

## Роль мутаций гена филаггрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей

С.И. Макарова<sup>1,2</sup>, Д.В. Митрофанов<sup>1</sup>, Е.Г. Комова<sup>3</sup>, И.В. Калошкин<sup>2</sup>, А.Б. Шинтяпина<sup>1</sup>, Л.Ф. Казначеева<sup>4</sup>, В.В. Зеленская<sup>4</sup>, Е.Г. Кондюрина<sup>4</sup>, О.А. Батычко<sup>5</sup>, В.А. Вавилин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

<sup>2</sup> АО «Вектор-Бест»  
630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово, АБК

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>5</sup> Консультативно-диагностическая поликлиника № 2  
630090, г. Новосибирск, Морской просп., 25

### Резюме

Атопические заболевания остаются одними из наиболее распространенных патологий детского возраста. В начале жизни возникает atopический дерматит (АтД) и лишь потом бронхиальная астма (БА). Эту этапность развития сенсибилизации и трансформации клинических проявлений называют atopическим маршем. Являются ли генетические факторы предрасположенности к АтД таковыми и для БА? На этот вопрос до сих пор нет однозначного ответа. Известно, что мутации в гене филаггрина (*FLG*) приводят к нарушению барьерной функции кожи. Филаггрин экспрессируется не только в коже, но и в органах дыхания: слизистой оболочке носа, легких, бронхах. Дефекты филаггрина ведут не только к нарушению кожного барьера, но и к усилению Th2-ответа и повышению продукции IgE, типичных для бронхиальной астмы. Поэтому мутации в гене *FLG* могут являться фактором риска развития не только АтД, но и БА. **Целью** настоящего исследования являлось сопоставление величин ассоциации мутаций в гене *FLG* с АтД и БА в российской выборке. **Материал и методы.** Дизайн исследования «случай – контроль». В работе использовались 265 образцов крови детей. Выявляли четыре мутации в гене филаггрина методом ПЦР в реальном времени. Ассоциацию мутаций с заболеванием оценивали по отношению шансов. **Результаты.** Обнаружена выраженная ассоциация делеции четырех нуклеотидов (2282del4) с АтД, но не с БА, хотя для пациентов с atopической БА показатель ассоциации этой мутации с заболеванием был выше, чем для лиц с симптомами БА, выявленными по опроснику ISAAC. Эти результаты приводят к выводу, что для БА роль гена филаггрина значительно менее существенна, чем для АтД.

**Ключевые слова:** ген филаггрина, точковые мутации, бронхиальная астма, atopический дерматит, atopический марш.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках научной темы № 0535-2019-0025 «Постгеномные исследования фундаментальных основ патогенеза социально-значимых заболеваний» с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», реестровый номер 201716.

**Автор для переписки:** Макарова С.И., e-mail: makar@niimbb.ru

**Для цитирования:** Макарова С.И., Митрофанов Д.В., Комова Е.Г., Калошкин И.В., Шинтяпина А.Б., Казначеева Л.Ф., Зеленская В.В., Кондюрина Е.Г., Батычко О.А., Вавилин В.А. Роль мутаций гена филаггрина, ведущих к снижению количества белка, в развитии atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (3): 58–63. doi: 10.18699/SSMJ20210308

# The role of filaggrin mutations leading to a decrease in the amount of protein in the development of atopic dermatitis and bronchial asthma in children

S.I. Makarova<sup>1,2</sup>, D.V. Mitrofanov<sup>1</sup>, E.G. Komova<sup>3</sup>, I.V. Kaloshkin<sup>2</sup>, A.B. Shintyapina<sup>1</sup>, L.F. Kaznacheeva<sup>4</sup>, V.V. Zelenskaya<sup>4</sup>, E.G. Kondyurina<sup>4</sup>, O.A. Batychko<sup>5</sup>, V.A. Vavilin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>2</sup> Novosibirsk State University

630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1

<sup>3</sup> JSC Vector-Best

630559, Novosibirsk region, Koltsovo, ABK

<sup>4</sup> Novosibirsk State Medical University

630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

<sup>5</sup> Consultative and diagnostic polyclinic № 2

630090, Novosibirsk, Morskoy ave., 25

## Abstract

Atopic diseases remain one of the most common childhood diseases. At the beginning of life, atopic dermatitis (AD) occurs, and only then bronchial asthma (BA). This staged development of sensitization and transformation of clinical manifestations is called the atopic march. Are the genetic factors of predisposition to AD the same for BA? There is still no definite answer to this question. Mutations in the filaggrin gene (*FLG*) are known to impair skin barrier function. Filaggrin is expressed not only in the skin, but also in the respiratory organs of the nasal mucosa, lungs, and bronchi. Filaggrin defects lead not only to disruption of the skin barrier, but also to an increase in the Th2 response and increased production of IgE, typical of bronchial asthma. Therefore, mutations in the *FLG* gene can be a risk factor for the development of not only AD, but also BA. **The aim** of this study was to compare the values of the association of mutations in the *FLG* gene with AD and BA in the Russian sample. **Material and methods.** Case-control study design. We used 265 blood samples from children. 4 mutations in the filaggrin gene were identified by real-time PCR. The association of mutations with disease was assessed by odds ratio. **Results.** We showed a strongly pronounced association of the deletion of 4 nucleotides (2282del4) with AD, but not with BA, although for patients with atopic BA the indicator of the association of this mutation with the disease was higher than for the group with symptoms of bronchial asthma identified by the ISAAC questionnaire. These results lead to the conclusion that the role of the filaggrin gene for BA is much less significant than for AD.

**Key words:** filaggrin gene, point mutations, bronchial asthma, atopic dermatitis, atopic march.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The work was carried out within the framework of scientific theme No. 0535-2019-0025 «Post-genomic studies of the fundamentals of the pathogenesis of socially significant diseases» using the equipment of the CCU «Proteomic analysis», registry number 201716.

**Correspondence author:** Makarova S.I., e-mail: makar@niimbb.ru

**Citation:** Makarova S.I., Mitrofanov D.V., Komova E.G., Kaloshkin I.V., Shintyapina A.B., Kaznacheeva L.F., Zelenskaya V.V., Kondyurina E.G., Batychko O.A., Vavilin V.A. The role of filaggrin mutations leading to a decrease in the amount of protein in the development of atopic dermatitis and bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (3): 58–63. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210308

## Введение

В детском возрасте атопические заболевания продолжают оставаться одними из наиболее распространенных [1]. На первом году жизни возникает пищевая аллергия и атопический дерматит (АтД), затем аллергический ринит или поллиноз в виде ретиноконъюнктивита и бронхиальная аст-

ма (БА). Эту этапность развития сенсibilизации и трансформации клинических проявлений называют атопическим маршем [2, 3]. Являются ли генетические факторы предрасположенности к АтД таковыми и для БА? На этот вопрос до сих пор нет однозначного ответа [3, 4]. Известно, что мутации в гене *FLG* приводят к нарушению барьерной функции кожи и развитию АтД [2, 3].

Филаггрин экспрессируется не только в коже, но и в органах дыхания: слизистой оболочке носа, легких, бронхах [5]. Дефекты филаггрина ведут к нарушению кожного барьера, к повышению Th2-ответа и продукции IgE, типичных для БА [2, 6]. В связи с этим мутации в гене *FLG* могут являться фактором риска развития не только АтД, но и БА. По этому поводу данные противоречивы: есть работы, в которых показана связь мутаций *FLG* с бронхиальной астмой [4], в основном осложненной экземой [7]. Исследования, проведенные в России, в Новосибирской области [8, 9] и Башкортостане [10], показали ассоциацию мутаций в гене филаггрина с АтД [8–10] и вульгарным ихтиозом [11]. Связь с БА не изучалась вовсе. Целью настоящего исследования являлось сопоставление величин ассоциации мутаций в гене *FLG* с АтД и БА в российской выборке.

### Материал и методы

Оценка ассоциации мутаций в гене *FLG* с заболеваниями проводилась в исследовании «случай–контроль» на четырех выборках детей г. Новосибирска: неатопический контроль (группа I,  $n = 104$ , возраст от 4 до 14 лет, средний возраст 8,2 года, 55,8 % мальчиков и 44,2 % девочек), дети с АтД (группа II,  $n = 95$ , возраст от 1 года до 14 лет, средний возраст 7,8 года, 52,3 % мальчиков и 47,7 % девочек), дети с atopической БА (группа III,  $n = 75$ , возраст от 4 до 14 лет, средний возраст 8,4 года, 64,0 % мальчиков и 36,0 % девочек) и дети с симптомами астмы, выявленной по опроснику ISAAC (группа IV,  $n = 91$ , возраст от 7 до 14 лет, средний возраст 10,2 года, 64,8 % мальчиков и 35,2 % девочек). Критериями отбора были: в группу I – отсутствие признаков атопии в анамнезе (пациенты травматологического отделения в период проведения контрольных анализов перед выпиской), в группу II – диагноз «атопический дерматит» (пациенты Детского аллергодерматологического центра, г. Новосибирск); в группу III – наличие клиники БА, atopического статуса, выраженной сенсибилизации к бытовым и пыльцевым аллергенам (пациенты, состоявшие на диспансерном учете в аллергологическом кабинете Детской поликлиники № 1 ЦКБ СО РАН); в группу IV – дети с симптомами БА, выявленными по опроснику ISAAC, имевшие или не имевшие также и симптомы АтД.

В выборке «атопический дерматит» тяжесть обострения АтД оценивалась по системе SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis), разработанной Европейской рабочей группой. Система SCORAD учитывает следующие показатели: распространенность кожного процесса (площадь поражения кожи в процентах), интенсивность

клинических проявлений (эритема, отек/папула, экссудация/корки, эскориации, лихенификация, сухость кожи по трехбалльной шкале для каждого признака) и субъективные симптомы (зуд кожных покровов и нарушения сна). В группе было 61,3 % детей со средней тяжестью заболевания и 38,7 % с тяжелой степенью заболевания.

В выборке «атопическая бронхиальная астма» степень тяжести заболевания оценивалась по клиническим проявлениям, частоте дневных и ночных приступов, по их влиянию на физическую активность, по показателям функции внешнего дыхания, состоянию ребенка в период ремиссии. В исследование взяты дети с легкой (12 %), среднетяжелой (58 %) и тяжелой (30 %) atopической БА.

И больные, и здоровые дети были европеоидами, что исключало влияние этнического фактора на распределение полиморфных признаков в группах. Информированное согласие на исследование подписывали родители детей.

ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора «РеалБест экстракция 100» (ЗАО «Вектор–Бест», Новосибирск). Выявление мутаций осуществляли с помощью метода [12]. ПЦР проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени CFX96 (Bio-Rad, США). Для подтверждения получаемых результатов выполнено секвенирование образцов, несущих последовательности дикого типа и мутации, которое проводили в Центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (Новосибирск). Для анализа выбраны следующие мутации: 2282del4, R501X, R2447X, S3247X.

В программе Info6 рассчитаны величины выборок, достаточных для получения достоверных величин отношения шансов (OR) при известных частотах встречаемости мутации. Для  $OR = 8$  достаточной является численность групп по 35 человек при организации исследования «случай–контроль», при известной частоте встречаемости в контрольной группе мутации 2,7 %, что соответствует нашей контрольной выборке (5 мутаций на 180 аллелей). Для  $OR = 4$  выборка для достижения значимости  $p < 0,05$  должна включать не менее 97 человек, а для  $OR = 5$  достаточно 63 человек в каждой группе. Таким образом, размер наших выборок достаточен, чтобы заметить хотя бы в половину меньшее влияние мутаций филаггрина на развитие бронхиальной астмы, чем на развитие atopического дерматита.

Связь мутаций с развитием заболеваний оценивали по величине OR, рассчитанной с помощью программы EpiInfo6. При анализе связи признака с заболеванием в случае менее 5 наблюдений использовали точный критерий Фишера. Частоты

**Таблица.** Мутации *FLG* и риск развития АтД, atopической БА и БА (ISAAC)

**Table.** Mutations in *FLG* and their association with atopic dermatitis, atopic bronchial asthma and bronchial asthma (ISAAC)

Мутация	Число мутантных аллелей (n)				Риск развития АтД		Риск развития atopической БА		Риск развития БА	
	Группа I (n = 180)	Группа II (n = 190)	Группа III (n = 48)	Группа IV (n = 182)	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p	OR (95 % ДИ)	p
2282del4	3	23	8	6	8,13 (2,41–42,86)	0,0004	3,37 (0,79–20,02)	0,059	2,03 (0,43–12,6)	0,26
R501X	2	1	0	3	0,47 (0,01–9,14)	0,48	< 0,60 (0,1–11,60)*	0,57	1,49 (0,17–18,04)	0,51
R2447X	0	1	0	4	> 0,95 (0,01–75,13)	0,73	–	–	> 3,02 (0,24–159,26)*	0,17
S3247X	0	2	0	4	> 1,91 (0,1–113,59)	0,52	–	–	> 4,24 (0,41–209,7)*	0,31

*Примечание.* При генотипировании в нескольких образцах не удавалось получить четкое представление о наличии в них мутации, эти пациенты были исключены из окончательного анализа. 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал. Обозначена граница величины OR, рассчитанная из предположения, что следующий индивид в группе сравнения будет носителем исследуемой мутации: \* – верхняя, # – нижняя.

встречаемости в разных выборках сравнивали с помощью критерия согласия Пирсона ( $\chi^2$ ). Применялась поправка Бонферрони на множественные сравнения. Статистически значимыми получаемые результаты считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Мутации, приводящие к тому, что с гена *FLG* синтезируется нефункциональный белок, являются факторами риска заболевания АтД у детей (таблица). Эти данные соответствуют опубликованным ранее в ряде работ исследованиям о том, что мутации филагтрина ассоциированы с АтД [2, 9, 10]. Нарушенный кожный барьер служит местом колонизации бактериальными суперантигенами и сенсибилизации к аллергенам [2]. Это вызывает системный Th2-ответ, что способствует гиперреактивности бронхов [2, 6]. Филаггрин экспрессируется не только в коже, но также и в органах дыхания: слизистой оболочке носа, легких, бронхах [5]. Поэтому естественно предположить, что мутации в гене, кодирующем этот белок, могут быть факторами риска и для БА.

В настоящем исследовании величины показателя ассоциации заболевания БА как для выборки IV (ISAAC), так и для выборки III (атопическая БА) с наличием в генотипе мутаций не достигали величин, полученных при исследовании АтД, хотя для наиболее часто встречающейся мутации, 2282del4, величина OR уменьшается в ряду АтД > atopическая БА > ISAAC (см. таблицу).

К сожалению, в группах детей с БА полученные столь низкие величины OR, что размер наших

выборки оказался недостаточным, чтобы заметить влияние мутаций филагтрина на развитие бронхиальной астмы. Установленные в данном исследовании значения OR сопоставимы с величинами, полученными для выборок размером в несколько тысяч пациентов [13]. Это может говорить о том, что дефекты кожи, к которым причастен филаггрин, являются более значимым звеном патогенеза именно для АтД, а для БА его значимость меньше. Когортные исследования показали, что до 50 % пациентов с БА имеют мутации гена *FLG* в качестве предрасполагающего фактора [14]. Кроме того, последние в значительной степени связаны с астмой, ассоциированной с АтД [7]. Наши результаты свидетельствуют о том, что в выборке, где atopический статус не был подтвержден (группа IV), значимость наиболее встречающейся мутации в гене филагтрина (2282del4) ниже, чем в тех выборках, где atopический статус пациентов подтвержден. Возможно, филаггрин играет определенную роль не только в формировании барьерной функции, но и в иммунном ответе, что подтверждается исследованиями на мышах [15].

В настоящее время модель atopического марша, направленная на объяснение очевидного прогрессирования аллергических заболеваний от АтД до аллергической астмы и аллергического ринита, активно обсуждается [6]. Некоторые эпидемиологические данные указывают на повышение распространенности atopического марша, открывая дискуссию об альтернативных моделях для лучшего объяснения патофизиологических

и эпидемиологических процессов, способствующих прогрессированию аллергических заболеваний. Например, на основе многолетнего наблюдения за 9801 ребенком от рождения до 11 лет D.C. Belgrave et al. вычленили 7 различных вариантов развития атопических заболеваний (БА, АТД и аллергического ринита) и пришли к выводу, что все они развиваются независимо, и лишь малая часть пациентов (6,36 %) идет по пути атопического марша, а из тех, у кого в возрасте 1 год был дерматит, – лишь 12 % [16].

Наше исследование подтверждает представление о том, что генетические факторы риска развития АТД и атопической БА могут быть разными, и мутации в гене *FLG* играют существенно меньшую роль в развитии БА, в том числе атопической.

## Список литературы / References

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2017; (6): 22–33. doi: 0.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
2. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Analysis of the incidence of diseases of the skin and subcutaneous tissue in the Russian Federation for the period 2003–2016. *Vestnik dermatologii i venerologii = Dermatology and Venereology Bulletin.* 2017; (6): 22–33. [In Russian]. doi: 0.25208/0042-4609-2017-93-6-22-33
3. Ксензова Л.Д. Атопический марш. Риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. *Аллергол. и иммунол. в педиатрии.* 2018; 55 (4): 25–30. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00019
4. Ksenzova L.D. Atopic march. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2018; 55 (4): 25–30. [In Russian]. doi: 10.24411/2500-1175-2018-0019
5. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1): 46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006
6. Chan A., Terry W., Zhang H., Karmaus W., Ewart S., Holloway J.W., Roberts G., Kurukulaarachy R., Arshad S.H. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (2): 147–155. doi: 10.1111/cea.13077
7. 5. *FLG* Gene (Protein Coding). Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FLG&keywords=FLG#expression>
8. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (1): 1–10. doi: 10.1159/000502958
9. Dębińska A., Danielewicz H., Drabik-Chamerska A., Kalita D., Boznański A. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26 (6): 991–998. doi: 10.17219/acem/61430
10. Саликова Т.И., Максимов В.Н., Максимова Ю.В., Аллахвердян А.А., Климов В.В., Денисов А.А., Кошовкина Т.В. Мутации в гене филаггрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита. *Клин. дерматол. и венерол.* 2010; 8 (3): 4–7.
11. Salikova T.I., Maksimov V.N., Maksimova Yu.V., Allahverdyan A.A., Klimov V.V., Denisov A.A., Koshovkina T.V. Mutations in the filaggrin gene as a predisposing factor in the development of atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = The Russian Journal of Dermatology and Venereology.* 2010; 8 (3): 4–7. [In Russian].
12. Komova E.G., Shintyapina A.B., Makarova S.I., Ivanov M.K., Chekryga E.A., Kaznacheeva L.F., Vavilin V.A. Filaggrin mutations in a Western siberian population and their association with atopic dermatitis in children. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2014; 18 (12): 791–796. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
13. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Y., Khusnutdinova E.K. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from Volga-Ural region of Russia. *Gene.* 2016; 591 (1): 85–89. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.054
14. Максимов В.Н., Куликов И.В., Семаев С.Е., Максимова Ю.В., Простякова Е.М., Малыгина С.К., Ромашенко А.Г., Воевода М.И. Делеция 2282del4 в гене филаггрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом. *Мед. генет.* 2007; 6 (8): 21–24.
15. Maksimov V.N., Kulikov I.V., Semaev S.E., Maksimova Yu.V., Prostyakova E.M., Malyutina S.K., Romashchenko A.G., Voevoda M.I. Deletion of 2282del4 in the filaggrin gene in the population of residents of Novosibirsk and in patients with vulgar ichthyosis. *Meditinskaya genetika = Medical Genetics.* 2007; 6 (8): 21–24. [In Russian].
16. Прасолова М.А., Щепотина Е.Г., Дымшиц Г.М. Разработка высокопроизводительного флюоресцентного метода определения полиморфизмов в генах гемостаза и фолатного цикла для клинического использования. *Молекул. генет., микробиол. и вирусол.* 2013; 1: 34–40.
17. Prasolova M.A., Shchepotina E.G., Dymshits G.M. Development of a high-throughput fluorescence assay

for detecting SNPs in hemostasis and folate metabolism genes for clinical use. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2013; (1): 24–31. doi: 10.3103/S0891416813010047

13. Pividori M., Schoettler N., Nicolae D.L., Ober C., Im H.K. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet. Respir. Med.* 2019; 7 (6): 509–522. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30055-4

14. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040

15. Petersen T.H., Jee M.H., Gadsbøll A.Ø., Schmidt J.D., Sloth J.J., Sonnenberg G.F., Geisler C., Thyssen J.P., Bonefeld C.M. Mice with epidermal filaggrin deficiency show increased immune reactivity to nickel. *Contact dermatitis*. 2019; 80 (3): 139–148. doi: 10.1111/cod.13153

16. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., Guiver J., Bishop C., Buchan I., Henderson A.J., Custovic A. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014; 11 (10): e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748

#### Сведения об авторах:

Светлана Ивановна Макарова, д.б.н., ORCID: 0000-0001-9531-2717, e-mail: makar@niimbb.ru

Дмитрий Владиславович Митрофанов, ORCID: 0000-0002-9162-0584, e-mail: mitro@ngs.ru

Елена Георгиевна Комова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2886-513X, e-mail: cytoch@yandex.ru

Игорь Владимирович Калосшкин, e-mail: kaloshkini@icloud.com

Александра Борисовна Шинтыпина, к.б.н., ORCID: 0000-0001-6253-6490, e-mail: shintyapina@yandex.ru

Лариса Федоровна Казначеева, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1899-0199, e-mail: e-l-k@yandex.ru

Вера Викторовна Зеленская, д.м.н., проф., e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Елена Геннадьевна Кондюрина, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3250-3107, e-mail: condur@ngs.ru

Оксана Анатольевна Батычко, к.м.н., e-mail: uanikolaev@frcftm.ru

Валентин Андреевич Вавилин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-9769-6512, e-mail: drugsmet@niimbb.ru

#### Information about the authors:

Svetlana I. Makarova, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-9531-2717, e-mail: makar@niimbb.ru

Dmitry V. Mitrofanov, ORCID: 0000-0002-9162-0584; e-mail: mitro@ngs.ru

Elena G. Komova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2886-513X, e-mail: cytoch@yandex.ru

Igor V. Kaloshkin, e-mail: kaloshkini@icloud.com

Alexandra B. Shintyapina, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-6253-6490, e-mail: shintyapina@yandex.ru

Larisa F. Kaznacheeva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1899-0199, e-mail: e-l-k@yandex.ru

Vera V. Zelenskaya, doctor of medical sciences, professor, e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Elena G. Kondyurina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3250-3107, e-mail: condur@ngs.ru

Oksana A. Batycho, candidate of medical sciences, e-mail: uanikolaev@frcftm.ru

Valentin A. Vavilin, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-9769-6512, e-mail: drugsmet@niimbb.ru

Поступила в редакцию 19.01.2021

После доработки 26.02.2021

Принята к публикации 21.04.2021

Received 19.01.2021

Revision received 26.02.2021

Accepted 21.04.2021