быстром почечном выведении препарата в неизменённом виде, а также минимизации риска системных побочных эффектов.

### Безопасность и переносимость

Переносимость cis-UCA была высокой во всех исследованиях [13]. Крем не вызывал серьёзных побочных эффектов, а зарегистрированные нежелательные реакции (эритема, лёгкий зуд) не отличались от таковых в контрольной группе и не требовали отмены терапии. Эти результаты соответствуют данным предыдущих исследований, проведённых с участием 80 пациентов, в которых cis-UCA проявила выраженный противовоспалительный эффект без системных или местных побочных реакций [13].

### Эффективность и влияние на кожный барьер

Два исследования оценивали предварительную эффективность cis-UCA в поддержании барьерной функции кожи [13].

В исследовании 1 (раздражённая кожа) cis-UCA значительно снижала трансэпидермальную потерю воды ( $p=0,0056$ ) после индуцированного раздражения кожи, что подтверждает её эффект в восстановлении кожного барьера. Уменьшение выраженности эритемы наблюдалось только в первый час после нанесения cis-UCA ( $p=0,046$ ).

В исследовании 3 (кожа с атопическим дерматитом) cis-UCA значимо снижала трансэпидермальную потерю влаги по сравнению с контрольной группой уже на 10-й день терапии ( $p=0,024$ ), а к 28-му дню эффект усиливался ( $p=0,008$ ). Наблюдалось также значительное уменьшение эритемы ( $p=0,012$ ), особенно у пациентов с выраженным воспалением кожи, однако различия по индексам тяжести экземы (EASI, PGA) между группами cis-UCA и контроля не достигли статистической значимости, что может объясняться небольшим размером исследуемых участков кожи и короткой продолжительностью лечения.

### Механизмы действия cis-UCA

Снижение трансэпидермальной потери влаги и выраженности эритемы после применения cis-UCA указывает на её способность укреплять кожный барьер и ослаблять воспалительные процессы. Исследования на животных моделях показывают, что cis-UCA ингибирует продукцию активных форм кислорода и воспалительных цитокинов (например, IL-6, TNF- $\alpha$ ) за счёт протодинамического

механизма (концепция противоопухолевой терапии), связанного с изменением внутриклеточного pH. В условиях кислого pH эпидермиса cis-UCA подавляет активность нейтрофилов и кератиноцитов, уменьшая повреждение тканей и воспалительный ответ [13].

Результаты трёх клинических исследований подтверждают, что 5% крем с cis-UCA безопасен и хорошо переносится при краткосрочном и длительном применении. Значительное снижение трансэпидермальной потери воды и выраженности эритемы указывает на потенциальную эффективность cis-UCA в укреплении кожного барьера, что особенно важно при воспалительных заболеваниях кожи, таких как атопический дерматит.

Несмотря на положительные результаты, исследования имели ограниченное количество участников, в связи с чем требуется дальнейшее их подтверждение на более широкой выборке, что позволит уточнить терапевтический потенциал и возможности клинического применения cis-UCA.

## ГИСТИДИН — КОМПОНЕНТ NMF В КОРРЕКЦИИ КОЖНОГО БАРЬЕРА

L-гистидин — незаменимая аминокислота, которая образуется при расщеплении филаггрина, являясь одним из компонентов NMF [11]. Интерес к применению L-гистидина при атопическом дерматите вызван следующими наблюдениями:

- 1) в экспериментах на грызунах было показано, что внутрикожное или внутрибрюшинное введение  $^3\text{H}$ -гистидина способствует его быстрой интеграции в профилаггин в кератогиалиновых гранулах зернистого слоя. Спустя 1–7 дней отмечалось увеличение свободных аминокислот, входящих в NMF [14];
- 2) дефицит L-гистидина в рационе может привести к усугублению симптомов атопического дерматита как у взрослых, так и у детей [14];
- 3) уменьшение концентрации свободных аминокислот в роговом слое коррелирует со степенью тяжести атопического дерматита [14].

S.P. Тап и соавт. [14] в своём исследовании оценивали эффект перорального приёма L-гистидина. Пациенты ( $n=24$ ) были разделены на две группы: группа А ( $n=10$ ; средний возраст 25,9 года) получала L-гистидин в дозе 4 г ежедневно, группа В ( $n=7$ ; средний возраст 27,6 года) — плацебо. Через 8 недель пациенты группы А стали получать плацебо, а пациенты группы В — по 4 г L-гистидина. Оценка результатов проводилась через 4 и 8 недель с помощью индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis — индекс для оценки степени тяжести атопического дерматита) и опросника POEM (Patient-Oriented Eczema Measure — пациент-ориентированная оценка экземы). За 4 недели лечения активность атопического дерматита снизилась на ~40% (на 34% по SCORAD и на 39% по POEM;  $p < 0,003$ ), а положительный эффект, наблюдавшийся у пациентов группы А, сохранялся

в течение нескольких недель после перехода от приёма L-гистидина к плацебо, что свидетельствует о длительном эффекте лечения L-гистидином. Исследования *in vitro* показали, что L-гистидин значительно повышает продукцию филаггрина и восстанавливает барьерную функцию кожи ( $p < 0,01$ ) [14].

В 2018 году в Великобритании был проведён опрос 98 пациентов, которые использовали пищевую добавку с суточной дозой L-гистидина 4 г [15]. Помимо хорошей переносимости добавки без сообщений о нежелательных реакциях, респонденты отметили, что сократили использование местных глюкокортикоидов на 33% с момента начала приёма L-гистидина.

Проводилось также исследование с участием группы детей младшего детского возраста ( $n=49$ ; возраст от 1 года до 7 лет; средний — 3,4 года) с лёгкой и умеренной степенью тяжести атопического дерматита. Пациенты были разделены на исследуемую группу ( $n=25$ ) и группу контроля ( $n=24$ ). В первой группе L-гистидин назначали по 0,8 г ежедневно в течение 12 недель. Оценка индекса площади и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI) демонстрирует уменьшение проявлений атопического дерматита на 49% ( $p < 0,019$ ) через 12 недель в сравнении с группой, получавшей плацебо ( $p > 0,378$ ) [15].

## МЕХАНИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА

Микронидлинг — минимально инвазивная терапевтическая методика, приводящая к усилению процессов регенерации за счёт создания многочисленных микротравм, возникающих при неглубоком проколе кожи тонкими иглами, при этом исследование К. Sakuraba и соавт. [16] показало возможность применения микронидлинга у пациентов с атопическим дерматитом. Эффективность исследовалась на реконструированных моделях человеческой кожи с использованием микроигльчатых патчей диаметром 8 мм, длиной игл 500 мкм и плотностью 152 иглы/см<sup>2</sup>. Микроиглы применяли при нагрузке 1, 2, 3Н в течение 24 часов, а затем исследовали уровень трансэпидермальной потери влаги. Результаты продемонстрировали увеличение экспрессии ферментов (кальпаин 1, каспаза 14 и блеомицин-гидролаза), деградирующих филаггрин до свободных аминокислот, через 8 часов после применения микроигл с нагрузкой 1Н ( $p < 0,05$ ). Количество свободных аминокислот, являющихся NMF, также увеличилось ( $p < 0,05$ ) [16]. Микронидлинг увеличивал в том числе содержание керамидов ( $p < 0,05$ ) за счёт увеличения экспрессии гена длинноцепочечной серин-пальмитойлтрансферазы 3 (serine palmitoyltransferase long chain base subunit 3, SPTLC3).

Таким образом, результаты позволяют предположить, что неинвазивное применение микроигл может улучшить барьерную функцию кожи и её увлажнение за счёт увеличения количества керамидов и натуральных увлажняющих факторов [16].

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ, СПОСОБНЫХ ВЛИЯТЬ НА МЕТАБОЛИЗМ ФИЛАГГРИНА

### Увлажняющее действие *Capparis spinosa* через регуляцию филаггрина

Экстракт плодов *Capparis spinosa*, богатый бетаином, обладает выраженным увлажняющим эффектом за счёт регуляции филаггрина. В клинических испытаниях 5% экстракт *Capparis spinosa* обеспечивал увлажнение кожи до 6 часов, превосходя глицерин. В модели эпидермиса 3% *Capparis spinosa* через 4 часа стимулировал деградацию филаггрина с образованием пирролидонкарбоновой кислоты, а спустя 24 часа — его повторный синтез, способствуя восстановлению кожного барьера. Клинические тесты подтвердили повышение концентрации пирролидонкарбоновой кислоты в коже на 29,9% [17].

### *Shotokuseki extract* как стимулятор синтеза натурального увлажняющего фактора

Компоненты NMF играют ключевую роль в удержании влаги в коже. В исследовании К. Tsukui и соавт. [18] изучалось влияние экстракта *Shotokuseki* на проникновение ионов в эпидермис и биосинтез компонентов NMF. Применение *Shotokuseki extract* в трёхмерно культивируемом эпидермисе увеличивало содержание Na, K, Mg, Ca, Al и Fe, а также стимулировало экспрессию профилаггрина, кальпаина 1 и блеомицин-гидролазы — ключевых факторов формирования NMF. Активность блеомицин-гидролазы возрастала, что способствовало увеличению концентрации аминокислот и пирролидонкарбоновой кислоты. Полученные результаты показывают, как *Shotokuseki extract* способствует усиленному синтезу NMF благодаря влиянию на ионный состав и ферментативные процессы [18], что подтверждает его потенциал как эффективного увлажняющего компонента для средств по уходу за кожей.

### RFV3 — новый активатор PPAR-α для восстановления кожного барьера

Рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором альфа (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR-α), играет решающую роль в поддержании липидного баланса и целостности кожного барьера. В исследовании G. Majewski и соавт. [19] был создан новый комплекс RFV3, основанный на растительных экстрактах, который направлен на активацию PPAR-α и ускоренное восстановление эпидермального барьера. RFV3 проявил высокую способность связываться с PPAR-α, активировал гены, отвечающие за защитную функцию кожи, и значительно увеличил синтез керамидов, филаггрина и транслгутаминазы-1 в модели кожи с дефицитом липидов [19]. Таким образом, RFV3 имитирует действие агонистов PPAR-α, стимулирует липидный обмен и укрепляет кожный барьер, что делает

его перспективным ингредиентом в коррекции состояний, сопровождающихся нарушением кожного барьера.

### Фитосфингозин как регулятор увлажнения кожи через метаболизм филагрина

Фитосфингозин (phytosphingosine, PHS) — ключевой компонент фитосфинголипидов NP, AP и EOP, обладающий противовоспалительными и антимикробными свойствами, а также стимулирующий процессы дифференцировки эпидермиса [20]. В исследовании Н.К. Choi и соавт. [20] изучалось его влияние на формирование рогового слоя и синтез NMF, с особым акцентом на метаболизм филагрина. Фитосфингозин усиливал экспрессию генов, отвечающих за дифференцировку кератиноцитов, включая такие компоненты, как инволюкрин и трансглутаминаза 1. Кроме того, он значительно повышал уровень филагрина, каспазы 14 и блеомицин-гидролазы. В клинических исследованиях применение фитосфингозина приводило к увеличению пирролидонкарбоновой кислоты и улучшению уровня увлажнённости кожи [20].

### Стимуляция филагрина и увлажнение кожи сапонинами из семян томатов

Семена томатов представляют собой ценный, но недостаточно изученный источник биологически активных компонентов. S. Takeda и соавт. [21] провели исследование, выделив 11 соединений, включая сапонины, и изучив их влияние на увлажнение кожи. Сапонины из семян томатов (10 мкМ) значительно повышали экспрессию филагрина, а также инволюкрина и ферментов синтеза керамидов (увеличение в 1,32–1,91 раза) в клетках HaCaT [21]. В реконструированной модели эпидермиса (reconstructed human epidermis, RHE) они снижали трансэпидермальную потерю воды, улучшая барьерные свойства кожи. Дополнительно ликоперозид Н (1–10 мкМ) стимулировал синтез керамидов за счёт активации ключевых ферментов (церамидсинтазы-3, глюкозилцерамидсинтазы и β-глюкоцереброзидазы), что увеличивало содержание керамидов в роговом слое [21]. Ликоперозид Н также проявлял противовоспалительное действие, выступая частичным агонистом глюкокортикоидного рецептора.

Таким образом, сапонины из семян томатов, особенно ликоперозид Н, способствуют повышению уровня филагрина, увлажнению кожи и восстановлению её барьерных свойств.

### Восстановление кожного барьера и регуляция филагрина под действием Galgeunhwanggeumhwanggyeon-Tang в модели atopического дерматита

Доказано, что традиционная корейская травяная формула Galgeunhwanggeumhwanggyeon-Tang (GGRT) повышает уровень филагрина в коже, одновременно снижая экспрессию фермента сериновой протеазы

(kallikrein-related peptidase 7, KLK7), активируемого протеиназой рецептора-2 (protease-activated receptor-2, PAR-2), тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) и интерлейкина-4 (IL-4), что указывает на ослабление воспалительного процесса [22]. Улучшение состояния кожи было подтверждено снижением трансэпидермальной потери воды, нормализацией pH и уменьшением симптомов atopического дерматита [22].

Таким образом, GGRT способствует восстановлению кожного барьера за счёт повышения уровня филагрина и уменьшения воспаления, что делает его перспективным средством для терапии atopического дерматита.

### Иммуномодулирующий эффект *Portulaca oleracea L.*

Недавние исследования доказали иммуномодулирующий эффект Портулака огородного (*Portulaca oleracea L.*) за счёт регуляции гомеостаза между активностью Т-хелперов 1/2 (Th1/Th2) и Th2-регуляторных Т-хелперов (Treg), а также снижения концентрации иммуноглобулинов Е (IgE), что оказывало противовоспалительное действие [23]. В оригинальном исследовании W.J. Lv и соавт. [23] сравнивали воздействие водного экстракта *Portulaca oleracea L.* и экстрагированного этанолом *Portulaca oleracea L.* с использованием ультразвука на модели мышей с atopическим дерматитом, индуцированным 2,4-динитрохлорбензолом (DNCB). Результаты продемонстрировали уменьшение симптомов atopического дерматита, в частности зуда, а также снижение уровня гистамина и IL-31 и снижение экспрессии интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) и IL-4, при этом экспрессия барьерных белков кожи, таких как филаггрин и лорикрин, увеличивалась ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, Портулак огородный способен восстанавливать барьерные функции кожи (Flg и Lorz), а также модулировать продукцию цитокинов [23].

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА ФИЛАГРИНА

Одним из индукторов активности филагрина является филагринол, который содержит липидные компоненты — неомыляемые фракции липидов [24]. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами PPAR, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез профилагрина с последующим дефосфорилированием до мономеров филагрина [24].

В России зарегистрирован инновационный филагринол-содержащий (5% действующего вещества) эмомент Адмера (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд., Индия), открывающий

значительные перспективы в ведении пациентов с заболеваниями, сопровождающимися нарушением барьерной функции кожи. Кроме того, в состав эмолента входят такие активные компоненты, как керамид РС 104, натуральные липиды растительного происхождения, ниацинамид, глицерол, 18β-глициретиновая кислота. Клиническая эффективность и безопасность инновационного эмолента были продемонстрированы в ряде исследований. В одном из них, проведённом в Италии, оценивалась динамика гидратации кожи у 30 женщин (40–50 лет), ежедневно применявших эмульсию с 8% содержанием модулятора филагрина: уже через 10 дней показатели увлажнённости выросли на 13%, через 30 дней — на 26%, а по окончании 60-дневного периода — на 44% [24].

В другом исследовании, проведённом в России, изучалась эффективность и безопасность крема с 5% филагринолом у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 0 до 18 лет (медиана 6 лет) [25]. Все участники были разделены на две группы: в первой топические глюкокортикоиды применяли 1 раз в сутки на очаги поражения в течение 14 дней, при этом Адмера наносилась на остальную поверхность кожи; во второй группе аналогичную схему терапии дополняли нанесением крема на очаги поражения, начиная с 5-го дня. По итогам исследования, в первой группе был получен статистически значимый регресс симптоматики: индекс EASI снизился с 11,5 до 2 баллов ( $p < 0,001$ ), площадь поражения — с 17,5% до 3,5% ( $p < 0,001$ ), показатель IGA — с 2 до 1 ( $p < 0,01$ ). Кроме того, увлажнённость кожи возросла с 8 до 10 условных единиц ( $p = 0,017$ ), тогда как ночной зуд уменьшился с 3 до 1 балла ( $p < 0,01$ ), а дневной — с 4 до 2,5 ( $p < 0,01$ ). Нежелательных явлений в исследовании не зарегистрировано [25]. Таким образом, включение крема с филагринолом (5%) в комплекс терапии на протяжении 2 недель способствовало выраженному регрессу дерматологических проявлений и улучшению гидратации кожи.

Дальнейшие исследования подтвердили эти результаты и на взрослом контингенте: у 32 пациентов с атопическим дерматитом (14 мужчин и 18 женщин, средний возраст  $29 \pm 9,78$  года) применение увлажняющего крема не менее 3 раз в день в течение 21 суток сопровождалось значительным снижением индекса EASI (на 67%) — с  $25,25 \pm 18,78$  до  $7,8 \pm 4,41$  ( $p < 0,001$ ) [26].

Полученные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности филагринола в качестве модулятора синтеза филагрина и перспективности его использования в коррекции нарушений кожного барьера при атопическом дерматите [26]. В то же время столь обнадеживающие результаты клинической эффективности нуждаются в дополнительном подтверждении на уровне лабораторных исследований, позволяющих оценить динамику продукции филагрина. Именно в этом направлении ведётся дальнейшая работа, направленная на уточнение механизмов действия и оптимизацию терапевтического применения филагринола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Филаггин является одним из ведущих белков эпидермиса, обеспечивающих целостность и нормальное функционирование кожного барьера. Мутации в гене *FLG* представляют собой ключевой фактор риска развития атопического дерматита, причём полная мутация увеличивает вероятность возникновения заболевания в 150 раз.

Учитывая важную роль филагрина, исследования, направленные на восстановление кожного барьера путём воздействия на этот белок, охватывают широкий спектр подходов: прямую и непрямую заместительную терапию, модуляцию экспрессии филагрина и устранение цитокин-обусловленного снижения его выработки. Использование данных стратегий открывает новые возможности в лечении и профилактике атопического дерматита, а также подчёркивает необходимость дальнейших клинических и фундаментальных исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Е.С. Снарская — научное редактирование текста, доработка исходного текста, одобрение финальной версии перед публикацией; А.В. Братковская — сбор, обработка и анализ литературных источников, подготовка и написание статьи; Д. Дадунц — сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента и научный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** E.S. Snarskaya: writing—review & editing; A.V. Bratkovskaya: resources, data curation, writing—original draft; D. Dadunts: resources, writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Funding sources:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers and the in-house scientific editor.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Atopic dermatitis*. Clinical recommendations. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia; 2021. 81 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/8e8/8e8aa942015890c46779cc7507442707.pdf?ysclid=mc2bjq3l5m675594893> Accessed: April 15, 2025.
2. Silverberg JI, Anderson P, Cappelleri JC, et al. Burden of mild and moderate atopic dermatitis in adults: Results from a real-world study in the United States. *Arch Dermatol Res*. 2025;317(1):556. doi: 10.1007/s00403-025-03910-y
3. Guttman-Yassky E, Renert-Yuval Y, Brunner PM. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2025;405(10478):583–596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02519-4
4. 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.anai.2019.10.008
5. Williams HC, Simpson EL, Langan SM, et al. Achieving long-term control in atopic dermatitis: Emerging concepts, definitions, flares and therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;S2213-2198(25)00184-9. doi: 10.1016/j.jaip.2025.02.013
6. Marshall LL. Atopic dermatitis in adults: Focus on topical therapy. *Sr Care Pharm*. 2025;40(3):123–134. doi: 10.4140/TCP.n.2025.123
7. Debińska A. New treatments for atopic dermatitis targeting skin barrier repair via the regulation of FLG expression. *J Clin Med*. 2021;10(11):2506. doi: 10.3390/jcm10112506
8. Zhu J, Zhong X, Liao H, et al. A novel recombinant human filaggrin segment (rhFLA-10) alleviated a skin lesion of atopic dermatitis. *Bioengineering (Basel)*. 2024;11(5):426. doi: 10.3390/bioengineering11050426
9. Stout TE, McFarland T, Mitchell JC, et al. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency. *J Invest Dermatol*. 2014;134(2):423–429. doi: 10.1038/jid.2013.284
10. Li L, Liu Y, Chang R, et al. Dermal injection of recombinant filaggrin-2 ameliorates UVB-induced epidermal barrier dysfunction and photoaging. *Antioxidants*. 2024;13(8):1002. doi: 10.3390/antiox13081002
11. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(2):187–195. doi: 10.1016/j.anai.2023.09.009
12. Hooper JK, Eggink LL. The discovery and function of filaggrin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1455. doi: 10.3390/ijms23031455
13. Peltonen J, Pyllkänen L, Jansén C, et al. Three randomised phase I/IIa trials of 5% cis-Urocanic acid emulsion cream in healthy adult subjects and in patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol*. 2014;94(4):415–420. doi: 10.2340/00015555-1735
14. Tan SP, Brown SB, Griffiths C, et al. Feeding filaggrin: Effects of L-histidine supplementation in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:403–411. doi: 10.2147/CCID.S146760
15. Gibbs NK. The efficacy and safety of L-histidine supplementation in adults and infants with atopic dermatitis (eczema). In: *Proceedings of the 10 ICAAS amino acid assessment workshop*. Tokyo; 2019. P. 25–26.
16. Sakuraba K, Kojima Y, Terahara T, et al. Non-invasive microneedle application increases ceramide and natural moisturizing factors in a reconstructed human skin model. *Biol Pharm Bull*. 2023;46(9):b23-00294. doi: 10.1248/bpb.b23-00294
17. Lu Y, Zhang W, Zhou L, et al. The moisturizing effect of Capparis spinosa fruit extract targeting filaggrin synthesis and degradation. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):651–660. doi: 10.1111/jocd.15461
18. Tsukui K, Kakiuchi T, Suzuki M, et al. The ion balance of Shotokuseki extract promotes filaggrin fragmentation and increases amino acid production and pyrrolidone carboxylic acid content in three-dimensional cultured human epidermis. *Nat Prod Bioprospect*. 2022;12(1):37. doi: 10.1007/s13659-022-00353-0
19. Majewski G, Craw J, Falla T. Accelerated barrier repair in human skin explants induced with a plant-derived PPAR- $\alpha$  activating complex via cooperative interactions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1271–1293. doi: 10.2147/CCID.S325967
20. Choi HK, Cho YH, Lee EO, et al. Phytosphingosine enhances moisture level in human skin barrier through stimulation of the filaggrin biosynthesis and degradation leading to NMF formation. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(10):795–803. doi: 10.1007/s00403-017-1782-8
21. Takeda S, Miyasaka K, Shrestha S, et al. Lycoperside H, a tomato seed saponin, improves epidermal dehydration by increasing ceramide in the stratum corneum and steroidal anti-inflammatory effect. *Molecules*. 2021;26(19):5860. doi: 10.3390/molecules26195860
22. Ahn SH, Shin S, Do Y, et al. Topical application of Galgeunhwanggeumhwangryeon-Tang recovers skin-lipid barrier and ameliorates inflammation via filaggrin-thymic stromal lymphopoietin-interleukin 4 pathway. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(12):1387. doi: 10.3390/medicina57121387
23. Lv WJ, Huang JY, Li SP, et al. Portulaca oleracea L. extracts alleviate 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. *Front Nutr*. 2022;9:986943. doi: 10.3389/fnut.2022.986943
24. Granato L. Modulator from fractions of vegetable unsaponifiables. *Personal Care*. 2012. P. 69–72.
25. Masalskiy SS, Smolkin YuS, Smolkina OYu. Clinical and hardware evaluation of moisturizing properties and tolerability of a emollient cream with filagrinol (Admera) in atopic dermatitis in children. *Allergol Immunol Paediatr*. 2023;(2):16–32. doi: 10.53529/2500-1175-2023-2-16-32
26. Snarskaya ES, Bratkovskaya A V. Novel filagrinol-containing emollient. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(5):65–89. doi: 10.25208/vdv1342 EDN: GBGMIV

## ОБ АВТОРАХ

## \* Братковская Анна Вадимовна;

адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1;  
ORCID: 0000-0002-7284-9113;  
eLibrary SPIN: 6012-7555;  
e-mail: annabratk24@gmail.com

## Снарская Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7968-7663;  
eLibrary SPIN: 3785-7859;  
e-mail: snarskaya-doc@mail.ru

## Дадунц Диана;

ORCID: 0009-0006-0156-7668;  
e-mail: dadunsdiana2002@mail.ru

## AUTHORS' INFO

## \* Anna V. Bratkovskaya, MD;

address: 4 Bolshaya Pirogovskaya st, bldg. 1, Moscow, Russia, 119991;  
ORCID: 0000-0002-7284-9113;  
eLibrary SPIN: 6012-7555;  
e-mail: annabratk24@gmail.com

## Elena S. Snarskaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-7968-7663;  
eLibrary SPIN: 3785-7859;  
e-mail: snarskaya-doc@mail.ru

## Diana Daduns;

ORCID: 0009-0006-0156-7668;  
e-mail: dadunsdiana2002@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author