

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ДЕМИНА Ольга Михайловна**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ  
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
АКНЕ С ПРОГРЕДИЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ**

3.2.7. Иммунология (медицинские науки)  
3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

**Румянцев Александр Григорьевич**  
доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

**Потекаев Николай Николаевич**  
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>7</b>
<b>Актуальность темы исследования .....</b>	<b>7</b>
<b>Соответствие диссертации паспорту научной специальности .....</b>	<b>10</b>
<b>Степень разработанности темы исследования .....</b>	<b>11</b>
<b>Цель исследования .....</b>	<b>13</b>
<b>Задачи исследования .....</b>	<b>13</b>
<b>Научная новизна .....</b>	<b>15</b>
<b>Теоретическая значимость работы .....</b>	<b>17</b>
<b>Практическая значимость работы .....</b>	<b>17</b>
<b>Методология и методы исследования .....</b>	<b>19</b>
<b>Положения, выносимые на защиту .....</b>	<b>20</b>
<b>Степень достоверности и апробация результатов исследования .....</b>	<b>21</b>
<b>Личный вклад автора .....</b>	<b>22</b>
<b>Внедрение результатов исследования .....</b>	<b>22</b>
<b>Публикации по теме диссертации .....</b>	<b>23</b>
<b>Структура и объем диссертации .....</b>	<b>23</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АКНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>24</b>
1.1. Общие сведения о патогенезе акне и роль андрогенеза в развитии дерматоза .....	24
1.2. Значение иммунной системы при акне .....	30
1.3. Механизмы регуляция воспаления при акне .....	34
1.4. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза акне .....	39
1.4.1. Паттерн (структурные основы) функционального полиморфизма генов .....	39
1.4.2. Генетические факторы в регуляции иммунного ответа при акне .....	44
1.4.3. Генетические факторы регуляции функции сальной железы .....	48
1.4.4. Генетические факторы, играющие опосредованное значение в патогенезе акне .....	52

1.4.5. Роль экспрессии генов при системной терапии изотретионином пациентов с акне .....	54
1.5. Синтропия, коморбидность и ее значение при акне .....	58
1.6. Гистоморфологическая характеристика структурных изменений кожи при акне .....	63
1.7. Иммуногистохимические маркеры воспаления при акне .....	66
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>75</b>
2.1. Общая характеристика исследуемых групп .....	77
2.2. Методы исследования .....	78
2.2.1. Иммунологические исследования .....	78
2.2.2. Методы оценки экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов ( <i>TLR2</i> и <i>TLR4</i> ) в лейкоцитах периферической крови .....	81
2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирования «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) .....	86
2.2.4. Морфологическое исследование .....	96
2.2.5. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов андрогенов (Androgen Receptor), рецепторов эстрогенов (Estrogen Receptor), рецепторов прогестерона (Progesteron Receptor), лангерина (Langerin), с-МYC, рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), бета-катенина (beta-Catenin) в коже пациентов акне .....	98
2.4. Методы статистической обработки .....	101
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....</b>	<b>105</b>
<b>3.1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>105</b>
3.1.1. Клиническая характеристика пациентов с акне тяжелого течения .....	105
3.1.2. Корреляционная взаимосвязь клинико-anamнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения .....	109
<b>3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА АКНЕ .....</b>	<b>121</b>
3.2.1. Значение профиля цитокинов IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26), семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерферонов III типа (IL-28A / IFN- $\lambda$ 2, IL-29 / IFN- $\lambda$ 1) в развитии акне .....	121
3.2.2. Экспрессия генов Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов ( <i>TLR2</i> и <i>TLR4</i> ) в лейкоцитах периферической крови .....	126
<b>3.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АКНЕ .....</b>	<b>129</b>
3.3.1. Анализ распределения полиморфных вариантов генов липидогенеза .....	130

3.3.2. Анализ распределения полиморфных вариантов генов метилирования ДНК .....	132
3.3.3. Анализ распределения полиморфных вариантов генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов .....	134
3.3.4. Анализ распределения полиморфных вариантов генов клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета .....	135
3.3.5. Анализ распределения полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов .....	137
3.3.6. Анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов роста .....	140
3.3.7. Анализ распределения полиморфных вариантов генов интерферонов .....	142
3.3.8. Анализ распределения полиморфных вариантов генов иммуноглобулинов .....	144
3.3.9. Анализ распределения полиморфных вариантов генов адапторных белков TLR-рецепторов .....	145
3.3.10. Анализ распределения полиморфных вариантов генов комплемента .....	147
3.3.11. Анализ распределения полиморфных вариантов генов кислородного метаболизма и антиоксидантной системы .....	148
3.3.12. Анализ распределения полиморфных вариантов генов формирования соединительно-тканного каркаса .....	150
3.3.13. Анализ распределения полиморфных вариантов генов клеток и компонентов свертывающей системы крови .....	154
3.3.14. Анализ распределения полиморфных вариантов генов, регулирующих воспаление .....	155
3.3.15. Анализ распределения полиморфных вариантов генов апоптоза .....	157
3.3.16. Анализ распределения полиморфных вариантов генов репарации ДНК .....	160
3.3.17. Анализ распределения полиморфных вариантов генов ангиогенеза .....	163
3.3.18. Анализ распределения полиморфных вариантов генов аксоногенеза .....	164
3.3.19. Анализ распределения полиморфных вариантов генов меланогенеза .....	165
3.3.20. Анализ распределения полиморфных вариантов генов .....	167
факторов транскрипции .....	167

#### **3.4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АКНЕ .....**

171

3.4.1. Исследование гистоморфологической структуры кожи пациентов тяжелой формой акне .....	171
3.4.2. Анализ особенностей гистоморфологических изменений кожи при акне в зависимости от пола и возраста .....	174
3.4.3. Иммуногистохимическое исследование рецепторов андрогенов в коже пациентов акне тяжелой степени тяжести .....	178
3.4.4. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов в коже пациентов акне тяжелой степени тяжести .....	183
3.4.5. Иммуногистохимическое исследование рецепторов прогестерона в коже пациентов акне тяжелой степени тяжести .....	189
3.4.6. Иммуногистохимическое исследование мембранного рецептора клеток Лангерганса – лангерина .....	196
3.4.7. Иммуногистохимическое исследование фактора транскрипции c-MYC .....	200
3.4.8. Иммуногистохимическое исследование EGFR .....	204
3.4.9. Иммуногистохимическое исследование бета-катенина .....	208
<b>3.5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>214</b>
3.5.1. Молекулярно-генетические факторы эффективности терапевтического ответа у пациентов с акне тяжелого течения .....	214
3.5.1.1. Молекулярно-генетические прогностические маркеры терапевтического ответа на препараты системного изотретиноина .....	214
3.5.1.2. Молекулярно-генетические прогностические маркеры терапевтического ответа на препараты комбинированных оральных контрацептивов .....	219
3.5.2. Иммуногистохимические паттерны тяжелого течения акне в прогнозировании терапевтического ответа .....	223
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>228</b>
<b>4.1. Корреляционная характеристика изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с тяжелым течением акне .....</b>	<b>228</b>
4.1.1. Корреляционная характеристика изученных клинических, биохимических и иммунологических данных у пациентов с тяжелым течением акне .....	228
4.1.2. Корреляционная характеристика изученных молекулярно-генетических показателей у пациентов с тяжелым течением акне .....	232

4.1.3. Корреляционные характеристики изученных клинических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне .....	235
<b>4.2. Иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические детерминанты тяжелого течения акне .....</b>	<b>249</b>
4.2.1. Иммунные механизмы воспаления при тяжелой степени акне .....	250
4.2.2. Иммуногенетические механизмы патогенеза акне тяжелого течения .....	258
4.2.3. Молекулярно-генетические детерминанты акне с прогрессирующим течением .....	264
4.2.3.1. Молекулярно-генетические факторы коморбидных заболеваний при акне .....	264
4.2.3.2. Молекулярно-генетические факторы наследственной детерминированности тяжелой формы акне .....	266
4.2.3.3. Молекулярно-генетические факторы себореи и патологического фолликулярного гиперкератоза .....	268
4.2.3.4. Молекулярно-генетические факторы развития рубцов .....	270
4.2.3.5. Молекулярно-генетические факторы поствоспалительной гиперпигментации .....	272
4.2.3.6. Анализ функционального значения полиморфных локусов генов, ассоциированных с акне .....	273
4.2.3.7. Патогенетическое значение полиморфных локусов генов со значимым регуляторным потенциалом, ассоциированных с акне .....	275
4.2.4. Патогенетическая взаимосвязь молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов половых гормонов .....	294
4.2.4.1. Патогенетическая взаимосвязь молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов андрогенов .....	295
4.2.4.2. Патогенетическая взаимосвязь молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов эстрогенов .....	298
<b>4.3. Комплексная программа прогнозирования риска развития тяжелого течения акне .....</b>	<b>300</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>324</b>
Итоги выполненного исследования .....	324
Практические рекомендации .....	344
Перспективы дальнейшей разработки темы .....	345
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>346</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>350</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>353</b>
<b>Приложение А Панель 711 генов, включенных в исследование .....</b>	<b>390</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В связи с высокой частотой встречаемости дерматоза, хроническим, рецидивирующим течением, с генетической предрасположенностью, сложным взаимодействием патогенетических факторов, развитием тяжелых форм, нередко сопровождающихся торпидным течением, резистентным к различным методам терапии проблема акне является одной из наиболее актуальных. Акне страдает более 85% пациентов в наиболее продуктивном возрасте (от 16 до 44 лет) как мужского, так и женского пола. При этом акне занимает лидирующие позиции среди всей дерматологической патологии с высокой частотой осложнений заболевания от 65 до 87% случаев, являясь существенной медико-социальной проблемой [Потекаев Н. Н., 2007–2025; Перламутров Ю. Н. 2015–2020; Leyden J. J., 2015; Karčiauskiene J. et al., 2014; Dréno B., 2017; Heng A. H. S. et al., 2021; Alshammrie F. F. et al., 2020; Melnik B. C., 2023; Kim H. J. et al., 2024; Zhu Z. et al., 2025].

Известно, что акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям, и характеризуется многокомпонентным патогенезом, ведущее значение в развитии которого имеет гиперсекреция себума, патологическая кератинизация инфундибулума колонизация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспаление. В настоящее время установлено, что акне характеризуется развитием ранней субклинической воспалительной реакции [Демина О. М., 2009–2024; Antiga E. et al., 2015; Dreno B. et al., 2015; Gollnick H. P. et al., 2015; Tan J. K. L. et al., 2018; Platsidaki E. et al., 2018; Dréno B. et al., 2020; Kim M. H. et al., 2020; Zouboulis C. C., 2020, 2022; Kurokawa I et al., 2021; Firlej E. et al., 2022; Mias C. et al., 2023; Huang L. et al., 2024; Xu W. et al. 2025]. Сообщается, что формирование воспаления на ранних стадиях подтверждено избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, пептидаз и нейропептидаз, активацией Toll-подобных рецепторов

(TLR), NOD-подобных рецепторов 1-го и 2-го типов (NLR; NOD1 и NOD2) и рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR). При этом патофизиологические механизмы инициации воспалительной реакции при акне являются сложными, данные о иммуногенетической регуляции данного процесса малочисленны и до конца не изучены [Agier J. et al., 2016; Zouboulis C. C. et al., 2010, 2022; Li X. et al., 2019; Bernales Salinas A., 2021; Zhang C. et al., 2021; Zhu W. et al., 2022; Dagnelie M. A. et al., 2022; Kusiak A. et al., 2022; Francisco S. et al., 2022; Tan J. et al., 2023; Huang L. et al., 2024; Huang Y. et al., 2025].

Молекулярно-генетические основы мультифакториальных заболеваний, в частности болезней кожи, в настоящее время активно изучаются как отечественными, так и зарубежными авторами. Гипотеза о генетической детерминированности акне основывается на совокупности клинических данных, включая начало акне в периоде полового развития, рецидивирование заболевания у молодых взрослых и более частое развитие акне при наличии отягощенного семейного анамнеза. При этом в доступной литературе имеются единичные исследования генетических особенностей акне, в которых, как правило, оцениваются ранее описанные однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) у пациентов с акне, но в разных популяциях, выборке по полу, возрасту, влиянию средовых факторов. Также не учитываются вероятность развития SNPs, повышающих риск развития морфофункциональных нарушений, кодируемых данными генами белков. Это подтверждает тот факт, что поиск генотипических маркеров у пациентов с различной степенью тяжести акне представляет трудную задачу, что обусловлено многофакторным патогенезом и ролью триггерных факторов в формировании заболевания [Рябова В. В., 2021; Wang H. et al., 2015; Lichtenberger R. et al., 2017; Garba M. et al., 2020; Younis S. et al., 2021; Heng A. H. S. et al., 2021; Kim H. J. et al., 2024; Deng M. et al., 2024; Yang X. et al., 2025]. Данные проведенных исследований по изучению роли генов, кодирующих сигнальные молекулы и их рецепторы, определяющие работу звеньев иммунной системы, каскада регуляторных компонентов (интерлейкинов, факторов роста, хемокинов) в воспалительной реакции являются не только разнонаправленными, но и

преимущественно носят противоречивый характер [Ehm M. G., 2017; Petridis C. et al., 2018; Ibrahim A. A. et al., 2019; Akoglu G. et al., 2019; Heng Sing, Hwee A. et al., 2021; Yang T. et al., 2021; Shehata W. A. et al., 2021; Younis S. et al., 2021; Elsaie M. L. et al., 2022; Zhang H. et al., 2023; Deng M. et al., 2024]. В настоящее время известно, что гомеостаз сальной железы контролируется совокупностью эндогенных регуляторных механизмов, ведущая роль среди которых отводится андрогенам, эстрогенам и прогестерону [Ceruti J. M. et al. 2018; Jin R. et al., 2022; Liu Y. et al., 2024]. При этом предполагается генетически детерминированная повышенная рецепторная активность сальных желез (СЖ) к перечисленным гормонам. Тем не менее, на сегодня отсутствуют объективные данные и не определены гистоморфологические и иммуногистохимические маркеры (ИГХ-маркеры), подтверждающие гиперчувствительность рецепторов СЖ при акне.

Сообщается, что при папулезной форме акне лангерин экспрессируется в шиповатом и базальном слоях, а пустулезная форма характеризуется снижением его экспрессии. При этом наличие или отсутствие инфильтратов из антигенпрезентирующих клеток лишь указывает на возможную преимущественную направленность ответа иммунной системы [Губарева А. В., 2009]. Имеются сведения, что гиперплазия СЖ при акне регулируется с-МУС [Kurokawa I. et al., 2020], в эксперименте была отмечена избыточная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2 (epidermal growth factor receptor 2, EGFR2) в себоцитах СЖ [Dahlhoff M. et al., 2015], в молекулярных механизмах регуляции пролиферации и дифференцировки СЖ участвует бета-катенин (beta-Catenin) [Feldman A. et al., 2019]. Однако, в настоящее время отсутствует дифференцированная оценка уровня экспрессии данных ИГХ-маркеров в основных структурных паттернах кожи, их корреляционные взаимодействия между собой и с основными патогенетическими иммунными и генетическими факторами акне и, соответственно, их роль в патогенезе тяжелого течения акне. Более того, полностью отсутствует детализированная иммуногистохимическая характеристика экспрессии патогенетически значимых рецепторов половых гормонов (андрогены, эстрогены и прогестерон), а также лангерина (мембранный

рецептор клеток Лангерганса), фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина.

В целом следует констатировать, что, исследований о генетической регуляции, нарушениях иммунного и цитокинового статуса, и также гистоморфологических и ИГХ-маркерах у пациентов с акне в профильной литературе имеется небольшое количество, а сведения, излагаемые в них, достаточно фрагментарны [Mina-Vargas A., 2017; Törőcsik D. et al., 2018; Yang X. et al., 2019; Heng A. H. S, et al., 2020; Younis S. et al., 2021; Chen X. et al., 2022]. Это не позволяет сделать обобщающее заключение о степени их значения в качестве одного из ведущих патогенетических звеньев заболевания, а также определить перспективы решения данной проблемы.

Актуальным является уточнение и расшифровка ряда патогенетических механизмов воспаления при акне. Важным представляется оценка роли маркеров генетического, иммунологического, цитокинетического и иммуногистохимического факторов патогенеза акне и определение с помощью алгоритма математического моделирования уровня значимости предикторного потенциала диагностированных показателей в формировании тяжелого течения дерматоза. Это определило целесообразность молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований патогенеза акне тяжелого течения для прогнозирования персонафицированного риска развития заболевания и алгоритма оптимальной тактики последующих лечебно-реабилитационных мероприятий.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует специальностям 3.2.7. Иммунология (медицинские науки) (направления исследования: №2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии, №4. Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях, взаимодействии с микробиомом и др.), №5. Изучение патогенеза иммуопосредованных (аллергии, первичные и вторичные

иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний, №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов, №8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы), 3.1.23. Дерматовенерология (направления исследования: №2. Этиология и патогенез дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными проявлениями заболеваний, №4. Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП).

### **Степень разработанности темы исследования**

Результатами многочисленных исследований показано, что в патогенезе акне играют значение 4 основных звена: гиперсекреция себума, патологический фолликулярный гиперкератоз, воспалительная реакция и обсеменённость СЖ С. *acnes* [Потекаев Н. Н., 2007–2015; Перламутров Ю. Н., 2007-2025; Makrantonaki E. et al., 2011; Dréno B., 2017; Clayton R. W. et al. 2019; Altunel C. T. et al., 2025]. Установлено, что в развитии акне играют роль активация TLR2 кератиноцитов, распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), цитокинов, хемокинов, инфламмасом, нейроэндокринных регуляторных механизмов и других провоспалительных мишеней, участвующих в активации иммунного распознавания и ответа [Moreno-Arrones O. M. et al., 2016; Erdei L. et al., 2018; Fore F. 2020; Bernales Salinas A., 2021; ElAttar Y. et al., 2022; Jin R. et al. 2022; Firlej E. et al., 2022; Prawitasari S. et al., 2023].

Анализ исследований по геномной ассоциации и генов-кандидатов при акне

показал противоречивые данные [He L. et al., 2014; Demirkan S., et al., 2019; van Steensel M. A. M., 2019; Heng S. H. A. et al., 2021; Mohammed S. M. A. et al., 2022; Chen X. et al., 2022; Liu W. et al., 2025]. В целом, имеющиеся данные GWAS выявили шестнадцать генетических локусов, отмеченных SNP, ни один из которых еще не подтвержден независимыми исследованиями. [Lichtenberger R. et al., 2017]. Подчерчивается значение наследования акне, особенно по материнской линии, однако отдельные гены, ответственные за высокую наследуемость заболевания окончательно не ясны [Petridis C. et al., 2018]. По данным мета-анализа было изучено 60 генов и их 100 вариантов, участвующих в развитии акне, которые были распределены на 2 основные группы: гены и варианты генов, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях и гены, регулирующие функцию СЖ [Heng S. H. A. et al., 2021]. Другие авторы выявили 43 локуса, содержащих 46 независимых генетических варианта, ассоциированных с акне [Mitchell B. L. et al., 2022]. Однако, результаты по изучению генов, кодирующих структуру и функциональную активность СЖ, синтез андрогенов и ряда опосредованных механизмов, предположительно играющих значение в развитии акне значительно гетерогенны [Chamaie-Nejad F. et al., 2018; Farag A. G. A. et al., 2019; Feng J. et al., 2025; Miskinyte S. et al., 2025].

Гистоморфологическая структура кожи при акне достаточно хорошо описана, однако имеется ряд неточностей и противоречивых данных, свидетельствующих о необходимости детализации описания патоморфологических изменений кожи при акне, в частности при ее тяжелом течении [Ottaviani M. et al., 2020; Kurokawa I. et al., 2021; Thanh L. T. V. et al., 2022].

Установлено, что кожа является дополнительным экстра-надпочечниковым органом, имеющим эндогенную стероидогенную способность. Активация СЖ при акне происходит как при абсолютной, так и при относительной гиперандрогемии на фоне гиперпрогестеронемии и гипоэстрогении [Zouboulis C. S., 2009; Chen P. et al., 2022; Clayton R. W. et al. 2024; Naamneh Elzenaty R. et al., 2022]. Приводятся данные об увеличении экспрессии гиперпролиферативных

кератинов (K6, K16 и K17), а также филлагрина в выводных протоках сально-волосяного фолликула (СВФ) при акне. Анализ образцов биоптатов кожи показал увеличение количества клеток Лангерганса и дендритных клеток в зоне закрытого комедона и значительное повышение процента экспрессии forkhead box P3 (FOXP3+) в эпидермисе [Attias M. et al., 2010; Kurokawa I. et al., 2020; Fontao F. et al., 2020; Huang L. et al., 2024].

Приведенные данные анализа указывают, что в изучении патогенеза акне накоплены определенные знания, однако до настоящего времени в проблеме акне сохраняется много спорных и нерешенных вопросов.

В связи с вышеизложенным необходимость прогнозирования и ранней диагностики акне тяжелого течения с учетом биохимических, генетических, иммунологических, морфологических и иммуногистохимических механизмов прогрессирования определили актуальность работы, являются обоснованием ее цели и задач.

### **Цель исследования**

определить ведущие патогенетические механизмы развития акне тяжелого течения на основании комплексного клинико-иммунологического, молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований и разработать подходы к ранней диагностике и персонализированному прогнозу заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности акне с прогрессивным течением.
2. Определить уровень интерлейкинов: IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерферонов III типа (IL-28A / IFN- $\lambda$ 2, IL-29 / IFN- $\lambda$ 1) в сыворотке крови и оценить их влияние на течение акне.
3. Охарактеризовать особенности экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови

пациентов с акне тяжелого течения и механизмы участия в патогенезе дерматоза.

4. Определить роль полиморфных локусов генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции в патогенезе акне.

5. Исследовать закономерности дифференцированной экспрессии рецепторов половых гормонов: рецепторов андрогенов (Androgen Receptor), рецепторов эстрогенов (Estrogen Receptor), рецепторов прогестерона (Progesteron Receptor) в структурных паттернах кожи пациентов акне иммуногистохимическим методом и установить их патогенетическую роль в развитии тяжелого течения дерматоза.

6. Изучить особенности дифференцированной экспрессии мембранного рецептора клеток Лангерганса – лангерина (Langerin), фактора транскрипции c-MYC, рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), бета-катенина (beta-Catenin) в структурных паттернах кожи пациентов акне иммуногистохимическим методом и оценить их патогенетическое значение при акне тяжелого течения.

7. Определить молекулярно-генетические и иммуногистохимические факторы терапевтической эффективности у пациентов с акне тяжелого течения.

8. Оценить корреляционную взаимосвязь клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров в развитии акне и на основе полученных данных о механизмах развития акне дать характеристику патогенеза, определить наиболее информативные предикторы формирования тяжелых форм акне и разработать прогностическую модель развития дерматоза с прогрессивным течением с последующей оценкой

ее эффективность.

### **Научная новизна**

Разработана концептуальная схема основных патогенетических механизмов развития акне. В результате проведенного исследования получены новые знания о клинико-эпидемиологических особенностях течения акне тяжелой степени. Определено, что риск развития тяжелых папуло-пустулезных акне, узловатых акне умеренной степени тяжести был в 2,78 раза выше у женщин, чем у мужчин, тогда как риск формирования узловатых акне тяжелой степени, конглобатных акне показал противоположную закономерность и был в 2,78 раза выше у мужчин, чем у женщин. Выявлено, что наличие семейного анамнеза наследственной отягощенности по акне при наличии заболевания у брата достоверно повышает риск развития дерматоза в 1,99 раза.

Впервые установлено, что в патогенезе акне значимыми являются факторы, регулирующие воспаление: IL-2, семейство IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, семейство IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерфероны III типа (IL-28A / IFN- $\lambda$ 2, IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), свидетельствующие о формировании иммунологического дисбаланса у пациентов тяжелой формой акне, в основе которого лежит несостоятельность цитокиновой регуляции (повышение IL-2, IL-12 (p40), IL-12 (p70) IL-20, IL-22, IL-26, IL-10 и IL-19) и активация семейства интерферонов III типа IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1. Впервые уточнена роль цитокинов семейства IL-10 и интерферонов III типа в патогенезе акне, включающая провоспалительный компонент хронизации воспаления (IL-10, IL-19, IL-22, I-L26, IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), антимикробную активность (IL-22, IL-26), патологический фолликулярный гиперкератоз (IL-20, IL-22) и ингибирование ангиогенеза (IL-20).

Определены особенности экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови пациентов с акне тяжелого течения и механизмы участия в патогенезе дерматоза.

Впервые с использованием современных молекулярно-генетических

методов особенности распределения полиморфных локусов генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции у пациентов с тяжелым течением акне.

Впервые установлены данные о дифференцированной экспрессии рецепторов половых гормонов: рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона в структурных паттернах кожи пациентов акне тяжелого течения и определено их значение в патогенезе заболевания.

Впервые получены результаты о дифференцированной экспрессии лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне и определено их значение в патогенезе дерматоза.

Впервые проанализирована взаимосвязь иммуногистохимических маркеров с морфологическими изменениями при акне, а также получены результаты иммуногистохимических исследований возрастных и гендерных особенностей тяжелого течения акне.

Разработан комплекс математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения с использованием алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, MJP LASSO, RF и XGB, которые включали достоверно значимые биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические предикторы риска формирования дерматоза. Показана высокая прогностическая значимость разработанных математических моделей риска развития акне тяжелого течения.

### **Теоретическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении знаний о механизмах врожденного иммунитета и молекулярно-генетической регуляции патогенеза акне тяжелого течения. Благодаря проведенной работе выявлены клиничко-эпидемиологические особенности акне тяжелого течения, что расширяет представления о патогенезе и создает основу для ранней диагностики и прогноза тяжелого течения дерматоза.

Показано, что регуляторные механизмы патогенеза акне с прогрессивным течением обеспечиваются секрецией IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26), семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерферонов III типа (IL-28A / IFN- $\lambda$ 2, IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), участием полиморфных локусов 20 групп генов, экспрессией генов *TLR2* и *TLR4*, дифференцированной экспрессией рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона), лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина.

Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание молекулярных механизмов развития акне. Результаты диссертации использованы для создания математических моделей предикторов акне с целью ранней диагностики, а также могут быть базисом для создания инновационных методов и патогенетически обоснованного лечения.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость работы обусловлена комплексным подходом к изучению тяжелых форм акне с учетом широкого спектра биохимических, генетических, иммунологических и иммуногистохимических показателей.

Полученные данные о клиничко-эпидемиологических особенностях акне тяжелого течения (возраст начала, длительности заболевания, клинической формы в дебюте, темпы прогрессирования, методы применяемой ранее системной терапии, наличие и количество рецидивов и их причины, отягощенный семейный анамнез, показателей липидного обмена) расширяют представления о патогенезе заболевания и создают основу для ранней диагностики и прогноза тяжелого

течения дерматоза.

Важное научно-практическое и фундаментальное значение работы состоит в выявлении дополнительных сведений о механизмах врожденного иммунитета при акне тяжелого течения. Полученные результаты фундаментального характера раскрывают новые аспекты патогенетических механизмов развития тяжелого течения акне. Данные о роли факторов, регулирующих воспаление: IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и семейства интерферонов III типа (IL-28A / IFN- $\lambda$ 2, IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови пациентов с акне тяжелого течения способствуют углублению знаний о патогенезе дерматоза.

Результаты исследования полиморфных локусов генов, определяющие работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции являются важными для формирования новых знаний о генетической детерминированности развития тяжелой формы акне.

Впервые доказано патогенетическое значение дифференцированной экспрессии рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона) в структурных паттернах кожи пациентов с акне и установлена их корреляционная взаимосвязь с клинико-anamнестическими факторами акне и выявленными полиморфными вариантами генов.

Впервые обоснованы регуляторные механизмы экспрессии лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне и определено их значение в патогенезе дерматоза.

Научно-практическая значимость настоящей работы заключается в

возможности использования полученных знаний об иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркерах акне при проведении научных исследований в области клинической иммунологии, дерматовенерологии, патологической физиологии, гистологии, эндокринологии, а также при клинических исследованиях лекарственных препаратов. Результаты работы используются в образовательном процессе в медицинских вузах, внедрены в практическую деятельность профильных лечебных учреждений.

Подготовлена перспектива для клинического применения прогностической модели развития акне тяжелого течения, что позволит персонализировать тактику ранней диагностики и терапии заболевания.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования послужил системный подход и проведенный комплексный анализ исследований зарубежных и отечественных авторов, посвященных акне тяжелого течения, что позволило определить ведущие направления исследований, сформулировать цель и задачи. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ м. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания ЛЭК №138 от 13 октября 2014 г., в редакции 12.02.2025). В работе использованы высокоинформативные методы исследования (клинический, лабораторный, молекулярно-генетический, иммунологический, гистологический и иммуногистохимический (ИГХ)). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.11.) Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy, с использованием программных продуктов Microsoft Excel 2016, GraphPad Prizm 5.0 и Statistica 10.0 [44]. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и 95% доверительного интервала (95%-й ДИ). При сравнении средних величин совокупностях количественных данных с нормальным распределением – рассчитывался t-критерий Стьюдента, без признаков нормального распределения

– U-критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Иммунные механизмы воспаления при акне тяжелого течения включают последовательное участие цитокинов семейства IL-12 на разных этапах иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL-27 и IL-35, свидетельствуя о продолжающемся хроническом воспалении. Дифференцированная роль цитокинов семейства IL-10 и интерферонов III типа в патогенезе акне определяется провоспалительным компонентом хронизации процесса (IL-10, IL-19, IL-22, IL-26, IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), антимикробной активностью (IL-22, IL-26), инициацией патологического фолликулярного гиперкератоза (IL-20, IL-22) и ингибированием ангиогенеза (IL-20).

2. Молекулярно-генетическими маркерами тяжелого течения акне являются полиморфизм генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции.

3. Дифференцированная экспрессия рецепторов половых гормонов (рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона), лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне тяжелого течения является патогенетическими маркерами иммуноэндокринной регуляции воспаления.

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с использованием доказательной базы с применением доступных на сегодняшний день методов обследования. Достоверность результатов доказана при многофакторном анализе фактических данных обследования пациентов репрезентативной выборки с использованием обоснованных методологий, современных методик сбора и статистической обработки полученных результатов с учетом целей и задач проведенного исследования.

Основные положения диссертационной работы были доложены, обсуждены и одобрены на Российском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (Москва, 2013); II, III, IV, V Московском Форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2012–2015); XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2013); II, III, IV Национальных конгрессах «Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология» (Москва, 2012, 2013, 2015, 2020); X Европейском конгрессе по эстетической медицине U.I.M.E. (Москва, 2014); Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2013–2017, 2019–2022); II Междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2014); 24<sup>th</sup> Congress European Academy of Dermatology and Venereology (Copenhagen, Denmark, 2015); 13<sup>th</sup> Symposium European Academy of Dermatology and Venereology (Athens, Greece, 2016); Европейском конгрессе по эстетической и лазерной медицине (Москва, 2017); XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2017); 15<sup>th</sup> International Conference on Innate Immunity in memory of Alessandro Moretta (Chania, Crete, 2018); 27<sup>th</sup> Congress European Academy of Dermatology and Venereology (Paris, France, 2018); 4th International Conference on ImmunoMetabolism: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism (Rhodes, Greece, 2019), 16th International Conference on Innate Immunity (Rhodes, Greece, 2019), III Международном конгрессе «Health age. Активное долголетие» (Москва, 2021); 16–18-м Всероссийских Съездах НАДК (2023–2025).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры кожных болезней и косметологии ИНОПР, кафедры иммунологии Института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) и ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России 27 февраля 2025 года.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования, непосредственном участии в получении исходных данных, личном участии в апробации результатов исследования, в непосредственном личном участии в проведении иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по полученным результатам. Представленное диссертационное исследование полностью написано автором.

### **Внедрение результатов исследования**

Научные положения и практические рекомендации исследования внедрены в практику работы лаборатории молекулярной биологии Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, лаборатории молекулярной иммунологии Института молекулярной и экспериментальной медицины и патоморфологического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России, кафедры кожных болезней и косметологии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Центрального отдела специализированной медицинской помощи (ЦОСМП), отдела оказания специализированной медицинской помощи (ООСМП), филиалов «Юго-Западный» с клиникой аллергических болезней кожи, «Клиника им. В. Г. Короленко», «Зеленоградский», «Кутузовский», «Люблинский», «Первомайский», «Черемушкинский» ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», используются в учебном процессе на кафедре кожных болезней и косметологии ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные научные результаты диссертационного исследования опубликованы в 52 печатных работах, из них 23 статьи в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых для опубликования основных результатов докторских и кандидатских диссертаций, 2 патента РФ, 3 главы в рецензируемых монографиях, 1 учебное пособие, 2 статьи в периодической научной печати, 21 публикация в материалах конгрессов и конференций по специальностям 3.2.7 Иммунология, 3.1.23 Дерматовенерология.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 391 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), заключения, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, списка литературы и одного приложения. Библиографический указатель представлен 397 источниками (52 отечественных и 345 зарубежных). Работа проиллюстрирована 108 таблицами и 61 рисунком.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АКНЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Общие сведения о патогенезе акне и роль андрогенеза в развитии дерматоза

В настоящее время патогенез акне, одного из наиболее распространенных дерматозов, является сложным. Известно, что акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям, ведущее значение в развитии которого имеет гиперсекреция себума, патологическая кератинизация инфундибулума, колонизация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспаление. В настоящее время установлено, что акне характеризуется развитием ранней субклинической воспалительной реакции [14, 23, 32, 39, 48, 128, 146, 335, 336, 352, 370, 390, 391].

Современные данные показывают, что не только количество кожного сала, но и его состав играет основную роль в индукции кожных заболеваний, связанных с сальной железой (СЖ), включая акне. Известно, что липиды, синтезированные себоцитами СЖ и собственно разрушенные себоциты являются основными составляющими себума. Показано, что некоторые липиды кожного сала обладают комедоногенными свойствами, в частности олеиновая кислота. Изучение состава жирных кислот, образующихся в результате переэтерификации поверхностных липидов, показало, что уровни экзогенной линолевой кислоты значительно ниже при акне. Установлено, что избыточная секреция кожного сала с дисбалансом по липидному составу, соотношению оксидант/антиоксидант является одним из ведущих факторов патогенеза заболевания. Подчерчивается, что при акне в составе себума снижается количество незаменимых жирных кислот и линолевой кислоты, источником которых являются только продукты питания и что, вероятно, может быть скорректировано наличием этих липидов в рационе пациента [98, 250, 296, 316,

393].

Имеются результаты липидного анализа, которые свидетельствуют о том, что изменение состава липидов на поверхности кожи играет важную роль в развитии подросткового акне: установлено значительное повышение содержания диглицеридов, трирацилглицеролов, керамидов и ненасыщенных жирных кислот при акне легкой и средней степени тяжести; содержание фитосфингозина и сфинганина имело тенденцию к увеличению у пациентов легкой степени тяжести и к снижению – в при средней степени тяжести. При оценке липидов в сыворотке крови, у пациентов с акне часто наблюдаются аномальные липидные профили, включая общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности и липопротеины. Сообщается о роли ненасыщенных жирных кислот (омега-3 и омега-6) и связанных с ними метаболических ферментов в развитии акне. Так, предполагается, что омега-3 обладают защитным эффектом, в то время как омега-6 может способствовать развитию дерматоза [94, 224, 364, 380, 388].

Сообщается о достоверном повышении уровня триглицеридов и фосфатидилинозитола в составе себума у пациентов с акне женского пола. Кроме того, увеличение содержания ненасыщенных жирных кислот и уменьшения церамидов может способствовать снижению барьерной функции кожи у пациентов с акне. Показано, что в кожном сале у пациентов с акне значительно повышен уровень перекисного окисления липидов и процент окисленного сквалена [89, 329]. При этом фолликулярный гиперкератоз на фоне себореи приводит к образованию комедонов и закупорке выводных протоков сально-волосяных фолликулов (СВФ) [104].

Имеются данные об экспрессии себоцитами антимикробного пептида (АМП) – дермцидина, обеспечивающего защитные свойства себума. Кроме того, кожное сало расщепляется комменсальными бактериями до свободных жирных кислот, которые в свою очередь индуцируют экспрессию  $\beta$ -дефензина-2 себоцитами, что подтверждает роль сальных желез в защитной функции кожи. В эксперименте *in vitro* показано, что обработка себоцитов SZ95 пальмитиновой кислотой индуцировала значительное увеличение внутриклеточного уровня липидов и

секрецию провоспалительных цитокинов в себоцитах SZ95, что свидетельствует о значении свободных жирных кислот в развитии акне [101, 111, 175, 278].

Высокая нейроэндокринная активность кожи, проявляющаяся в локальном синтезе половых стероидов, совместно с циркулирующими андрогенами существенно увеличивает общую стероидную активность. Показано, что около половины общего циркулирующего тестостерона секретируется кожей и другими периферическими органами. Имеются данные о наличии синдрома предменструального напряжения у пациентов с акне, в патогенезе которого имеют значение колебания уровня половых гормонов во время менструального цикла. При этом установлено, что эстрогены и прогестерон обладают модулирующим свойством на центральной нервной системы (ЦНС) посредством эпигенетического влияния за счет связывания с ядерными рецепторами как в центрах репродуктивной системы головного мозга, так и в лимбической системе, которая контролирует эмоции, поведение и сон. В развитии данной патологии также участвуют нейроактивные метаболиты прогестерона, в том числе спонтанно секретируемые в ЦНС. По данным ряда исследований показано, что у пациентов с акне в коже отмечается гиперсекреция метаболитов андрогенов, включая тестостерон и  $5\alpha$ -дегидротестостерон ( $5\alpha$ -ДГТ), однако только у некоторых пациентов имеется гиперандрогенемия. Это подтверждает доминирующую роль локальных патогенетических механизмов в периферических тканях, определяющих клинические проявления акне. Установлено, что в клетках сальных желез имеются ферменты, конвертирующие тестостерон в  $5\alpha$ -ДГТ, который вызывает повышенную активность СЖ. Сообщается, что в результате воздействия андрогенов на рецепторы, активируемых пролифератором пероксисом- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) происходит ускорение дифференцировки себоцитов [13, 27, 43, 69, 255, 395]. Кроме того, подтверждена экспрессия в клетках СЖ, преимущественно кожи лица, изозима  $5\alpha$ -редуктазы типа I, которая конвертирует тестостерон в  $5\alpha$ -ДГТ в периферических тканях с помощью NADPH-зависимой реакции [108, 259].

Установлено, что в коже свободный дегидроэпиандростерон (ДГЭА)

синтезируется из холестерина кожи и из дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) адреналового происхождения. Помимо регуляции синтеза стероидов компонентами гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, показана регуляторная роль цитокинов, таких интерлейкин  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и фактора некроза опухоли (TNF), которые оказывают стимулирующее воздействие на центральные органы стероидогенеза и на собственно эпидермальные кератиноциты. Показано, что большая активность  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 3-го и 5-го типов ( $17\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type, 3, 5;  $17\beta$ HSD 3 и 5) отмечается в сальных железах кожи лица в отличие от других областей, что подтверждает избыточный синтез андрогенов *in situ* в области лица [91, 277, 313, 337].

Имеются данные, что в коже экспрессируются белки семейства цитохрома 3450 – CYP11A1, CYP17, CYP21A2, CYP11B1, а также стероидогенные белки StAR и MLN64, которые запускают стероидогенез в коже *de novo*. Кроме того, в серии экспериментов было показано, что дезоксикортикостерон, 18-дезоксикортикостерон, кортикостерон и кортизол синтезируются в коже *in situ* и вырабатываются, в частности, кератиноцитами (кортизол), а также меланоцитами и дермальными фибробластами (кортизол, кортикостерон) [214, 305, 321, 322, 351, 357].

Показано, что андрогены, включая тестостерон, кроме гиперплазии и гиперсекреции сальной железы вызывают замедление восстановления барьерных структур кожи, тогда как эстрогены и антиандрогены оказывают противоположное действие. Кроме того, тестостерон может угнетать работу телец Фатера – Пачини, которые являются источниками протонов для подкисления рогового слоя. Жирные кислоты, вырабатываемые в роговом слое, также изменяют кислотность кожи. Показано, что липиды пластинчатых телец, обнаруженных в корнеоцитах рогового слоя, такие как сфингомиелин, глюкозилцерамиды и фосфолипиды, являются промежуточными молекулами, легко превращающимися в сфингозин и дигидросфингозин, проявляют антимикробную активность в отношении *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Micrococcus luteus* и *C. acnes* [66, 281].

Интерес представляют данные о роли тканевых иммунных клеток, включая макрофаги и Т-лимфоциты, в конверсии стероидов *in situ* или стероидогенезе *de novo*. Кроме того, макрофаги и Т-лимфоциты экспрессируют гормональные рецепторы и являются мишенями стероидных гормонов [156, 158, 305].

Известно, что микробиом кожи поддерживается в сбалансированном состоянии с одной стороны, за счет *S.epidermidis*, подавляющих колонизацию кожи *C.acnes*, а также ингибирует индуцированную *C.acnes* секрецию кератиноцитами интерлейкина 6 (IL-6) и TNF. С другой стороны, *C.acnes* ограничивает пролиферацию *S. aureus* и *S. pyogenes* путем поддержания кислого рН СВФ за счет гидролиза триглицеридов кожного сала и секреции пропионовой кислоты. Следовательно, любое нарушение баланса микробиома может привести к нарушению кожного барьера, развитию дисбиоза кожи и активации врожденного иммунитета, приводя к развитию воспалительной реакции [51, 163, 367].

Показано, что дисбиоз при акне формируется параллельно с качественными и количественными нарушениями состава себума, в котором изменяется соотношение всех 6 флотипов *C.acnes*, выявляемое как у пациентов с акне, так и здоровых лиц. Сообщается о значительной связи между штаммами *C. acnes*, относящимися к флотипу I, и акне. Установлено, что *C.acnes* синтезируют иммуногенные белки в проток сальной железы, которые презентуются клетками Ларгенганса как антиген CD4+ Т-клеткам в лимфоузлах. Показано, что *C. acnes* индуцирует выработку интерлейкина 17 (IL-17) Т-клетками, что позволяет рассматривать акне как заболевание, опосредованное Т-хелпером 17-го типа (Th-17). В дополнение к Th-17, *C. acnes* способствует смешанному ответу Th-17/Th-1, индуцируя секрецию IL-17A и интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) специфическими CD4+ Т-клетками. Кроме того, активированные CD4+ Т-клетки стимулируют синтез IL-17 тучными клетками. Установлено, что тучные клетки являются основными продуцентами IL-17 на ранней стадии акне, что подчеркивает важность воздействия на ось тучные клетки/Th-17 при разработке терапевтических подходов [47, 136, 227, 326, 386].

По традиционным представлениям имеются данные о том, что *S. acne* колонизирует протоки СВФ, вызывает активацию врожденного иммунитета и трансформацию невоспалительных комедонов в воспалительные элементы – папулы, пустулы и узлы [43]. Также приводились сведения, что развитие воспаления отмечается лишь при акне средней и тяжелой степени. Показано, что микроорганизмы генерируют различные типы консервативных структурных компонентов, называемых патоген-ассоциированными молекулярными структурами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), которые могут распознаваться клетками врожденной иммунной системы. Этот процесс опосредуется паттерн-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRRs) и в результате образующийся комплекс PAMP-PRR запускает каскад сигнальных реакций, приводящих к выработке провоспалительных цитокинов и интерферонов, обеспечивающих перестройку иммунного ответа по отношению к конкретному микроорганизму. Регуляция сигналов PRR обеспечивает предотвращение избыточной воспалительной иммунной реакции и поддержание иммунного гомеостаза [93, 384].

Таким образом, к настоящему времени накоплены данные о том, что кожа является дополнительным экстра-надпочечниковым органом, имеющим эндогенную стероидогенную способность. Однако, несмотря на имеющиеся сведения о стероидной активности кожи и понимании механизмов андрогенной регуляции при акне, остаются не раскрытыми некоторые патогенетические механизмы, что требует проведения дальнейших клинико-морфологических исследований для определения молекулярных детерминант и их биологических путей развития данной патологии. Кроме того, в настоящее время важная роль в развитии акне отводится *S. acne*, которые инициируют развитие иммунных реакций, что опосредуется взаимодействием с врожденной иммунной системой и последующим развитием воспаления. Этот процесс обеспечивается TLR, активацией инфламмасом, индукцией генерации металлопротеиназ (MMP) и стимуляцией AMP. При этом данные о иммуногенетической регуляции данного процесса малочисленны, что определяет целесообразность продолжения

исследований в данной области для изучения патогенетики акне и определения его молекулярно-генетического базиса заболевания.

## 1.2. Значение иммунной системы при акне

Установлено, что в развитии акне играют роль активация Toll-подобных рецепторов-2 (TLR2) кератиноцитов, распознавание PAMPs, цитокинов, хемокинов, инфламмасом, нейроэндокринных регуляторных механизмов и других провоспалительных мишеней, участвующих в активации иммунного распознавания и ответа [23, 46, 138, 214, 298].

Показано, что именно кератиноциты вносят существенный вклад в иммунный ответ в коже за счет экспрессии ряда PRRs, среди которых TLRs и протеаз-активированные рецепторы (protease-activated receptors, PARs). Микробиом кожи вызывает активацию PARs и повышение синтеза АМП, таких как дермцидин, цитокинов: INF- $\gamma$ , IL-1, интерлейкин 8 (IL-8), интерлейкин 12 (IL-12), TNF, MMP и хемокинов, что обеспечивает прямую антимикробную активность и дополнительный хемотаксис клеток иммунной системы. В настоящее время известно, что себоциты и кератиноциты синтезируют  $\beta$ -дефензины и другие антимикробные пептиды, а TLR ответственны за распознавание PAMPs. В исследованиях *in vitro* было установлено, что *S. acnes* индуцирует экспрессию  $\beta$ -дефензина-2 (HBD-2) кератиноцитами и себоцитами. Установлено, что при акне нарушается регуляция синтеза АМП, включая HBD-2 и  $\beta$ -дефензин 3 (HBD-3), кателицидин LL-37 [59, 81, 100, 300].

Установлено, что при акне активируется путь Т-хелперов 1 типа (Th-1 - путь), а в пораженной коже выявляется инфильтрация Th-1-положительными клетками. Показано, что CD4+IL17+ Т-клетки аккумулируются вокруг СВФ и взаимодействуют с себоцитами в очагах поражения акне, которые в свою очередь

оказывают хемотаксическое действие на нейтрофилы, моноциты и Т-клетки через CXCL8 -зависимый путь. Кроме того, себоциты индуцируют дифференцировку наивных Т-клеток CD4 + CD45RA + в клетки Th-17, которая опосредована секрецией IL-6, трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и, что наиболее важно, IL-1 $\beta$ . Кроме того, себоциты взаимодействуют с *S. acnes* при созревании дендритных клеток [264, 392].

В исследованиях *in vitro* было показано, что *S. acnes* активируют адаптивный иммунный ответ, опосредованный секреции IFN- $\gamma$  и IL-17A Th-1 и Th-17 лимфоцитами, что способствует индукции Th-17-опосредованного иммуновоспалительного ответа с участием кератиноцитов, моноцитов и себоцитов. Кроме того, в перифолликулярных инфильтратах воспалительных поражений акне были обнаружены IL-17+клетки, а также IL-1 $\beta$ , IL-6 и TGF- $\beta$ , которые активируют Th-17. Помимо этого, Th-17 не только индуцируют хемотаксис нейтрофилов, которые способствуют антимикробному действию, но и вызывают повреждение тканей. В связи с полученными данными, акне может быть отнесено к Т-хелпером типа 17 (Th-17) -опосредованной болезнью. Кроме того, установлено, что TGF- $\beta$  является ключевым фактором в дифференцировке Th-17 и Трег-клеток, тогда как IL-17 и IFN- $\gamma$  являются синергично синтезируемыми противовоспалительными цитокинами кератиноцитов [5, 115, 146, 266].

Одним из наиболее изученных семейств рецепторов врожденного иммунитета является семейство TLR. Эта группа состоит из 10 (TLR 1-10) рецепторов PRRs, часть из которых связаны с плазматической мембраной, а другие расположены внутриклеточно. Известно, что TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 локализованы на клеточной мембране и специфичны к бактериальным компонентам, тогда как TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты бактериальной и вирусной природы. Кроме того, TLR также распознают и эндогенные молекулы, которые синтезируются при повреждении тканей и воспалении. Показано, что эндогенные лиганды могут избыточно активировать TLRs, что ведет к гиперреакции воспаления и к дальнейшему повреждению тканей.

Такой путь расценивается как один из основных механизмов иммунопатогенеза ряда патологий [149, 150, 241]. Подчеркивается, что *S. acnes* индуцирует врожденную иммунную систему через TLR2 и на ранних, и на поздних стадиях акне [43]. Показано, что экспрессия TLR в эпидермисе выше при комедонах и папулах в сравнении узлами, и в дерме - при папулах в сравнении с пустулами соответственно. Показано, что за счет активации TLR2 моноцитов *S. acnes* вызывают секрецию IL-8 и IL-12 и HBD-2 [82, 109, 205]. Имеются данные, что *S. acnes*, являясь доминирующим бактериальным агентом во время полового созревания, колонизируют СВФ и часто способны образовывать биопленку. Установлено, что экспрессия TLR2 повышается прямо пропорционально тяжести акне и цитокины синтезируются как итог взаимодействия *S. acnes* и TLR2, дефензинов и MMP через активацию PARs/ Показано, что потеря разнообразия флотипов *S. acnes* действует как триггер активации врожденной иммунной системы и воспаления при акне. Так, в эксперименте *in vitro* установлено, что инкубация культуры клеток кожи с флотипом IA1 вызывает повышение IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 по сравнению с инкубацией с комбинацией флотипов IA1 + II + III. При развитии тяжелого течения акне формируется гиперактивация TLR2, синтез IL-8 и MMP-9, диффундирующих через СВФ в дерму и эпидермис, которые в 5 раз более активные провоспалительные факторы в сравнении с *S. aureus* или *Streptococcus* [25, 127, 146, 294, 302, 334]. Имеются данные, что *S. acnes* стимулируют секрецию MMP, включая MMP-1, MMP-9 и MMP-13. Так, по данным Hamam M. A. и соавт. (2020) в сыворотке крови пациентов акне были значительно повышены показатели MMP-9 и подтверждена прямая корреляция уровня MMP-9 и площадью поражения кожи лица. Однако, по их данным взаимосвязи между MMP-9 и формированием рубцов при акне выявлено не было [30, 146, 164].

Сообщается об экспрессии мембранного белка – кавеолина 1 при акне, который является негативным регулятором экспрессии TGF- $\beta$  и участвует в реализации врожденного иммунитета [234].

Имеются сведения о нескольких семействах внутриклеточных рецепторов врожденного иммунитета, помимо TLR, одно из которых – NOD-подобные

рецепторы (NLR). К настоящему времени установлено, что часть этих цитоплазматических рецепторов инициируются фрагментами разрушенных микроорганизмов. Так, NOD1 активируется пептидогликаном грамотрицательных патогенов, а NOD2 – пептидогликанами как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. При этом процесс передачи сигнала внутри клетки происходит через активацию сигнальных киназ и семейства факторов транскрипции, в том числе ядерный фактор «каппа-би» (NF $\kappa$ B). Описано, что инициация ряда NOD- рецепторов вызывает формирование и запуск работы инфламмасом, которые активируют провоспалительные каспазы 1 или 5 (CASP1 и CASP5) с последующей секрецией провоспалительных цитокинов IL1 $\beta$  и IL18. При стимуляции *S. acnes* активированная инфламмазома NLRP3 вызывает активацию каспазы-1, что вызывает секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 и приводит к пироптозу.

Установлено, что пептидазы: дипептидилпептидаза IV (dipeptidyl peptidase IV, DP-IV) и аминопептидаза (amino-peptidase N, APN), синтезируются в организме человека и обеспечивают регуляцию биологических процессов, таких как рост, дифференцировка, межклеточные взаимодействия, и трансформацию клеток, в частности Т-лимфоцитов. Показана экспрессия этих пептидазы на себоцитах человека, их лекарственное ингибирование на ранних этапах развития акне оказывает супрессивный эффект на дифференцировку и синтез цитокинов в себоцитах и кератиноцитах. Также ингибируется секреция IL-3 Т-лимфоцитами, активированных *S. acnes* и происходит повышение экспрессии иммунносупрессивного фактора – TNF. Ингибиторы DP IV и CD13 активируют IL-1RA в себоцитах и клеточной линии кератиноцитов, подавляют пролиферацию Т-клеток, стимулированную *S. acnes*, и продукцию IL-2, а также усиливают экспрессию TGF- $\beta$ 1. Это подтверждает участие DP-IV и APN в обеспечении работы сальной железы и их значение как провоспалительных факторов в патогенезе ранних стадий акне [86, 205, 251, 257, 389].

Таким образом, приведённые сведения подтверждают, что акне является первичным воспалительным дерматозом с формированием воспаления на ранних

стадиях, что подтверждено избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, пептидаз и нейропептидаз, активацией TLR и PPAR. При этом патофизиологические механизмы инициации воспалительной реакции при акне являются сложными, до конца не изученными, что определяет необходимость их дальнейшего изучения.

### 1.3. Механизмы регуляция воспаления при акне

На сегодняшний день имеющиеся данные клинических, иммунологических, гистологических и иммуногистохимических исследований подтверждают, что воспалительная реакция является патофизиологическим базисом формирования акне [9, 18, 43, 128, 146, 335].

Важными являются варианты ответа Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th-1 и Th2), которые при Th-1- пути опосредуются цитокинами – IL-2 и INF- $\gamma$ , а гуморальный ответ частично зависит от Th2 через синтез IL4. Кроме того, Th2 лимфоциты стимулируют эозинофилы через IL-5, а CD4+, CD25+ и Foxp3-позитивные регуляторные Т-лимфоциты оказывают супрессивный эффект на иммунный ответ. Установлено, что Th2-цитокины IL-4 и IL-13 увеличивают синтез половых гормонов в коже, стимулируя экспрессию 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (HSD)1, ключевого фермента, ограничивающего скорость в синтезе половых стероидных гормонов в СЖ. Показано, что андрогены могут индуцировать синтез себоцитов и увеличивать секрецию жирных кислот и триглицеридов [94, 124, 377, 392].

Также показано, что CD4-позитивные Th-17-лимфоциты экспрессируют рецептор С, связанный с рецептором ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor – related orphan receptor С, RORC) как ответ на IL-23 с последующим высвобождением IL-17, IL-21, IL-22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

GM-CSF) и хемокин C-C мотив лиганд (chemokine (C-C motif) ligand 20, CCL20). Взаимодействие между CD40 и лигандом CD40 отвечает за переключение изотипа IgM на IgG. Кроме того, Th2 обеспечивают дополнительную активацию эозинофилов посредством IL-5, а CD4, CD25 и Foxp3<sup>+</sup> регуляторные T-лимфоциты угнетают иммунную реакцию. В последние годы было обнаружено, что цитокины IL-1, IL-23 и IL-17 повышены при гнойном гидрадените (инверсных акне), что указывает на роль клеток Th-17 в патогенезе заболевания. Взаимодействие между клетками, секретирующими IL-17, и тканевыми резидентными кератиноцитами, эпителиальными клетками и фибробластами вызывает местное воспаление и повреждение тканей [147, 261, 291, 320].

Полученные данные о наличии CD4<sup>+</sup> T-клеток в воспалительном инфильтрате при ранних стадиях подтверждают роль адаптивного иммунного ответа в патогенезе акне. Также было установлено, что *S. acnes* индуцируют CD4<sup>+</sup> к синтезу IL-17 и IFN- $\gamma$ , а также наличие клеток IL-17<sup>+</sup> в перифолликулярных инфильтратах к коже пациентов акне, что позволяет предположить, что акне может быть Th-17-опосредованным заболеванием. Предполагают, что штаммы *S. acnes* могут по-разному модулировать ответы CD4<sup>+</sup>, приводя к генерации клеток Th-17, которые обеспечивают либо гомеостаз, либо развитие акне. Кроме того, Th-17 обеспечивают хемотаксис нейтрофилов, модулируя антибактериальную активность, и вызывают повреждение тканей. Имеются данные, что тучные клетки являются основными продуцентами IL-17 на ранней стадии акне [119, 136].

Известно об эффективности топических ретиноидов, оказывающих противовоспалительный эффект за счет снижения экспрессии TLR 2 и IL-10 как в области пораженной, так и непораженной кожи. Показано, что ретиноид четвертого поколения – трифаротен обладает высоко селективной агонистической активностью в отношении RAR $\gamma$  [23, 51, 327, 334].

Подчеркивается о наличии убедительных сведений о раннем включении СВФ в развитие воспаления при акне. Установлено, что синтез себума индуцируется рецепторами сальной железы, включая рецепторы гистамина,

андрогенов, в частности ДГТ, нейромодуляторов (активируется субстанцией Р) и рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ, активируется при стрессе). Показано, что КРГ был биологически активен на себоцитах человека в эксперименте *in vitro*: индуцировал двухфазное увеличение синтеза липидов сальных желез. Также высказано мнение, что КРГ, вероятно, является аутокринным гормоном для клеток кожи человека эпителиального происхождения, таких как кератиноциты и себоциты, а также для меланоцитов, в то время как он проявляет паракринную активность на фибробластах человека [105, 397].

Важными компонентами патогенеза акне являются провоспалительная активность липидов, которые действуют в качестве лигандов рецепторов себоцитов, активируемых пролиферацией пероксисом. В настоящее время известно, что функциональная активность себоцитов регулируется через лиганды рецепторов, которые экспрессируются на себоцитах, среди которых лиганды андрогенов, эстрогенов, PPAR, нейропептидов, X-рецепторов печени (liver-X receptor ligands, LXR), гистамина, ретиноидов и витамина D. В результате взаимодействия образующиеся комплексы лиганд-рецептор активируют пролиферацию, дифференцировку, липогенез, метаболизм гормонов и секрецию цитокинов. Подчеркивается, что именно LXR, которые относятся к членам суперсемейства ядерных рецепторов, обеспечивают регуляцию гомеостаза холестерина и метаболизма липидов в сальной железе [94, 104, 255].

Помимо этого, установлено, что в составе кожного сала у пациентов с акне присутствуют липопероксиды, являющиеся продуктами перекисного окисления сквалена и снижения уровня витамина E, основного антиоксиданта себума. Под воздействием липопероксидов и мононенасыщенных жирных кислот нарушается пролиферация и дифференцировка кератиноцитов, при этом пероксиды могут дополнительно индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и активацию PPAR. Экспериментальным путем было подтверждено, что продукты перекисного окисления сквалена вызывают активацию NF-каппа-B с последующим увеличением уровней мРНК PPAR-альфа и IL-6. Кроме того, пальмитиновая кислота индуцирует активацию секреции IL-6, TNF, IL-1  $\beta$ , сопровождающуюся транслокацией и

активацией NF-κB, активацией PPARα и фосфорилированием STAT3, что потенцирует воспалительную реакцию и способствует гиперкератозу выводного протока СВФ. Имеются экспериментальные данные о провоспалительной активности ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав себума: линолевая кислота существенно повышает секрецию IL6, арахидоновая кислота обеспечивает незначительное увеличение синтеза IL-6 и IL-8, а пальмитиновая кислота активирует секрецию IL-1β в макрофагах, дифференцированных моноцитов *in vitro* и продукции IL-6 и IL-8 себоцитами. Кроме того, пальмитиновая кислота активирует инфламмасому NLRP3, что вызывает дополнительную секрецию IL-1β и воспалительную реакцию в себоцитах посредством передачи сигналов TLR2 и TLR4. При этом эпидермальный фактор роста (EFG) вместе с пальмитиновой кислотой может усиливать провоспалительные свойства себоцитов [101, 172, 210, 232, 340, 328, 387].

Предполагается, что сигнальные пути лептина могут быть вовлечены в провоспалительную регуляцию липидного обмена сальных желез и индукцию воспалительных ферментов и цитокинов. Себоциты могут высвобождать лептин после того, как они запускаются путем TLR-2 и TLR-4 или mTORC1. Лептин является гормоном, секретлируемым адипоцитами и регулирующим массу тела, а также обеспечивающим взаимосвязь обмена липидов и воспалительной реакции в различных тканях. Так в исследованиях *in vitro* было показано, что лептин индуцирует экспрессию циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), 5-липоксигеназы (5-lipoxygenase, LOX), увеличивает секрецию IL-6 и IL-8, а также активирует сигнальные пути сигнального преобразователя и активатора транскрипции – 3 (signal transducer and activator of transcription -3, STAT -3) и ядерного фактора κB (nuclear factor-κB) [21]. Кроме того, лептин также играет ключевую роль в дифференцировке клеток Th-17 и себоциты, экспрессирующие рецептор лептина (LEPR), могут поддерживать воспаление аутокринным путем [21, 204, 341].

Показано, что секреция IL-1α и IL-1β в сальной железе инициируются активностью транскрипционных IL-1α mRNA и IL-1β mRNA. Установлено, что в культуре клеток *in vitro* IL-1 вызывал ремоделирование СВФ и появление комедонов,

а при внесении в культуру клеток TNF и EGF происходила дезорганизация кератиноцитов в инфундибулуме СВФ и разрушение СЖ аналогично диагностируемому при тяжелой форме акне. Имеющиеся данные установили значительное увеличение экспрессии мРНК TNF, IL-8, IL-10 в областях пораженной кожи при акне [129, 135, 146, 204]. При этом в областях непораженной кожи у пациентов с акне выявлено повышение TLR-4, IL-2, IL-10, TIMP-2 и снижение MMP-9 [43]. Инициация TLR вызывает экспрессию генов компонентов иммунитета, в том числе кодирующих цитокины и хемокины, которые запускают хемотаксис и активацию клеточного компонента иммунитета [129, 215, 239, 246]. Также установлено, что в процессе воспалительной реакции, вызванной *S. acne*, моноциты и себоциты синтезируют IL-1 $\beta$  через активацию ключевого гена инфламмосом *NLRP3*. Регуляция этого механизма контролируется протеазами и активными формами кислорода (reactive oxygen species, ROS) [81, 215]. Имеются данные о взаимосвязи секреции цитокинов и акне, выявленных методом обратно-дисперсионно-взвешенного анализа (IVW): IL-8 повышает риск развития акне ( $p = 0,014$ ), а макрофагальный воспалительный белок (MIP)-1 $\beta$  оказывает протективное действие ( $p = 0,020$ ) на заболевание [253].

Показано, что пути активации TLR1 / 2 и TLR4 индуцируют изменение профиля экспрессии генов себоцитов, что подтверждает их участие в воспалительной реакции. Более того, были установлены кластеры генов (*C3*, *SERPINA3*, *IL6*, *VNN1*, *C1R*, *SAA1*, *SAA2* и *CFB*), которые кодируют белки, являющиеся сывороточными маркерами тяжелой системной воспалительной реакции при ряде заболеваний. В этой экспериментальной работе при культивировании себоцитов *in vitro* была выявлена экспрессия генов *SERPINA3*, *TNFAIP6*, *C1R*, *SERPINE1*, *C3*, *THBD*, *PLAU*, *IRAK2*, *SOD2*, *PLSCR1*, *VNN1*, *SAA1*, *SAA2*, *PTX3*, *S100A9*, *S100A8*, *CFB*, *IDO1*, которые регулируют синтез медиаторов, участвующих в заживлении ран. Также авторы установили большой пул цитокинов, индуцированных на уровне экспрессии генов, которые помимо генов *IL1 $\beta$* , *IL6* и *CXCL8* включали *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL10*, *CCL2* и *CCL20*. Исследование экспрессии генов на уровне генома показало, что себоциты способны быстро приобретать иммунокомпетентный статус в ответ на

активацию TLR1/2 и/или TLR4 на уровне экспрессии мРНК. При оценке профиля экспрессии генов себоцитов SZ95 *in vitro*, обработанных ингибитором miR-146a, индукция GNG7 была одной из самых высоких, в то время как при обработке клеток имитатором miR-146a экспрессия GNG7 была подавлена [131, 341]. Показано, что для поддержания недифференцированного состояния себоцитов необходима активация сигнального пути TGF- $\beta$ . Презентация лиганда TGF является триггерным фактором уменьшения экспрессии в генах, обеспечивающих синтез липидов кожного сала и дифференцировку себоцитов. В полногеномных ассоциативных исследованиях были выявлены локусы генов, ассоциированные с нарушением передачи сигналов TGF- $\beta$ , включая гены *TGFB2*, *OVOL1* и *FST*. Фактически, экспериментальные данные подтверждают точку зрения, что передача сигналов TGF- $\beta$  снижена в СЖ пациентов с акне [265, 287].

Таким образом показано, что в развитии воспаления при акне участвуют пути TLR2 и TLR4, активированные различными стимулами внутри и вокруг СВФ. Рядом исследований установлено участие различных клеток врожденного и адаптивного иммунитета, включая Th-1, Th-17, Foxp3, CD1, CD83 DCs, макрофагов и активированных тучных клеток наряду с секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов на ранних стадиях формирования воспаления при акне. Однако, точные механизмы иммуногенетического механизма развития акне не полностью понятны, а часть носят противоречивый характер, что требует дальнейших исследований в этой области.

## **1.4. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза акне**

### **1.4.1. Паттерн (структурные основы) функционального полиморфизма генов**

По современным представлениям выделяют хромосомные или моногенные болезни, развивающиеся в результате мутаций в одном конкретном гене, и

полигенные или многофакторные, обусловленные наследованием комбинации определенных аллелей в генах. Важно учитывать, что дополнительная сложность понимания патогенеза полигенных болезней определяется тем, что у генетически предрасположенных лиц заболевание может развиваться только в результате взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды.

Причина возникновения полигенных болезней была проанализирована в популяционных исследованиях и близнецовым методом. Основной отличительной характеристикой этой группы болезней является более высокий риск проявления заболеваний при конкордантности однояйцевых близнецов и при отягощенном семейном анамнезе, но этот риск ниже, чем при менделевском наследовании, с учетом неполной пенетрантности или низкой экспрессивности дефекта гена. Полигенные болезни развиваются в результате взаимодействия большого количества различных генов. При этом каждый случай полигенного заболевания является результатом взаимодействия комплекса наследственных и внешних факторов, что может привести к семейной предрасположенности, но без четкого менделевского наследования. Показано, что риск развития полигенного заболевания обусловлен полом, тяжестью болезни, семейной предрасположенности, частоты встречаемости данной болезни среди населения. Имеются сведения, что полигенные болезни определяются после пубертатного возраста, тогда как заболевания более старшего возраста меньше зависимы от наследственных факторов. Приводятся данные, что примерно у 28% генов установлены полиморфные аллели, что является основополагающим фактом для многообразия ответной реакции на влияние внешних факторов [15, 53, 88, 112, 157, 168, 209].

В настоящее время с помощью комплексных молекулярно-генетических методов изучается молекулярная основа этиологии полигенных болезней с уточнением молекулярных изменений, имеющих значение для функции гена. Известно, что в гене выделяют структурные и регуляторные части. При этом структурная часть, включающая кодирующие последовательности нуклеотидов – экзоны, чередуется с некодирующими последовательностями – интронами.

Понимание взаимосвязи между генотипом и фенотипом является одной из основных целей в биологии и медицине. Эталонная последовательность генома человека обеспечивает основу для изучения генетики человека, но систематическое исследование вариаций человека требует полного знания вариаций последовательности ДНК по всему спектру частот аллелей и типов различий ДНК. В настоящее время единицей генетической изменчивости является однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP). SNP – это изменения одной пары оснований в последовательности ДНК, которые происходят с высокой частотой в геноме человека и являются маркерами геномной области. Влияние SNP реализуется развитием функциональных изменений, включая замены аминокислот, изменения стабильности транскрипта мРНК и средства связывания транскрипционного фактора. Варианты с низкой частотой в популяции иногда называют мутациями, хотя они могут быть структурно эквивалентны SNP [15, 88, 112].

Предполагается, что возникновение акне в пубертатном периоде, персистенция заболевания у молодых взрослых и взаимосвязь с семейным анамнезом, обуславливает гипотезу о генетическом компоненте в патогенезе акне. В этом аспекте имеется подтверждение, что манифестация акне в период полового созревания совпадает с андроген-индуцированным увеличением СЖ с последующей гиперсекрецией себума, приводя к нарушению физиологии кожи при акне. Позднее было высказано предположение о значении генетически обусловленной аномалии дифференцировки клеток-предшественников сальной железы и ремоделирования тканей. Имеются сведения о клинических проявлениях акне при ряде аутовоспалительных синдромов. Так, например, синдром PAPA (OMIM # 604416) – гнойное аутовоспалительное заболевание, обусловленное аутосомно-доминантными мутациями гене *PSTPIP1* [40, 104, 169, 222, 247].

Сообщается, что наличие в фенотипе антигена HLA-B21 и сочетаний HLA A1-B17, HLA A2-B7, HLA A2-B12, специфичности HLA-DRB1\*13 и типа гаптоглобина Hp 1-1 свидетельствует о предрасположенности к формированию акне среднетяжелой и тяжелой форм [45].

Для поиска потенциальных взаимодействий между генами и модели ассоциации для SNP этих генов была предпринята попытка логистического регрессионного анализа в объединённой выборке из 2916 пациентов тяжелой степенью акне и 4716 практически здоровых лиц. Наиболее значимые доказательства ассоциации наблюдались в аддитивной модели для rs6896064 и в доминирующей модели для остальных SNP. В этом исследовании наблюдались значительные взаимодействия между SNP следующих генов: *SELL* × *MRPS36P2* ( $R_{\text{adjusted}} = 4,15 \times 10^{-10}$ ), *TP63* × *DDB2* ( $R_{\text{adjusted}} = 7,62 \times 10^{-09}$ ), *DDB2* × *CACNA1H* ( $R_{\text{adjusted}} = 1,89 \times 10^{-07}$ ), *ADAM19* × *GNAI1* × *CDH13* ( $R_{\text{adjusted}} = 1,22 \times 10^{-04}$ ) и *ADAM19* × *GABRG2* × *GNAI2* × *CDH13* ( $R_{\text{adjusted}} = 6,33 \times 10^{-05}$ ). Полученные данные, по мнению авторов, могут способствовать пониманию генетических особенностей акне [354]. Показана достоверная ассоциация развития акне с полиморфизмом гена *RETN-420C>G* и *IL6-572G>C*, а также высказано предположение о наследовании данной вариации у пациентов с акне, что может дать объяснение генетической составляющей в развитии этого дерматоза [97].

Проведенный анализ семейного анамнеза по акне указывает на то, что первая линия родства является основным фактором риска развития заболевания, определяя не только риск, но и степень тяжести процесса. Также было подтверждено предположение о том, что при сильной наследуемости развития акне, конкордантность между монозиготными по сравнению с дизиготными близнецами был выше как в отношении риска возникновения акне, так и для тяжести процесса. Кроме того, известно, что тяжесть воспалительной реакции и соответственно степень выраженности клинических симптомов определяется совокупностью патогенетических факторов, включая индивидуальные факторы генетической восприимчивости. Предполагается возможное аддитивное влияние материнского и отцовского семейного анамнеза на распространенность акне, т.к. большее ОШ = 2,6 наблюдается, если оба родителя имеют акне, по сравнению с ОШ = 2,1 и ОШ = 1,7 для материнского и отцовского акне соответственно [120, 169, 170, 217, 252, 267, 383].

Анализ исследований по геномной ассоциации и генов-кандидатов при акне

показал противоречивые данные. Несмотря на то, что в разных этнических группах имеются незначительные эпидемиологические отличия по частоте, тяжести и встречаемости клинических форм акне, представляется, что генетические ассоциации отличаются. Так было идентифицировано 17 геномных локусов, содержащих аллели, связанные с акне, включая 15 локусов в европейских популяциях и 2 – в ханьском китайском населении. Показан ассоциация трех генов (*OVOL1*, *FST* и *TGFB2*), связанных с клеточным сигнальным путем TGF- $\beta$  [167, 279, 293, 373]. По данным других авторов, анализ исследований GWAS генов-кандидатов акне выявил шестнадцать генетических локусов, однако ни один из которых еще не подтвержден независимыми исследованиями [252].

По данным мета-анализа, проведенного Heng Sing Hwee A. et al. (2021) было проанализировано 60 генов и их 100 вариантов, которые были распределены на 2 основные группы: гены и варианты генов, участвующих в иммунных и воспалительных реакциях и гены, регулирующие функцию сальной железы [170]. По результатам другого мета-анализа было выявлено 43 локуса, содержащих 46 независимых генетических варианта, ассоциированных с акне. Авторы установили ассоциацию 14 из 17 ранее зарегистрированных локусов восприимчивости к акне и 29 новых локусов восприимчивости к акне. При этом имеется предположение, что ранее выявленные гены-кандидаты акне в установленных локусах восприимчивости к акне, включая *LAMC2*, *TGFB2*, *WNT10A*, *LGR6*, *FGF2* и *GLI2* участвуют в потенциально согласованных биологических процессах патогенеза акне [269].

Таким образом, важным направлением исследований этиологии и патогенеза заболеваний, включая акне, является выявление генетических факторов риска для прогнозирования вероятности развития заболевания, а также определения биологических основ и патогенеза восприимчивости к формированию болезни. Кроме того, понимание патофизиологических основ генетических эффектов возможно для последующей разработки новых методов профилактики и терапии.

### 1.4.2. Генетические факторы в регуляции иммунного ответа при акне

Учитывая, что акне является хроническим воспалительным дерматозом, основные направления исследования генетических ассоциаций до настоящего времени были связаны с изучением генов, кодирующих клетки, сигнальные молекулы и их рецепторы, определяющие работу звеньев иммунной системы в патогенезе акне [81, 146, 170, 378].

Одним из наиболее изученных при акне является ген *TNF $\alpha$*  и его вариации в позициях -238, -308, -857, -863 и -1031 в промоторной области гена, что может оказывать положительное или отрицательное воздействие на экспрессию гена и соответственно являться риском развития акне или оказывать защитное действие, снижая синтез провоспалительного TNF- $\alpha$ . По данным двух метаанализов имеется ассоциация полиморфизма rs1800629 *TNF $\alpha$*  -308 G/A и развития акне в кавказской популяции. При этом был установлен более высокий риск развития акне при наличии рецессивного генотипа AA в отличие от гетерозигот AG и гомозигот GG. Имеются данные, что пациенты с гетерозиготным генотипом *TNF $\alpha$*  -863C/A подвержены риску развития акне. Оценка SNP в позициях -376, -308 и -238 промоторной области гена *TNF* показала, что носительство гаплотипа GAG *TNF* связано с предрасположенностью вульгарным акне, тогда как гаплотип GGG *TNF* связан с более ранним началом заболевания у пациентов мужского пола. Анализ подгрупп по этнической принадлежности показал повышенный риск рецессивного генотипа в кавказской популяции. Для решения вопроса о специфичности исследуемого SNP была проведена его оценка при ряде других воспалительных и аутоиммунных заболеваниях: псориазе, лепре, системной красной волчанке, но достоверных различий с группой сравнения выявлено не было. Однако в данное исследование были включены относительно небольшие группы пациентов, а также выводы не сопоставимы с другими подобными исследованиями [55, 248, 376].

Имеются данные о повышенной частоте SNP *TNF $\alpha$ -308 G> A* и *TNF $\alpha$  -238 G> A* в пакистанской популяции у пациентов с тяжелой формой акне (*TNF $\alpha$ -308 G> A*:  $\chi^2 = 34,6$ ,  $p < 0,001$ ; *TNF $\alpha$  -238 G> A*  $\chi^2 = 12,9$ ,  $p < 0,01$ ). Авторы показали, что существовала значительная разница между аллелями G и A у пациентов с акне и контрольной группой для -308 G> A (ОШ = 1,5; 95%-й ДИ = 1,07–2,19;  $p < 0,02$ ) и -238 G> A (ОШ = 1,6; 95%-й ДИ = 1,06–2,44;  $p = 0,02$ ), что указывает на ассоциацию акне с генотипами AA как в -308, так и в -238 локусах [61, 170].

При изучении о взаимосвязи полиморфизмов *TNF $\alpha$*  в пакистанской популяции было показано, что полиморфизм *TNF $\alpha$  863C/A* связан с акне, аллель -857C/T может оказывать защитную роль, тогда как аллель -1031 T/C не связан с формированием акне. При этом была установлена положительная корреляция полиморфизма *TNF $\alpha$  863C/A* и повышенной секреции TNF- $\alpha$ , общего холестерина и триглицеридов на фоне снижения ЛПВП в сыворотке крови у пациентов с акне. Аналогичные данные были выявлены у пациентов с акне в турецкой популяции [63, 376]. Имеется мнение, что именно TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  рассматриваются в качестве основных провоспалительных медиаторов в патогенезе акне. Однако Akoglu G. и соавт. (2019) при анализе ассоциации SNP генов *TNF  $\alpha$ -308* и *IL-1 $\beta$ -511* установили отсутствие статистически значимых корреляций с риском развития акне, степенью тяжести дерматоза и развитием рубцов постакне. Так генотипические варианты *TNF  $\alpha$ -308* и *IL-1 $\beta$ -511* статистически не отличались в группе пациентов с акне и группе контроля ( $p = 0,245$  и  $p = 0,466$ , соответственно). При анализе экспрессии IL-1 $\beta$  в биоптатах кожи пациентов акне и клинической тяжестью заболевания выявлена положительная корреляция ( $p = 0,022$ ), однако изучение генетической взаимосвязи между геном *IL-1 $\beta$*  и акне не проводилась [63, 135].

Одним из направлений исследования механизмов развития воспалительной реакции при акне и роли генетической детерминированности в ее развитии является изучение генов интерлейкинов и их рецепторов. В настоящее время приводятся сведения о генах *IL1A* (интерлейкин-1 $\alpha$ ), *IL1B* (интерлейкин-1 $\beta$ ), *IL4*

(интерлейкин-4), *IL6* (интерлейкин-6), *IL8* (интерлейкин-8), *IL-10* (интерлейкин-10), *IL17A* (интерлейкин-17A), *IL17F* (интерлейкин-17F), а также о генах антагонистов ИЛ и их рецепторов таких как *IL1RN* (антагонист рецепторов интерлейкина 1) и *IL4R* (рецептор интерлейкина-4), *IL17RB* (интерлейкин-17 рецептор В) и *IL-23R* (рецептор интерлейкина-23). Ряд исследований показали ассоциацию rs1800587 *IL1A* – 889 С / Т с акне в азиатской и европейской популяции, а аллель + 4845 G / Т был связан с развитием акне лишь у кавказцев, проживающих в Венгрии и Румынии. По данным ОШ = 1,34 (95%-й ДИ 1.14–1.54) была установлена выраженная ассоциация rs1800587 с акне. При этом носители аллеля Т, по мнению авторов, в результате выраженной активности воспалительной реакции из-за избытка синтеза ИЛ-1 $\alpha$  имеют высокий риск формирования тяжелой степени акне. В двух исследованиях сообщалось о более низкой распространенности генотипа СТ вариантов rs1800587 *IL1 $\alpha$* -889 С>Т среди лиц, страдающих акне [63, 68, 331].

Данные по изучению роли полиморфных генотипов *IL4* (-590 Т/С) не выявили достоверных различий с группой контроля, тогда как имелись достоверные различия в генотипах *IL4R* (Q551R А / G). Так установлено, что частоты мутантного генотипа *IL4R* GG, а также аллеля *IL4R* G были значительно выше при акне, чем в контрольной группе. Кроме того, при акне были выявлены более высокие частоты комбинированных генотипов *IL4R* GG с *IL-4* CC, СТ или ТТ. Однако при сравнении подгрупп по тяжести акне или реакцией на лечение, существенных различий отмечено не было ( $p > 0,05$ ) [68, 119].

Приводятся данные о взаимосвязи акне с полиморфизмом гена *IL6*– 572 G/C, однако показатель ОШ = 1,11 (95%-й ДИ 0,96–1,26) со значительной гетерогенностью, что свидетельствует о низкой степени ассоциации данного SNP с риском развития акне [31, 375]. Исследование возможного риска развития акне с полиморфизмом гена *IL8* – 251 T/A показало высокую степень значимости в пакистанской популяции, однако не нашло подтверждения при изучении в польской популяции. При этом суммарный ОШ был равен 1,03 (95%-й ДИ 0,91–1,15), что указывает на отсутствие достоверной связи данного SNP с

возникновением акне [170, 207, 324]. Также было показано отсутствие достоверной ассоциации полиморфизмов rs2275913 *IL17A*, rs763780 *IL17F*, rs1043261 *IL17RB* и rs11209026 *IL-23R* с тяжелыми акне [133].

Показано, что у пациентов тяжелой степенью акне определялись rs2243191 *IL-19* (генотипы TT и CT) относительно контрольной группы. При этом уровень IL-19 в сыворотке крови был повышен и отмечались его более высокие значения при генотипах TT и CT в сравнении с генотипом CC [78]. Имеются исследования, посвященные анализу генов рецепторов IL, в частности SNP IL1B – 511 C/T, IL-10 – 1082 A/G и IL1RN с переменным числом tandemных повторов (VNTR) установили отсутствие связи с акне и/или степенью тяжести заболевания в исследуемых популяциях [63, 68, 331].

Сообщается, что G аллель rs4133274 *MYC* на хромосоме 8q24 (72 п.н. upstream *MYC*) ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой формы акне у подростков (ОШ = 4,01 95%-й ДИ 2,37-6,82) [383].

Показано, что наиболее значимые ассоциации SNP гена *TGFβ* и акне выявлялись в локусах 11q13.1 (rs478304), 5q11.2 (rs38055) и 1q41 (rs1159268). Эти данные могут свидетельствовать о значении сигнального пути TGF-β в развитии акне. Сообщается о взаимосвязи rs1256580 *TGFB2* и акне [279, 293].

Приводятся противоречивые сведения о генах, кодирующих TLR. Так по данным одних исследований не было установлено взаимосвязи полиморфизмов *TLR4* с развитием акне. Также отсутствовала ассоциация акне с *TLR2* в кавказской популяции. Тогда как другие ученые при анализе данных GWAS в Сингапуре выявили 13 SNPs гена *TLR4* в области 3' UTR, которые были в значительной степени ассоциированы с развитием акне ( $p = 0,0212$ ) [170, 383].

Установлено, что SNPs гена *RETN* (резистин) – 420 C/G и +299 G/A были достоверно связаны с риском развития именно тяжелых форм заболевания, тогда как гаплотип (– 20/ + 299 GA) – только собственно с риском возникновением акне [62, 317]. Данные последних исследований показали, что аллели *RETN-420G* и *IL6-572C* повышают риск развития акне, а полиморфизм гена *IL6-572G>C* ассоциирован с отягощенным семейным анамнезом и тяжестью акне [97].

Показано, что профилирование экспрессии генов в коже пациентов акне может служить показателем генетической предрасположенности к акне, а также являться основой для создания терапевтических средств, модулирующих экспрессию выявленных генов [34]. Установлено, что в очагах поражения акне гены, кодирующие матричные металлопротеиназы 1 и 3 (MMP-1 и MMP-3) имели 92- и 64-кратное повышенные паттерны экспрессии соответственно. Другие гены с повышенной экспрессией включали провоспалительные цитокины: IL-8 (в 52 раза) и CXCL-2 (в 16 раз). Также было отмечено значительное увеличение экспрессии хемокинового рецептора 1 (CCR1), рецептора IL-7, рецептора IL-13 и членов семейства IL-1. Экспрессия нескольких антимикробных пептидов была также значительно увеличена в очагах поражения акне по сравнению с нормальной кожей, среди которых HBD-4 и гранулизин, которые были активированы более чем в 33 раза и в 2 раза соответственно [34]. Данные секвенирования РНК одиночных клеток (scRNA-seq) у шести пациентов с вульгарным акне были получены из базы данных GEO (GSE175817). Анализ вариаций набора генов показал наличие клеточной гетерогенности и дисфункции межклеточной коммуникации и метаболической сигнализации в пораженных тканях кожи пациентов с вульгарными акне [170, 372].

Таким образом, к настоящему времени накоплены сведения об ассоциации аллельных вариантов генов, кодирующих цитокины, их рецепторы с акне, однако эти результаты носят неоднозначный характер и зачастую слабо воспроизводимы в других исследованиях. Это определяет целесообразность проведения дальнейших исследований для выявления генетических детерминант акне и анализа биологических путей в патогенезе дерматоза.

### **1.4.3. Генетические факторы регуляции функции сальной железы**

В одном из первых исследований генетической детерминированности акне с помощью близнецового метода показано, что монозиготные близнецы с акне имели

практически идентичные показатели экскреции себума, однако степень тяжести акне у них достоверно отличалась друг от друга. Тогда как у дизиготных близнецов отмечены достоверные различия как в показателях секреции кожного сала, так и в степени тяжести дерматоза. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что секреция себума контролируется генетическими факторами, а клинические симптомы развиваются под влиянием эпигенетических факторов окружающей среды [353].

Показано, что варианты генов, регулирующих синтез андрогенов, опосредовано влияют на активность себоцитов. Предполагалась роль генов *CYP11A1* и *CYP17* в патогенезе акне. Эта гипотеза была высказана в связи с тем, что ген *CYP11A1* участвует в метаболизме эндогенного витамина А и ретиноидов, а ген *CYP17* кодирует цитохром P450c17 $\alpha$ , который является одним из ключевых ферментов биосинтеза андрогенов. Однако проведенные исследования показали противоречивые данные о значении генов *CYP11A1* и *CYP17* при акне. Так в двух из трех исследований по ассоциации rs743572 *CYP17A1* был связан с акне, тогда в третьем такая связь выявлена не была [92, 263, 324, 383].

Анализ ассоциации 2 SNPs *CYP19A1* (rs2236722 и rs700518) показал связь с развитием и степенью тяжести акне. При изучении связи полиморфизмов *CYP 17 T-34C* и *CYP19 T<C* в иранской популяции было установлено, что генотип *CYP17 TC* значительно увеличивал риск легкой, умеренной и тяжелой формы акне в 2,68, 2,28 и 2,94 раза соответственно, в то время как наличие генотипа *CYP19 TC* значительно повышало риск развития акне в целом и легкой степени акне в 2,1 и 3,2 раза соответственно. В другом исследовании было изучено влияние вариантов rs700518 *CYP19 A<G* на уровень половых гормонов и риск развития акне. Полученные результаты показали, что частота генотипа GG у всех пациентов (27,1%) была достоверно выше, чем у здоровых лиц в группе контроля (10,4%,  $p < 0,001$ ), что повышало относительный риск акне в 1,96 раза. Также наличие этого генотипа было связано с 1,5-кратным ( $p = 0,005$ ), 1,89-кратным ( $p = 0,011$ ) и 3,33-кратным ( $p = 0,019$ ) повышенным риском развития легкой, средней и тяжелой степени акне соответственно. Сообщается, что только два SNP: rs6474 и rs6465 гена *CYP21A2* были

значимо связаны с тяжелым акне у ханьцев ( $p = 0,001$  и  $p = 0,025$ , соответственно). При этом значимые ассоциации наблюдались только у пациентов мужского пола с тяжелыми формами акне по четырем вариантам: rs6474 *CYP21A2* p.Arg102Lys ( $p = 0,002$ ); rs6465 *CYP21A2* ( $p = 0,012$ ); rs8023263 *CYP19A1* ( $p = 0,037$ ) и rs2470152 *CYP19A1* ( $p = 0,007$ ) [92, 132, 370, 371].

Проведенное исследование полиморфизмов генов *HSD3B1*, кодирующего гидроксидельта-5-стероиддегидрогеназу, 3 бета- и стероидную дельта-изомеразу 1) и *HSD17B3*, кодирующего гидроксистероид 17-бета-дегидрогеназу 3 показало, что rs6428829 *HSD3B1* ассоциирован с возникновением акне в китайской популяции. При этом генотип GG, носители аллеля G, гаплотип AAT в *HSD3B1* были связаны с повышенным риском акне ( $p < 0,05$ ). Также гаплотип H8 гена *HSD17B3* был значительно связан с повышенным риском вульгарных угрей. Анализ ассоциации rs846910 *HSD11B1* с развитием акне показал, что носители генотипа GA и его аллеля A имели повышенный риск возникновения акне в 3,4 и 3,1 раза соответственно. Также генотип rs12086634 *HSD11B1* TG увеличивал риск акне в 3,2 раза, а его аллель G – в 3,2 раза [140, 374].

По данным первого исследования GWAS у пациентов с тяжелыми акне в китайской популяции из 101 SNP было выявлено два значимых SNP в локусе 11p11.2 (*DDB2*, rs747650 и rs1060573) и один SNP в локусе 1q24.2 (*SELL*, rs7531806), которые участвуют в метаболизме андрогенов, воспалительных процессах и формировании рубцов [31, 34, 167].

Имеются сведения, что сигнальные пути андрогеновых рецепторов (AR) и PPAR вовлечены в регуляцию деятельности СЖ, что опосредуется воздействием андрогенов. Установлено, что у лиц с нечувствительными AR (синдром нечувствительных андрогеновых рецепторов, SHAR) отсутствует избыточная продукция себума и не развивается акне, что подтверждает генетическую детерминированность сигнального андроген-рецепторного пути при акне. Подчеркивается, что AR является наиболее сложным транскрипционным комплексом. Андрогены и IGF1 усиливают выработку липидов за счет повышения сигнальных путей SREBF1, mTor и PPAR, одновременно ингибируя фактор транскрипции FoxO1.

Сообщается, что в эксперименте *in vitro* установлена взаимосвязь гиперсекреции кожного сала и его состава, воспаления и аномальной дифференцировки клеток-предшественников СЖ при развитии комедонов при акне. Приводятся данные об отсутствии взаимосвязи полиморфизма GAG гена AR при акне у мужчин [104, 118]. Сообщается об ассоциации акне с SNP гена *SRD5A2*, который кодирует фермент SRD5A2, превращающий тестостерон в ДГТ, что ведет к его избыточному синтезу в коже у пациентов с акне [203].

Предполагается, что одним из сигнальных путей функционирования себоцитов является путь рецептора витамина Д (vitamin D receptor, VDR), который экспрессируется клетками СЖ. Установлено, что активация VDR себоцитов оказывает воздействие на их рост и деление, а также секрецию липидов, IL-6 и IL-8. В связи с чем, гены, кодирующие VDR, IL-6 и IL-8 могут регулировать деятельность СЖ и способствовать возникновению акне [85, 310]. Имеются сведения о взаимосвязи полиморфизмов генов *IGF1* и *TGFB*, влияющих на секрецию липидов в себоцитах, и формировании акне [252, 348].

Предполагается, что гены, регулирующие развитие СЖ, могут играть значение в патогенезе акне. Так, показано, что активность *WNT10A* может влиять на выработку кожного сала в СЖ и регуляцию дифференцировки клеток-предшественников в себоциты. Другой ген, участвующий в развитии СЖ, является *LAMC2*, способствующий миграции клеток-предшественников в зону локализации СЖ [293, 348].

В исследованиях Yang X. и соавт. (2019) было выявлено два локуса восприимчивости в 6p25 (rs435048 *F13A1*) и 4q23 (rs1154469 *ADH7*), которые определены как новые локус восприимчивости к тяжелой форме акне в китайской популяции. Ген *ADH7* кодирует фермент ретинолдегидрогеназу, регулирующего синтез ретиноевой кислоты, что опосредовано подтверждает его роль в возникновении акне. Ген *F13A1* кодирует субъединицу фактора свертывания крови XIII A, являющийся последним зимогеном, который активируется в каскаде свертывания крови. Молекулярные дефекты фактора XIII могут приводить к склонности к кровотечениям и нарушению заживления ран, что следует учитывать в

формировании акне [373].

Таким образом, результаты исследования генетических факторов регуляции работы сальной железы немногочисленны, нередко носят противоречивый характер, что свидетельствует о необходимости продолжения дифференцированного изучения полиморфизмов генов-кандидатов, обеспечивающих функциональную активность сальной железы, а также их ассоциаций с риском возникновения акне.

#### 1.4.4. Генетические факторы, играющие опосредованное значение в патогенезе акне

Ряд исследований генетических ассоциация при акне показали, что в патогенезе акне играют значение другие гены, потенциально вовлеченные в пути развития дерматоза, но не оказывающие влияние на воспаление, иммунный реакции или активность сальных желез. Так было выявлено, что с развитием тяжелых акне связаны варианты генов: rs2901000 *BCL11A* (субъединица комплекса ремоделирования хроматина BAF BCL11A), rs4487353 *FGF2* (фактор роста фибробластов 2), rs1092479 *GLI2* (цинковый палец семейства GLI 2) rs158639 *LOC105378977*, rs28570522 *PINX1* (*PIN2* (*TERF1*) взаимодействующий ингибитор теломеразы 1) и rs7809981 *SUGCT* (сукцинил-КоА:глутарат-КоА трансфераза) ; rs435048 *F13A1* (коагуляционный фактор XIII A Chain) . При этом до конца неясны механизмы участия выявленных полиморфных локусов в патогенезе акне. Предполагается, что эта группа генов может оказывать опосредованное влияние на те или иные звенья патогенеза. Например, транскрипционный фактор *GLI2* регулирует экспрессию sonic hedgehog (*Shh*), который является компонентом сигнальных путей развития волосяного фолликула [170, 293, 373].

Проведенный анализ 14 локусов восприимчивости к акне показал, что с акне ассоциированы локусы rs121908120 *WNT10A* и rs34560261, расположенный в интроне 1 *SEMA4B*. При этом было выявлено, что миссенс-аллель p.F228I *WNT10A* оказывает защитное действие на развитие угрей. Белок Wnt-10a, кодируемый геном *WNT10A*,

экспрессируется в волосяном сосочке, а аллель p.F228I был описан как наиболее часто определяемый при рецессивной форме эктодермальной дисплазии (ОММ: 257980). В связи с этим уменьшение активности волосяных фолликулов и секреции себума в результате изменения работы Wnt-10a, согласуется с наблюдаемым защитным эффектом аллеля p.F228I на развитие акне. Вторым предполагаемым вариантом генетической ассоциации является rs34560261, расположенный в интроне 1 *SEMA4B* в 15q26.1. Предполагается, что одной из функций гена *SEMA4B* является регуляция синтеза транскрипционного фактора p63 (transcription factor p63, TP63), который регулирует эпидермальный морфогенез, в том числе развитие волосяных фолликулов. При этом редкие мутации в гене *TP63* также были описаны при моногенных синдромах эктодермальной дисплазии, что подтвердило защитную роль выявленных локусов гена *SEMA4B* в формировании акне. Исследования позволили выявить участие генов, включая *WNT10A*, *LGR6*, *TP63* и *LAMC2*, которые играют определенную роль в контроле развития, морфологии и активности волосяных фолликулов [125, 293, 369].

Анализ роли полиморфизма генов MMP и их ингибиторов – TIMP показал, что *MMP-1* 519 A/G генотипы AG и GG и аллель G повышают риск развития акне примерно в 2–3 раза. При этом у пациенток-женщин чаще идентифицировали генотип *TIMP-1* 372 C/T TT и аллель T по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,004$  и  $p = 0,001$ , соответственно) и генотип *TIMP-1* 372C/T TT, который был ассоциирован с отягощенным семейным анамнезом заболевания, риском поражения кожи спины, развития тяжелой степени акне и склонности к формированию рубцов. В исследованиях китайских ученых было установлено, что аллель C rs4789932 *TIMP2* достоверно связан с риском образования рубцов постакне (ОШ = 1,23 95%-й ДИ 1,10–1,37) [273, 360, 378].

В настоящее время в доступных литературных наиболее полно описанными SNPs, достоверно ассоциированным с акне являются полиморфные локусы генов *TLR4*, *BCL11A*; *CXCL8*; *CYP11A1*; *CYP17*; *CYP19*; *DDB2*; *FGF2*; *FST*; *GLI2*; *HSD11B1*; *HSD17B3*; *HSD3B1*; *IGF1*; *IL-10*; *IL1A*; *IL1B*; *IL1RN*; *IL4*; *IL4R*; *IL6*; *ITLN1*; *LAMC2*; *LAMC2*; *LGR6*; *LOC105378977*; *MMP2*; *MUC1*; *NLRP3*; *OVOL1*; *PINX1*; *PPARG*;

*RETN; SELL; SEMA4B; SPECC1L; SRD5A2; SUGCT; TGFB2; TIMP2; TLR2; TNF; TNFRSF1B; VDR; WNT10A* [171].

Данные секвенирования РНК одиночных клеток (scRNA-seq) у шести пациентов с вульгарным акне, полученные из базы данных GEO (GSE175817), идентифицировали 8 клеточных кластеров, включая эндотелиальные клетки, миелоидные клетки, лимфоциты, меланоциты, клетки сальных желез, гладкомышечные клетки, кератиноциты и фибробласты. Кроме того, наблюдалось наличие специфических изменений в метаболических путях, включая метаболизм рибофлавина, ниацина и липоевой кислоты [373]. Анализ генетического исследования методом секвенирования у 14 пациентов мужского пола с гнойным гидраденитом и фульминантными акне не выявил мутации в генах гамма-секретазного комплекса (*NCSTN, PSEN1, PSENEN, APH1B*) или в гене *PSTPIP1*, описанных при данных заболеваниях другими авторами [268].

Таким образом, имеются сведения о предполагаемых причинно-следственных генах, которые регулируют развитие, морфологию и активность волосяных фолликулов. Это играет опосредованное значение в развитии акне за счет изменения структуры пилосебоцитарной единицы, что обеспечивает благоприятные условия для бактериальной колонизации и развития воспаления. Однако роль и механизм влияния различных генов и их полиморфных локусов, имеющих опосредованное значение в формировании акне в настоящее время до конца не ясен, а исследования этих генетических ассоциаций при акне единичны и противоречивы, что определяет важность данного направления исследований.

#### **1.4.5. Роль экспрессии генов при системной терапии изотретионином пациентов с акне**

Согласно клиническим рекомендациям системный изотретиоин (СИ) является препаратом выбора при терапии тяжелых формы акне, включая конглобатные, узловатые акне, при риске формирования рубцов, а также акне резистентных к

другим видам терапии; при сочетании акне и выраженных психоэмоциональных расстройств, связанных с дерматозом [1].

Известно, что основными механизмами терапевтического эффекта СИ являются нормализация фолликулярной десквамации, снижение секреции себума и противовоспалительное действие. Известно, что СИ обладает минимальной способностью связываться с клеточными ретинол-связывающими белками, ядерными рецепторами ретиноевой кислоты (retinoic acid receptors, RARs) или рецепторами ретиноидной X (retinoid X receptors, RXR), но может действовать как пролекарство, внутриклеточно превращаясь в метаболиты, которые являются агонистами RARs и RXR. При этом СИ индуцирует апоптоз, а также подавление кожного сала через RAR-независимый механизм. В ряде исследований было показано, что СИ оказывает противовоспалительный эффект и вызывает апоптоз себоцитов за счет изменения экспрессии генов *FoxO1* и *p21*. Имеются данные, что при профилировании генов себоцитов SZ95 *in vitro*, получавших кратковременное (6 ч и 24 ч) лечение СИ, не было обнаружено повышенных уровней экспрессии генов *CRABP2*, *FOXO1*, *FOXO3* или *TP53*. По другим сведениям, в исследовании экспрессии генов в коже пациентов, получавших СИ, отмечалось повышение экспрессии *CRABP2* после одной недели лечения. Показано, что изотретиноин-опосредованная регуляция p53 и FoxO1 может истощить пул клеток-предшественников, секретирующих белок созревания, индуцированный В-лимфоцитами 1 (B lymphocyte-induced maturation protein 1, BLIMP1(+), способствуя инволюции СЖ. В нескольких исследованиях было показано, что СИ индуцирует апоптоз и остановку клеточного цикла в себоцитах SEB-1 человека и увеличивает экспрессию апоптотического белка TRAIL, который опосредует апоптотические эффекты изотретиноина в сальных железах человека [22, 23, 36, 58, 213, 233, 265, 356].

Однако помимо описанных нежелательных реакций и побочных эффектов СИ к настоящему времени накоплены сведения о резистентности пациентов к СИ, а также рецидивированию дерматоза примерно у 20 % пациентов. Возможным механизмом этого является изменение экспрессии генов, регулирующих

функциональную активность патофизиологических процессов при акне. Так, сообщается о повышении экспрессии генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса и снижении генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие липиды себума у пациентов с акне после приема СИ в течении 8 недель. Высказано мнение, что индуцированная СИ сверхэкспрессия p53 также может быть основным фармакологическим механизмом действия апоптоза себоцитов и изоретиноин-опосредованной тератогенности. Генетические варианты компонентов апоптотического сигнального каскада, такие как полиморфизмы гена, кодирующего белок RARA, могут объяснять различия в степени индуцированной изотретиноином апоптотической активности и, по-видимому, определять подгруппы пациентов, у которых развиваются либо более выраженные побочные эффекты от терапии изотретиноином, либо резистентность к лечению [28, 35, 36, 37, 38, 50, 58, 139, 280].

Сообщается, что СИ может активировать передачу сигналов IL-10 в регуляторных Т-клетках и наивных Т-клетках. Данные последних исследований показали, что у всех пациентов, получающих СИ выявлены изменения экспрессии генов, регулирующих воспалительную реакцию, активность и функцию Th-17 и TLR. При этом установлена роль генов *GATA2*, *C4BPB*, *CCR5*, *DEFA3*, *ELANE*, *MMP9* и *RPS4Y1* в обострении акне под влиянием СИ. Показано, что имеется изменение транскрипта у пациентов, получавших лечение СИ [79, 212, 213].

Имеются сведения об ассоциации 3 полиморфных локусов rs9303285, rs2715554 и rs4890109 гена рецептора ретиноевой кислоты (retinoic acid receptor alpha, RARA) формирования побочных эффектов СИ при терапии акне. Так, анализ гаплотипов с тремя локусами (rs2715554 С / Т – rs4890109 G / Т – rs9303285 Т / С) показал, что частоты гаплотипов СТG и ТТG в значительной степени связаны с возникновением артралгии, миалгии, носовых кровотечений и головной боли у пациентов, получавших СИ. Кроме того, было выявлено, что гаплотип ТCG был ассоциирован с носовым кровотечением и головной болью, тогда как гаплотип ТТТ – с артралгией и миалгией. Также было обнаружено, что аллель Т rs9303285 защищает от развития депрессии при терапии СИ [71].

Анализ возможной ассоциации rs2241766 и rs1501299 *ADIPOQ* в развитии побочных эффектов при лечении системным изотретиноином показал, что rs1501299 *ADIPOQ* может быть связан со снижением уровня ЛПВП в сыворотке крови пациентов акне после лечения СИ. Тогда как в отношении нарушения уровней других показателей липидного обмена (общий холестерин, ЛПНП и триглицериды) и печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) ассоциаций выявлено не было [151]. По данным других исследователей установлено, что генотипы СС и АС гена rs 7799039 *LEP* ассоциированы со значительным повышением уровня АСТ ( $p < 0,01$ ); генотипы СС, АС и АА – с повышением АЛТ ( $p < 0,001$ ; 0,004; 0,002 соответственно), а также все три генотипа ассоциированы с увеличением общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП после курсового приема СИ в дозе 0,5 мг/кг в течении 6 месяцев. При этом уровень IGF-1 был значительно снижен у пациентов с генотипами СС и АС ( $p < 0,001$ ). На основании этих данных предполагается, что rs 7799039 *LEP* может модулировать показатели липидного обмена и пациенты с генотипом rs7799039 *LEP* СС являются кандидатами для лечения СИ с наиболее выраженным клиническим [218, 271].

Полногеномное исследование 3 представителей семьи с наследственным анамнезом тяжелой формы акне установило 6 экзонных структурных вариации членов семейства генов кератин-ассоциированных белков (*KRTAP1-1*, *KRTAP4-7*, *KRTAP4-9*, *KRTAP4-11*, *KRTAP4-12* и *KRTAP4-3*) и 4 – среди генов *MUC1*, *FMN2*, *MUC7* и *NP1B5*. Эти данные, по мнению авторов, являются потенциальными локусами для их дальнейшего изучения при акне [142].

Таким образом, анализ наследуемости показывает, что акне является заболеванием со сложной генетически детерминированной совокупностью признаков. Исследование значения различных генетических факторов в патогенезе акне показали, что преимущественно были выявлены гены и их полиморфизмы, оказывающие влияние и/или регулирующие иммунные воспалительные реакции при акне. Данные проведенных исследований по изучению роли генов, кодирующих клетки, сигнальные молекулы и их рецепторы, определяющие работу звеньев иммунной системы, каскада регуляторных компонентов (интерлейкинов, факторов

роста, хемокинов) в воспалительной реакции являются не только разнонаправленными, но и нередко носят противоречивый характер. Результаты по изучению генов, кодирующих структуру и функциональную активность сальной железы, синтез андрогенов и ряда опосредованных механизмов, предположительно играющих значение в развитии акне также значительно гетерогенны. Результаты различных исследований показывают несоответствия: по некоторым данным сообщается, что определенный вариант гена увеличивает риск развития акне, тогда как других этого не происходит. Возможной причиной данного состояния вопроса о значимости генетической детерминированности патогенеза акне является отсутствие единого подхода в проведении исследования, анализе полученных результатов, недостаточной выборке, а также изучение различных популяций (преимущественно азиатов, европейцев и североамериканцев), которые эволюционно являются генетически неоднородными.

Все вышеизложенное требует разработки унифицированного подхода и анализа результатов молекулярно-генетических исследований в российской популяции пациентов акне с последующей стратификацией выявленных патогенетически значимых достоверно ассоциированных SNPs генов по их функциональной значимости на патогенетические механизмы акне.

### **1.5. Синтропия, коморбидность и ее значение при акне**

В настоящее время наличие у пациента сочетанной патологии описывается двумя терминами: сопутствующая патология (коморбидность) и мультиморбидность. При этом коморбидность определяется как комбинация сопутствующих заболеваний, как правило двух и более, у одного пациента, имеющих единый патогенез, тогда как мультиморбидность характеризуется развитием нескольких болезней, которые не объединены доказанным патогенетическим механизмом. Поэтому коморбидность является более сложным понятием по отношению к мультиморбидности. Имеются данные о росте

мультиморбидности, обусловленном как увеличением количества хронических заболеваний у одного человека, так и совершенствованием качества диагностических мероприятий по выявлению данной патологии. При наличии двух и более патогенетически взаимосвязанных патологий с позиции генетической предрасположенности одновременно к двум и более болезням, применяется термин «синтропия». В данном контексте важно наличие синтропных генов, которые определяют возможность развития заболеваний у одного пациента. В концепции дистропных заболеваний отмечается феномен «неразвития» («отталкивания») двух патологий при их сочетанном клиническом проявлении [26, 70, 166, 283].

В последнее время наибольшее внимание уделяется изучению мультиморбидной соматической патологии, включающей кардиометаболические заболевания (гипертоническая болезнь, гиперлипидемия и сахарный диабет), ишемическая болезнь сердца, хронические заболевания почек, артрит, ожирение и другие [355]. Имеются единичные публикации о коморбидной и мультиморбидной дерматологической патологии, среди которой акне, розацеа, экзема, псориаз, атопический дерматит, болезни соединительной ткани и другие [220, 363]. Показана взаимосвязь аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, псориаз, целиакию, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, сахарный диабет 1-го типа и болезни Крона на основании выявления около 44% синтропных генов этих нозологий. Анализ SNP по данным GWAS, ассоциированных с 18 аутоиммунными заболеваниями, включая очаговую алопецию, целиакию, болезнь Крона, первичный билиарный цирроз, псориатический артрит, псориаз, системную красную волчанку, системную склеродермию) показал, что в совокупности плейотропные SNP связаны с уровнями экспрессии 833 (17,4%) генов [155].

Показана относительно высокая частота встречаемости акне у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта. Сообщается, что у пациентов с акне частота встречаемости целиакии составляет 3,92%, что выше частоты целиакии (1%) в среднем в популяции на территории Российской Федерации. Показано также, что нередко акне сочетается и с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного

тракта, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией. Считается, что кишечная флора влияет на акне, возможно, взаимодействуя с механистической мишенью рапамицинового комплекса 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1). Имеется гипотеза стресс-индуцированного акне, когда под воздействием стресса микробиом кишечника вырабатывает нейротрансмиттеры (ацетилхолин, серотонин, норадреналин), которые проникают через слизистую оболочку кишечника и попадают в кровоток, приводя к системному воспалению [3, 24, 29, 49, 57, 309].

Сообщается, что отсутствует коморбидность акне с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, экземой и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в китайской популяции [312]. Тогда как в более позднем исследовании этих авторов у пациентов с акне в Сингапуре напротив была установлена коморбидность с атопией, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, экземой и СПКЯ. При этом наиболее высокая степень коморбидности акне была отмечена с экземой (ОШ = 1,323; 95%-й ДИ 1,085–1,614;  $p = 0,006$ ) и СПКЯ (ОШ = 2,387; 95%-й ДИ 1,024–5,565;  $p = 0,044$ ). Однако имеется гипотеза, что в данном случае генетические компоненты предрасположенности к акне, экземе и СПКЯ не являются синтропными [170].

Показано снижение риска развития и степени тяжести акне при сочетании у пациентов с акне и *keratosis pilaris* (ОШ = 0,32; 95%-й ДИ 0,14–0,70;  $p < 0,01$ ). При этом авторы предположили, что более низкая встречаемость акне у пациентов с *keratosis pilaris* может быть обусловлена снижением уровня секреции СЖ или дифференцированным фолликулярным кератозом, обусловленным генетическим факторами аналогичными при синдроме делеции хромосомы 18p [314].

Известно, что кожа экспрессирует ряд эндокринных рецепторов, включая AR в сальных железах и волосяных фолликулах, регулирующих секрецию себума и рост волос. Имеются клинические корреляции дисбаланса системной эндокринной регуляции и гомеостаза кожи, в частности, взаимосвязь акне, гипертрихоза и инсулинорезистентности [235, 392]. Проведенные исследования по ассоциации акне с другим соматическими заболеваниями выявили значительную связь акне с ожирением, стрессом и нерегулярным менструальным циклом. При

этом была установлена коморбидность акне, СПКЯ и ожирения и высказано мнение о развитии периферической гиперандрогении при ожирении, что может являться патогенетическим механизмом развития акне [67, 219].

Сообщается о повышении частоты встречаемости акне у пациенток с эндометриозом. Показано, что при наличии эндометриоза риск возникновения акне возрастает в 2,5 раза. Это с одной стороны связано с близким расположением полиморфного локуса rs4133274 на хромосоме 8q24 и геном с-MYC, с другой стороны обусловлено активацией путей STAT3 и NF-κB и индукцией секреции провоспалительных ферментов и цитокинов (IL-6 и IL-8) в себоцитах человека, что позволяет предположить, что передача лептина может быть вовлечена в провоспалительную регуляцию метаболизма липидов в сальных железах [52, 96, 126, 383].

Имеются данные, что у пациентов с акне отмечено повышение уровней общего холестерина и триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности [376].

Показано, что исследование коморбидности в большинстве случаев связано с определением наследственных факторов формирования сопутствующей патологии. Важным является тот факт, что изменения в общих (синтропных) генах могут проявляться по-разному при редко сочетающихся болезнях, что свидетельствует о разных клинических проявлениях одних и тех же патофизиологических механизмов формирования патологий. Установлено, что в результате межгенных взаимодействий коморбидных заболеваний оказывается модифицирующее влияние одного заболевания на другой, что ведет к клиническим проявлениям болезней.

В последнее время стало известно, что акне является мультигенным и мультитаргетным заболеванием, ассоциированным посредством ряда генов и их мишеней с гиперлипидемией, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, например, было обнаружено, что полиморфизмы генов *RETN-420* и *IL6-572* связаны с восприимчивостью к акне, а аллели *RETN-420G* и *IL6-572C* повышают риск возникновения дерматоза. Эти два полиморфизма генов

могут привести к возникновению метаболических заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и рак [97, 137]. Показано, что диета с высоким гликемическим индексом вызывает повышение уровней инсулина и ИФР-1, которые активируют передачу сигналов mTORC1, что приводит к акне, инсулинорезистентности и увеличению индекса массы тела. Таким образом, глубокое понимание взаимосвязи между акне и метаболическими заболеваниями способствует ранней профилактике, скринингу и лечению метаболических заболеваний [67, 282]. Имеются сведения, что в жировой ткани пациентов с ожирением увеличивается количество Th-17 и происходит нарушение врожденной иммунной функции белой жировой ткани с секрецией гипертрофированными адипоцитами TGF- $\beta$ , который играет ключевую роль в дифференцировке клеток Th-17. Кроме того, установлено, что rs1800629 *TNF $\alpha$*  308 G/A связанный с ожирением и метаболическими нарушениями у детей, увеличивает восприимчивость к акне [99, 355, 382].

Сообщается об ассоциации акне и гипертонической болезни, что обусловлено влиянием андрогенов на регуляцию тонуса кровеносных сосудов. Установлено, что тестостерон и его предшественник андростендион могут увеличивать экспрессию тромбоксановых рецепторов A2 через механизм андроген-зависимых рецепторов [106, 355]. Проспективное исследование уровней FoxO1, mTORC1, IGF-1, IGFBP-3 в сыворотке крови и метаболического синдрома у пациентов с акне в Турции показало, что акне ассоциировано с артериальной гипертензией, инсулиноподобным фактором роста-связывающим белком-3 (IGFBP-3), ЛПВП и факторами, связанными с метаболическим синдромом. Эти данные по мнению авторов, следует учитывать при назначении терапии [64].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что изучению сопутствующей патологии у пациентов с акне не уделяется должного внимания. Данный факт, вероятно, обусловлен отсутствием оценки распространенности закономерностей мультиморбидной и коморбидной патологии из-за различия в методах, популяционных данных, критериев формирования и группировки исследований. В доступной литературе полностью отсутствуют исследования

синтропии при акне, что связано с единичными исследованиями генетических особенностей акне, в которых, как правило, оцениваются ранее описанные SNPs у пациентов с акне, но в разных популяциях, выборке по полу, возрасту и т. д. Также не учитываются вероятность развития SNPs, повышающих риск развития морфофункциональных нарушений кодируемых данными генами белков, наличия синтропных генов коморбидной патологии акне, что определили целесообразность проведения данного направления исследований.

### **1.6. Гистоморфологическая характеристика структурных изменений кожи при акне**

Показано, что воспалительная реакция при акне развивается на ранних стадиях дерматоза, что подтверждают гистоморфологические данные биоптатов кожи пациентов с длительностью высыпаний от 6 до 72 часов. Установлено, что при воспалительных папулах отмечается выраженная инфильтрация макрофагами и нейтрофилам, которые способствуют воспалению и деструкции фолликулярной стенки за счет секреции гидролитических лизосомальных ферментов. Сообщается, что при акне на ранней стадии, через 6–72 часа после развития поражений, имеются только небольшие папулы с минимальной эритемой, без разрыва стенок фолликулов и нейтрофильной инфильтрации. При этом через 72 часа после развития акне нейтрофилы могут наблюдаться в 33% поражений, что свидетельствует о том, что для акне характерны микрокомедоны и небольшие папулы на ранней стадии с последующей нейтрофильной инфильтрацией. Эти данные указывают на то, что формирование воспалительной реакции выявлено при появлении микрокомедонов, еще до процесса гиперплазии СВФ. В этом случае определяется CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитарный и макрофагальный инфильтрат перифолликулярно и в сосочковом слое дермы, что аналогично диагностируемому при папулах. При этом установлено возникновение лимфоцитарной инфильтрации через 6 и 24 часов с соотношением CD4<sup>+</sup> : СВ8<sup>+</sup> =

2,8:1, что, по мнению авторов, характеризует ответную реакцию клеточного звена иммунитета на присутствующий антиген в просвете инфундибулума СВФ [18, 72, 204, 222, 285, 396].

В другом исследовании гистоморфологический анализ биоптатов кожи у 20 пациентов с комедональной и папулопустулезной формами акне показал, что патологическая эпидермальная гиперплазия была легкой степени у 11 (55%) пациентов, тяжелой - у 7 (35%), в остальном проценте случаев отсутствовала. При этом у всех пациентов был выявлен патологический фолликулярный гиперкератоз, включая легкую степень у 6 (30%) пациентов, умеренную – у 9 (45%); тяжелую – у 5 (25%), что, по мнению авторов, указывает на формирование комедоногенеза при начальных стадиях акне. Ангиогенез и степень кожной воспалительной реакции были оценены как легкая – у 2 (10%) пациентов, умеренная – у 11 (55%), тяжелая – у 7 (35%). Следует подчеркнуть, что у 14 (70%) пациентов в эпидермисе отсутствовал воспалительный инфильтрат на фоне воспалительного дермального инфильтрата, который был легкой (3/15%), умеренной (10/50%) и тяжелой (7/35%) степени выраженности. Это свидетельствует о вовлечении сосудистой реакции и миграции клеток из кровеносного русла первично в дерму с последующей диффузией в эпидермис. Анализ клеточного состава инфильтрата выявил, что в эпидермальном инфильтрате у всех наблюдаемых пациентов (100%) определялись нейтрофилы, в то время как в дерме у 13 (65%) пациентов – моноциты, у 7 (35%) – нейтрофилы и моноциты [338].

Имеются сведения, что СЖ при акне атрофичны на фоне аномально высокого синтеза кожного сала. Установлено, что стволовые клетки (СК) волосяных луковиц могут дифференцироваться в себоциты и наружные корневые оболочки. Предшественниками сальных желез в переходной зоне между сальным протоком и наружной корневой оболочкой являются богатые лейцином и иммуноглобулиноподобные клетки домена 1 (leucine-rich repeat and immunoglobulin-like domain 1, LRIG1), которые потенциально могут дифференцироваться на перешеек (эпителиальные) и сальные железы. Также эти клетки могут дифференцироваться в себоциты, клетки сальных протоков и

инфундибулярные кератиноциты под влиянием разных агентов. В экспериментальных исследованиях установлено, что в перешейке протока СЖ локализуются стволовые клетки LRIG1+, которые способны дифференцироваться по двум путям эпителиального или салюного типа. На этом основании сделано предположение, что эти стволовые клетки являются триггерами формирования комедонов, увеличение которых указывает на снижение количества зрелых себоцитов. Предполагается, что при акне недифференцированные себоциты дифференцируются в клетки салюных протоков и кератиноциты инфундибулюма вместо зрелых себоцитов, что ведет к патологическому фолликулярному гиперкератозу. Считается, что при акне в патологический процесс вовлекается 1/4 часть всех салюных желез [104, 113, 240, 350].

Показано, что у женщин с поздними акне салюные железы могут проявлять повышенную чувствительность к андрогенам или повышенный аутокринный синтез андрогенов, что приводит к гиперактивности и гиперсекреции себума [121].

Предполагается, что нарушение процесса дифференцировки себоцитов салюной железы может играть роль в патогенезе акне. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что низкодифференцированные себоциты SZ95 экспрессируют повышенную модуляцию генов себогенеза и высокую активность рецептора инсулина, что обеспечивает усиление ответа на инсулин и секрецию акнеподобного себума. При этом индукция PPAR $\gamma$  дифференцировки себоцитов SZ95 снижала ответную реакцию на инсулин, нормализуя выработку кожного сала и снижая секрецию провоспалительных медиаторов. Исследование образцов биоптатов у пациентов с акне показало, что экспрессия провоспалительных цитокинов повышается после стимуляции ИФР-1 [221, 286].

Показано, что тяжелое течение и затяжное торпидное воспаление в дерме индуцирует периваскулярное образование келоидоподобного коллагена в ретикулярной дерме. Известно, что коллаген является ключевым регулятором миграции и дифференцировки клеток, выполняя сигнальную функцию, т.к. с ним связываются белки клеточной поверхности. В случае деструкции или повреждении кожи и активации регенераторных процессов в фибробластах отмечена повышенная

экспрессия генов *COL1A1*, *COL1A2* и *COL3A1* [239, 297]. По данным гистоморфологических исследований установлено, что Т-лимфоциты являются первыми клетками, которые инфильтрируют кожу на ранних стадиях акне, а часть этих Т-клеток специфичны для антигенов *S. acnes*. Кроме того, резидентные сторожевые клетки (дендритные клетки, макрофаги и тучные клетки) также могут быть вовлечены в формирование раннего воспалительного ответа при акне. Так, тучные клетки в большом количестве локализируются переваскулярно и периневрально, секретируя пул провоспалительных медиаторов и играя роль при ряде воспалительных дерматозов. Однако значение тучных клеток при акне изучено недостаточно. Известно, что тучные клетки являются врожденными эффекторными клетками раннего иммунного ответа при акне, который контролируется Th-клетками. Показано, что при воспалительных процессах T<sub>reg</sub>-клетки теряют свою супрессивную функцию и становятся клетками, экспрессирующими IL-17 и дисфункция T<sub>reg</sub> может быть основным механизмом, объясняющим хроническое воспаление кожи. Сообщается о роли транзиторного рецепторного потенциала ваниллоида 3 (transient receptor potential vanilloid 3, TRPV3) в воспалении себоцитов при акне, что подтверждается его повышением в сальных железах кожи лица пациентов акне, но основной механизм до сих пор неясен [80, 136, 141, 216, 345, 358]. Имеются данные о том, что Th/IL-17 были обнаружены в перифолликулярных инфильтратах биоптатов воспалительных поражений акне [146].

Таким образом, гистоморфологическая структура кожи при акне достаточно хорошо описана, однако имеется ряд неточностей и противоречивых данных, свидетельствующих о необходимости детализации описания патоморфологических изменений кожи при акне, в частности при ее тяжелом течении.

### **1.7. Иммуногистохимические маркеры воспаления при акне**

Известно, что высокоинформативным диагностическим методом является иммуногистохимическое исследование со специфическими антителами с целью

прецизионной оценки патологических изменений, развивающихся при различных нозологиях. Показано, что одним из наиболее часто диагностированных иммуногистохимических маркеров воспаления при акне является IL-1 $\beta$ , синтез которого определяется активацией провоспалительных комплексов NLRP3 моноцитов под влиянием *S. acnes*. При оценке экспрессии IL-1 $\beta$  в коже у пациентов с акне была выявлена легкая или умеренная его экспрессия в эпидермисе, дерме и вокруг волосяных фолликулов, но экспрессированные клетки были разными: роговые и базальные кератиноциты в эпидермисе и в основном моноциты в дерме и перифолликулярно. Уровень экспрессии IL-1 $\beta$  был связан с тяжестью заболевания, особенно уровень перифолликулярной экспрессии IL-1 $\beta$  положительно коррелировал с тяжестью дерматоза. Предполагается, что пептидогликан *S. acnes* активирует TLR2 на фоне индукции провоспалительного комплекса NLRP3 и рецепторов NOD2, которые запускают системную иммунную реакцию [11, 299, 338]. В другом исследовании уровни мРНК IL-1 $\beta$  в пустулах были в 50 раз выше, чем в нормальной ткани кожи [226].

Известно, что патологический фолликулярный гиперкератоз является одним из патогенетических факторов развития акне. Приводятся данные об увеличении экспрессия гиперпролиферативных кератинов (K6, K16 и K17), а также филлагрина в выводных протоках СВФ при акне. Имеется предположение, что при акне в области пораженной кожи большинство волосяных луковиц находятся фазе телогена или катагена. Так установлено, что K75 и K79, которые присутствуют в волосяных фолликулах в здоровой коже, уменьшаются в комедонах при акне. Имеется гипотеза, что гомеостаз циклов волоса при акне обеспечивает дифференцировку клеток-предшественников в переходной зоне не в сторону внешней корневой оболочки волосяных фолликулов ниже сального протока, а в направлении инфундибулума и клеток сальных протоков. Гиперкератинизация происходит в фолликулярном инфундибулуме, что приводит к образованию липких слоистых корнеоцитов и увеличению количества и размера кератогиалиновых гранул. Также установлено, что ретиноидные рецепторы локализуются в области перешейка выводного протока СВФ. В эксперименте *in*

*in vitro* было установлено, что снижение количества микрокомедонов было связано со значительно более высокой экспрессией K75 [148, 239, 240, 349].

Показано, что клеточный инфильтрат на начальных стадиях развития акне является моноклеарным и представлен преимущественно CD4<sup>+</sup> с экспрессией ICAM-1, E-селектина, VCAM-1 и HLA-DR при отсутствии корреляции с длительностью высыпаний. В другом исследовании при возникновении рубцов у пациентов с акне была определена незначительная инфильтрация CD4<sup>+</sup>, клетками Лангерганса и низкая экспрессия HLA-DR на фоне повышенного количества макрофагов, клеток памяти и активации ангиогенеза, подтверждая развитие специфического иммунного ответа. Наличие CD4<sup>+</sup> вокруг фолликулов на ранних стадиях поражения указывает на то, что воспаление предшествует гиперкератинизации. Имеются данные, что у пациентов с папулезной формой акне с формирующимися атрофическими рубцами инфильтрат был представлен В-клетками и отмечалась необратимая деструкция сальных желез после воспалительного ремоделирования дермы. Выявлена значительная корреляция между тяжестью и продолжительностью воспаления и возникновением рубцов, что объясняется отсроченными воспалительными реакциями, повышающими восприимчивость к рубцеванию у пациентов с акне из-за нарушения регуляции врожденного иммунного ответа. Приведенные данные подчеркивают потенциальную роль дисрегуляции адаптивного иммунитета в этиологии образования рубцов при акне [90, 143, 173, 222, 244].

Оценка значения воспаления в патогенезе среднетяжелого течения папулопустулезной формой акне была предпринята по исследованию CD45RO, HLA-DR, Lang и CD1 $\alpha$  антигенов воспалительного инфильтрата. В результате было установлено, что при папулезной форме акне CD1 $\alpha$ <sup>+</sup>, Lang<sup>+</sup> экспрессировались в шиповатом и базальном слоях, HLA-DR – в кератиноцитах базального слоя, а также в дерме, CD45RO – диффузно, преимущественно в зонах инфильтратов. Тогда как пустулезная форма акне характеризовалась снижением CD1 $\alpha$ <sup>+</sup>, Lang<sup>+</sup>, повышенной экспрессией HLA-DR, периваскулярной локализацией CD45RO вокруг пустулезных элементов. На основании полученных

данных авторами была дана рекомендация по включению в курс лечения антибактериальных препаратов только при пустулезной форме акне, что в настоящее время претерпело существенные изменения. При этом наличие или отсутствие инфильтратов из антигенпрезентирующих клеток не является обоснованием целесообразности применения антибактериальных препаратов, а лишь указывает на возможную преимущественную направленность ответа иммунной системы [4].

Иммуногистохимический анализ кожи показал, что количество CD1-клетки и дендритных клеток CD83 было значительно выше на ранней стадии акне в сравнении с непораженной кожей. Анализ образцов биоптатов кожи также отметил увеличение количества клеток Лангерганса и дендритных клеток в зоне закрытого комедона [136, 204].

Показано, что в иммунном воспалении важную роль играют CD4+, секретирующие IL-17, и Treg P3+ -позитивные клетки (forkhead box P3-positive, FOXP3+). Показан более высокий уровень экспрессии IL-17 при акне по сравнению с его уровнем в здоровой коже. При оценке иммуногистохимической экспрессии IL-17 и FOXP3+ было установлено, что у пациентов с акне наблюдалось значительное увеличение процента экспрессии IL-17A в эпидермисе ( $p \leq 0,001$ ), в лимфоцитах в сосочковом слое дермы ( $p \leq 0,001$ ) и в перифолликулярном воспалительном инфильтрате лимфоцитов. Кроме того, у пациентов с акне наблюдалось значительное повышение процента экспрессии FOXP3+ в эпидермисе ( $p = 0,049$ ) и лимфоцитах в сосочковом слое дермы ( $p \leq 0,027$ ) по сравнению с контрольной группой. Наблюдалась значимая положительная корреляция между экспрессией IL-17A в лимфоцитах папиллярной дермы и в эпидермальных кератиноцитах ( $r = 0,537$ ,  $p = 0,001$ ). Однако ассоциации между экспрессией IL-17A и FOXP3 выявлено не было [54, 75, 141, 146, 339].

Регуляция работы СЖ опосредуется ее рецепторами, включая рецепторы гормонов, факторов роста, цитокинов. Показано, что рецепторы СЖ относятся к 3 группам. Первая группа рецепторов – это рецепторы к пептидным гормонам:

меланоцитстимулирующему гормону (МСГ), вазоактивному кишечинальному пептиду, каннабиноидам, кортикотропин-рилизинг гормону, инсулиноподобному фактору роста и соматотропному гормону. Предполагается, что эта группа рецепторов локализована на поверхности себоцитов и в их цитоплазме. Вторая группа рецепторов локализуется в ядре и включает рецепторы к андрогенам, эстрогенам и прогестерону, ретиноидам, X-рецептору печени, ваниллоидам. Третья группа рецепторов СЖ объединяет рецепторы к эпидермальному фактору роста, фактору роста фибробластов, фактору роста гепатоцитов, к эндотоксинам и TLR [104, 332].

В процессе контроля пролиферации и дифференцировки предшественников сальных желез в молекулярных механизмах сигнального пути участвуют  $\beta$ -катенин, транскрипционный фактор-3 (transcription factor-3, Tcf-3) и лимфоидный энхансер-связывающий фактор-1 (lymphoid enhancer-binding factor-1, Lef-1). Lef-1. Кроме того, важным является активация Wnt-пути в LGR5+ клетках области bulge, что способствует росту волос. Потеря передачи сигналов Wnt клетках области bulge, экспрессирующих кератин 15 (K15), способствует миграции и дифференцировке в себоциты. Передача сигналов Wnt регулирует пролиферацию и спецификацию клеток LRIG1+ переходной зоны, что приводит к развитию акне. При этом андрогены могут способствовать дифференцировке себоцитов и ингибировать передачу сигналов Wnt. Сообщается о повышении экспрессия цитокератина 1 и 10 в поверхностном слое выводного протока и в ацинусах СВФ [104, 225, 254].

Показано, что рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR или ERBB1 или HER1) и его лиганды обеспечивают регуляцию синтеза липидов сальной железой. Так, в эксперименте было установлено, что себоциты экспрессируют EGFR, ERBB2 и ERBB3, в то время как экспрессия ERBB4 не была обнаружена. Отмечается изменение экспрессии EGFR во время пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также подавление экспрессии EGFR после индукции синтеза липидов при добавлении в культуральную среду линолевой кислоты. На основании этих данных авторы

сделали предположение, что передача сигналов EGFR обычно ингибирует липогенез сальных желез. В экспериментальных исследованиях *in vitro* установлено, что в дополнении к стимуляции пролиферации себоцитов EGF индуцирует секрецию IL6 и подавляет экспрессию генов, участвующих в метаболизме стероидов и ретиноидов. Кроме того, авторы показали, что EGF стимулирует передачу сигналов IL1 на уровне экспрессии генов [110, 340].

В экспериментах *in vitro* установлено, что воздействие тестостерона и 5 $\alpha$ -ДГТ опосредуется связыванием с ядерным рецептором андрогена (androgen receptor, AR), который экспрессируется в клетках сальной железы и относится к суперсемейству стероидов лиганд-зависимых факторов транскрипции. Также показано, что 5 $\alpha$ -ДГТ с большей аффинностью, чем тестостерон, связывается с AR и комплекс 5 $\alpha$ -ДГТ / AR, являясь более стабильным, оказывает пролонгированный эффект на сальную железу [108, 113, 262].

Кроме того, было выявлено, что тестостерон оказывает дозозависимый эффект на пролиферацию кератиноцитов, не влияя на образование липидов. Такие противоречивые данные обусловили гипотезу о необходимости наличия ко-факторов для индукции воздействия андрогенов на сальную железу. Одними из таких ко-факторов, предположительно, являются PPAR и их лиганды, обеспечивающие регуляцию многочисленных генов обмена липидов в митохондриях [174, 344, 392].

Имеются данные, что у пациентов с акне выявляется статистически достоверное увеличение цитохрома P450, расщепляющего боковую цепь (P450 side chain cleavage, P450scc), 3 $\beta$ гидрокостероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 $\beta$ -HSD) и ядерного антигена пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA), оказывающее влияние на локальный синтез стероидных гормонов в коже у пациентов с акне и, как следствие, активацию пролиферации клеток СЖ [2].

Показано, что андрогены активируют незрелые себоциты и процесс их направленной липогенной дифференцировки, что обусловлено повышением экспрессии генов, потенциально связанных с дифференцировкой себоцитов

*MUC1 / EMA, AQP3, FADS2*. Ядерная регуляция FoxO1 стимулирует AR, SREBF1, PPAR $\gamma$  и STAT3 и снижает активность GATA6, которые способствуют липогенезу себоцитов и увеличению выработки кожного сала, воспалению и комедогенезу [77, 265]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было выявлено, что андрогены, а не эстрогены, значительно увеличивали мРНК амфирегулина (AREG), эпирегулина (EREG), фактора роста фибробластов 10 (fibroblast growth factor, FGF10) и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 5 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP5) и экспрессию белка в фибробластах человека, а не в кератиноцитах. По данным результатов *in vivo* в области поражений кожи при акне установлена более высокая экспрессия AREG, EREG, FGF10 и IGFBP5 в сравнении с нормальной кожей лица. Также показано, что FGF10 подавлял экспрессию цитокератина 1 и цитокератина 10 в кератиноцитах, что сопровождалось снижением соотношения цитокератина 10 к цитокератину 14 при акне по сравнению с нормальной кожей лица. Кроме того, при совместном культивировании фибробластов и кератиноцитов было установлено, что ДГТ угнетает цитокератин 1 и цитокератин 10 подобно эффекту FGF10 на кератиноциты. При акне передача сигналов AR запускает транскрипцию двух лигандов FGFR2, FGF-7 (также известного как фактор роста кератиноцитов, KGF) и FGF-10, что приводит к активации сигнализации FGFR2 [238, 330].

Таким образом, единичные разрозненные данные иммуногистохимических исследований затрудняют сопоставимость данных, а в ряде случаев являются противоречивыми. Более того, полностью отсутствует иммуногистохимическая характеристика экспрессии патогенетически значимых рецепторов половых гормонов, включая андрогены, эстрогены и прогестерон, а также лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина и, соответственно, их патофизиологическая роль в патогенезе тяжелого течения акне. Все это определяет целесообразность проведения персонализированных иммуногистохимических исследований с определением паттернов рецепторного репертуара в патогенезе акне.

## Резюме

Анализ литературных данных показывает, что в изучении патогенеза акне накоплены определенные знания, однако уровень заболеваемости акне остается на достаточно высоком уровне, особенно в популяции молодых социально-активных лиц. Имеющиеся данные указывают на то, что акне является первичным воспалительным дерматозом с развитием воспаления на ранних этапах развития болезни, подтверждающиеся гиперсекрецией провоспалительных цитокинов, пептидаз и нейрпептидаз, активацией TLR и PPAR. В исследованиях детально изучено влияние цитокинов и хемокинов, однако отсутствует анализ корреляционных взаимодействий цитокинового каскада в развитии акне тяжелого течения. При этом не полностью изучены патогенетические механизмы инициации воспалительной реакции при акне, не до конца понятны точные механизмы иммуногенетического механизма развития акне, что определяет необходимость их дальнейшего исследования.

В доступной литературе полностью отсутствуют исследования синтропии при акне, что связано с единичными исследованиями генетических особенностей акне, в которых, как правило, оцениваются ранее описанные SNPs у пациентов с акне, а данные о роли полиморфных локусов генов-кандидатов в патогенезе дерматоза, имеющиеся к настоящему времени, неоднозначны, что требует детальных исследований с целью определения генетических детерминант заболевания, вовлеченности в метаболические пути и иммунные гомеостаз. Несмотря на имеющиеся сведения о стероидной активности кожи и понимании механизмов андрогенной регуляции при акне, остаются не раскрыты некоторые патогенетические механизмы, что требует проведения дальнейших клинико-морфологических исследований для определения молекулярных детерминант и их биологических путей развития данной патологии.

Единичные разрозненные данные иммуногистохимических исследований затрудняют сопоставимость данных, а в ряде случаев являются противоречивыми. Более того, полностью отсутствует иммуногистохимическая характеристика экспрессии патогенетически значимых рецепторов половых гормонов, включая

андрогены, эстрогены и прогестерон, а также лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина и, соответственно, их патофизиологическая роль в патогенезе тяжелого течения акне.

Углубленное изучение иммунных, молекулярно-генетических и иммуногистохимических патогенетических механизмов развития акне тяжелого течения даст возможность более точного понимания прогностических факторов риска дерматоза. Это позволит усовершенствовать и персонализировать диагностическую и терапевтическую тактику у пациентов с акне и обеспечит своевременную профилактику прогрессивного течения заболевания.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН С. А. Лукьянов).

Для решения поставленных задач проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. В период 2011–2024 гг. с диагнозом L70 Угри на кафедре кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития (зав. кафедрой – д. м. н. профессор Н. Н. Потекаев) наблюдался 1031 пациент в возрасте от 14 до 48 лет. В соответствии с критериями включения в исследование отобраны 309 пациентов с тяжелым течением акне L70.1 Угри шаровидные (тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести и узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне; Клинические рекомендации. Проект, 2020) [1] в возрасте от 15 до 46 лет. В качестве группы сравнения обследованы 79 условно здоровых лиц в возрасте от 15 до 46 лет.

### *Критерии включения в исследование:*

- диагноз акне тяжелого течения;
- мужчины и женщины в возрасте 15–46 лет включительно;
- длительность дерматоза не менее 1 года;
- наличие в анамнезе не менее 1 рецидива заболевания после подтвержденного эффективного курсового лечения;
- подписание информированного согласия.

### *Критерии невключения в исследование:*

- хронические заболевания в стадии декомпенсации;
- острые инфекционные заболевания;
- системная терапия в течении 1 месяца до начала исследования;
- психиатрическая и неврологическая патология;
- беременность и лактация,
- отказ от подписания информированного согласия;

Этапы исследования:

1-й этап – проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование иммунологических и молекулярно-генетических показателей акне тяжелого течения.

2-й этап – проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование патоморфологических и иммуногистохимических параметров акне тяжелого течения.

3-й этап – корреляционный анализ взаимосвязи основных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, гистологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения, выявление факторов риска дерматоза на основе однофакторной и многофакторной логистической регрессии и создание комплекса математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол заседания ЛЭК №138 от 13 октября 2014 г., в редакции 12.02.2025). Исследование проведено с информированного согласия участников исследования в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г., и в соответствии со статьями 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 21.07.2014).

## 2.1. Общая характеристика исследуемых групп

Проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование проведено в период 2011–2024 гг. Всего под наблюдением находилось 388 человек в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 21,0 [18,0; 27,0]), которых разделили на 2 группы, сопоставимые по половозрастным характеристикам ( $p > 0,05$ ). В основную группу включили 309 пациентов с тяжелым течением акне в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 22,0 [18,0; 27,0] лет), из них было 153 (49,5%) пациентов женского пола и 156 (50,5%) – мужского пола. Группу сравнения составили 79 условно здоровых лиц в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 20,0 [18,0; 23,5]), в том числе – 45 (57,0%) женского пола, 34 (43,0 %) – мужского пола). Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) [44] (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов акне тяжелого течения

Показатель	Всего пациентов, n		Женщины, n		Мужчины, n	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего пациентов, n	309	100	153	49,5	156	50,5
Возраст (лет)						
– 15–19	111	35,9	42	27,5	69	44,2
– 20–23	85	27,5	35	22,9	50	32,1
– 24–27	44	14,2	29	19,0	15	9,6
– 28 и старше	69	22,3	47	30,7	22	14,1
Средний возраст (Me [Q1; Q3])	22,0 [18,0; 27,0]		23,0 [19,0; 29,0]		20,0 [18,0; 23,0]	

Как представлено в Таблице 2.1, в исследуемой группе преимущественно были пациенты в возрасте 15–19 лет – 111 (35,9%), включая 42 (27,5%) пациентов женского пола и 69 (44,2%) мужского пола и в возрасте 20–23 лет – 85 (27,5%) (35; 22,9% и 50; 32,1%) соответственно. Второе место занимали пациенты в возрасте 28 лет и старше – 69 (22,3%) пациентов (47; 30,7% и 22; 14,1%), третье место – в возрасте 24–27 лет – 44 (14,2%) пациентов (29; 19,0% и 15; 9,6%) соответственно.

## **2.2. Методы исследования**

Для достижения цели и реализации поставленных задач выбраны высокоинформативные методы исследования: клинико-anamnestические, лабораторные, иммунологические, молекулярно-генетические, иммуногистохимические и статистические методы.

Все пациенты до начала проведения исследований давали письменное информированное добровольное согласие. На каждого пациента заполнялся специально разработанный нами индивидуальный протокол собственного исследования, включающий данные клинического обследования и лабораторных исследований: оценка данных анамнеза заболевания, включая длительность и возраст начала заболевания, клиническую картину в дебюте, методы ранее применяемого лечения, наличие рецидивов после системной терапии, наследственную отягощенность по акне; анамнеза жизни, анамнестическую оценку сопутствующей патологии, заключения смежных специалистов (терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога, акушер-гинеколога, невролога, оториноларинголога; по показаниям) клиническую характеристику акне, данные объективного осмотра, результаты клинико-лабораторного обследования пациентов.

### **2.2.1. Иммунологические исследования**

Иммунологические исследования проводились на кафедре иммунологии Института биомедицины (МБФ) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой –

академик РАН М. Р. Хаитов).

Биологическим материалом для исследования являлись образцы цельной крови обследованных пациентов. Венозную кровь получали из кубитальной вены в стандартных условиях в пластиковые пробирки системы «Vacutainer®» с консервантом ЭДТА (0,5М раствор, pH = 8,0) в объеме 5 мл [34].

Исследование концентрации цитокинов IL-2, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27 (p28), IL-35 и интерферонов III типа (IL-28A / IFN-λ2, IL-29 / IFN-λ1) в сыворотке крови были выполнены с помощью мультиплексного иммуноферментного анализа (система Bio-Plex по технологии Luminex xMAP) с использованием набора Bio-Plex Pro™ Human Treg Cytokine Panel, 12-Plex (Bio-Rad Laboratories, США). Результаты мультиплексного анализа считывались на анализаторе Bio-Plex 200 System (Bio-Rad Laboratories, США) с применением программного обеспечения Luminex xPONENT (Luminex Corporation, США) [44].

### **Этапы исследования**

#### **1. Подготовительный этап:**

1.1. Определение и разметка шаблона планшета, подготовка системы анализа, калибровка системы Bio-Plex 100/200 (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью программного обеспечения Bio-Plex Manager (Bio-Rad Laboratories, США), настройка вакуумного коллектора [44].

#### **1.2. Подготовка стандартов.**

1.2.1. Перемешивание флаконов с лиофилизированным стандартом и контролем.

1.2.2. Добавление 250 мкл разбавителя к стандарту и контролю.

1.2.3. Перемешивание на вортексе восстановленного стандарта в течение 5 секунд, затем инкубирование на льду в течение 30 минут.

1.2.4. Маркировка 9 пробирок типа эпендорфф 1,5 мл от S1 до S8 и бланка.

1.2.5. Добавлением стандартного разбавителя в каждую пробирку, перемешиванием 5 секунд, добавлением 250 мкл восстановленного стандарта в пробирку S1, содержащую 0 мкл стандартного разбавителя перемешиванием на вортексе 5 секунд, затем перенесение 50 мкл из пробирки S1 в пробирку S2; серийные разведения 1:4 (четырёхкратные) из пробирок от S2 до S8.

1.3. Подготовка образцов: добавление 40 мкл образца к 120 мкл разбавителя образцов Bio-Plex (Bio-Rad Laboratories, США).

2. Аналитический этап.

2.1. Внесение в лунки 100 мкл буфера для анализа, удаление жидкость вакуумной фильтрацией.

2.2. Перемешивание на вортексе разбавленных (1x) связанных шариков 30 секунд, перенос по 50 мкл в каждую лунку планшета для анализа.

2.3. Промывание планшета 2 раза 100 мкл промывочного буфера Bio-Plex.

2.4. Перемешивание на вортексе образцов, стандартов и контролей 5 секунд, добавление по 50 мкл в каждую лунку аналитического планшета.

2.5. Инкубирование  $850 \pm 50$  об/мин при комнатной температуре.

2.6. Перемешивание стандартных антител Bio-Plex Detection Antibody Diluent (Bio-Rad Laboratories, США) на вортекс 15 секунд.

2.7. Подготовка детектирующих антител 1 из 10 (включая 25% избыточного объема).

2.8. Промывка планшета 3 раза 100 мкл промывочного буфера.

2.9. Перемешивание на вортексе разведенных (1x) детектирующих антител 5 секунд, внесение по 25 мкл в каждую лунку.

2.10. Инкубирование  $850 \pm 50$  об/мин в течение 30 мин при комнатной температуре.

2.11. Перемешивание 100x стрептавидин-фикоэритрин (SA-PE) 5 секунд.

2.12. Разбавление SA-PE до 1x до конечного объема 50 мкл в буфере для анализа.

2.13. Промывка планшета 3 раза 100 мкл промывочного буфера.

2.14. Перемешивание на вортексе 1x SA-PE 5 секунд, перенесение по 50 мкл в каждую лунку.

3. Инкубирование  $850 \pm 50$  об/мин в течение 10 мин при комнатной температуре.

4. Подготовка протокола Bio-Plex Manager (Bio-Rad Laboratories, США) версии 6.0 для автоматизированного анализа.

5. Автоматизированный анализ Bio-Plex 200 System (Bio-Rad Laboratories, США) с помощью программного обеспечения Luminex xPONENT. Данные о реакциях получали с помощью системы Bio-Plex на основе Luminex xPONENT (Luminex Corporation, США). В процессе обработки суспензия мультиплексного анализа

втягивалась в считыватель Bio-Plex 200 (Bio-Rad Laboratories, США) и красный (635 нм) лазер освещал флуоресцентные красители внутри каждой гранулы, чтобы обеспечить классификацию гранул и, таким образом, идентификацию анализа. В то же время зеленый (532 нм) лазер возбуждал ФЭ, генерируя репортерный сигнал, который регистрировался фотоумножителем (ФЭУ). Управление вводом данных осуществлялось высокоскоростным цифровым процессором, программное обеспечение Bio-Plex Manager (Bio-Rad Laboratories, США) представляло данные в виде средней интенсивности флуоресценции (MFI) и концентрации (пг/мл). Концентрация аналита, связанного с каждой гранулой, пропорциональна MFI репортерного сигнала. Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Bio-Plex Data Pro (Bio-Rad Laboratories, США) с визуализацией данных. Для каждого исследуемого фактора воспаления строили калибровочную кривую с последующей статистической обработкой данных (Рисунок 2.1).

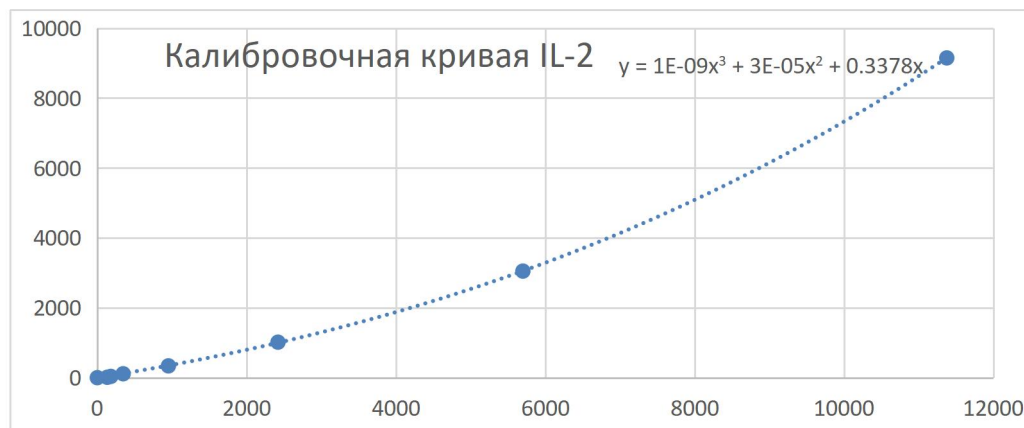


Рисунок 2.1 – Калибровочная кривая IL-2 (по оси абсцисс – средняя интенсивности флуоресценции, по оси ординат – концентрации; пг/мл)

### 2.2.2. Методы оценки экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови

Биологическим материалом для исследования являлись образцы цельной крови обследованных пациентов. Венозную кровь получали из кубитальной вены в стандартных условиях в пластиковые пробирки системы «Vacutainer®» с

консервантом ЭДТА (0,5М раствор, рН = 8,0) в объеме 5 мл [34].

### 2.2.2.1. Экстракция нуклеиновых кислот

На первом этапе оценки экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови проводили пробоподготовку по экстракции нуклеиновых кислот методом сорбция нуклеиновых кислот на частицах силикагеля и многократная отмывка от белков, мембран и других клеточных компонентов («РИБО-сорб» комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала) (ООО «Интерлабсервис», Россия).

1. В каждую пробирку типа эппендорф 1,5 мл вносили по 450 мкл лизирующего раствора и 100 мкл периферической крови.

2. Плотные закрытые пробирки перемешивали на центрифуге-вортекса Eppendorf MiniSpin® plus (Eppendorf, США) и центрифугировали в течение 5 с при 5000 об/мин для удаления капель.

3. Ресуспендированный на вортексе сорбент добавляли в пробирки по 25 мкл, перемешивали и оставляли в штативе на 10 мин.

4. Центрифугировали пробирки для осаждения сорбента при 10 000 об/мин в течение 30 секунд на микроцентрифуге. Удаляли надосадочную жидкость.

5. Добавляли в пробирки по 400 мкл раствора для отмывки 1. Перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента, центрифугировали пробирки для осаждения сорбента при 10000 об/мин в течение 30 секунд на микроцентрифуге. Удаляли надосадочную жидкость.

6. Добавляли в пробирки по 500 мкл раствора для отмывки 3. Перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента, центрифугировали пробирки для осаждения сорбента при 10000 об/мин в течение 30 секунд на микроцентрифуге. Удаляли надосадочную жидкость.

7. Повторяли отмывку раствором 3, следуя п. 6.

8. Добавляли в пробирки по 400 мкл раствора для отмывки 4.

Перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента, центрифугировали пробирки для осаждения сорбента при 10000 об/мин в течение 30 секунд на микроцентрифуге. Удаляли надосадочную жидкость.

9. Инкубировали пробирки с сорбентом в термостате при температуре 60 °С 15 минут для подсушивания сорбента.

10. В пробирки добавляли по 50 мкл РНК-буфера. Далее после выдерживания в термостате в течение 3 минут вортексировали, центрифугировали на максимальных оборотах центрифуги (13000–14000 об/мин) в течение 1 минуты.

11. Отбирали надосадочную жидкость пипеткой в стерильную пробирку, не захватывая при этом сорбент. Супернатант содержал очищенную РНК.

#### **2.2.2.2. Определение экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* методом ПЦР в режиме реального времени**

##### **2.2.2.2.1. Методика постановки реакции обратной транскрипции**

Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием «Набора для проведения обратной транскрипции» (ООО «НПФ Синтол», Россия) для синтеза первой цепи ДНК на матрице РНК исследуемого гена для последующей постановки ПЦР в режиме реального времени. Общий объем реакционной смеси – 25 мкл. Реакционная смесь содержала 3 мкл РНК-матрицы, 1 мкл random (шестичленные олигонуклеотиды со случайной последовательностью оснований) (ООО «НПФ Синтол», Россия) и 9 мкл деионизированной воды (ddH<sub>2</sub>O). Смесь инкубировали при плюс 75 °С в течение 5 минут, далее пробирки охлаждали до плюс 4°С. После добавляли 10 мкл смеси, состоящей из 10 × ОТ буфер – 3 мкл, 100 ед. ревертазы М-MLV (ООО «НПФ Синтол», Россия). Смесь инкубировали в течение 60 минут при 37 °С. Инактивацию проводили при 92 °С в течение 10

минут. Полученную после проведения реакции ОТ кДНК хранили при температуре минус 70 °С для дальнейшего проведения ПЦР-РВ.

#### **2.2.2.2.2. Методика проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени**

Определение экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» (ООО «НПФ Синтол», Россия).

Использованные в реакции праймеры были подобраны в программном обеспечении Vector NTI Designer (Life Technologies, США) и синтезированы фирмой «Синтол» (Россия). Общий объем реакционной смеси – 25 мкл. Для каждой системы определения экспрессии исследуемых генов выделялись опытные пробирки, отрицательный контроль ОТ и отрицательный контроль ПЦР. При приготовлении реакционной смеси использовали следующие объемы компонентов в расчете на одну пробу (Таблица 2.2). При постановке реакции использовали канал детекции FAM при следующих условиях: 95 °С – 300 сек, 60–62 °С (в зависимости от использованного праймера, температура отжига рассчитывалась по правилу Уоллеса) – 40 сек, 95 °С – 15 сек – переход на шаг 2 (45 циклов). Подсчет уровня экспрессии целевых генов оценивался относительно гена домашнего хозяйства –  $\beta$ -актина.

Для определения абсолютного количества копий использовался метод  $2^{-\Delta\Delta CT}$ . Метод  $2^{-\Delta\Delta CT}$  – это метод относительной количественной оценки, который чаще всего применяется в современной научной практике. Метод предполагает равномерную эффективность амплификации ПЦР 100% по всем образцам. Пороговый цикл (CT) – это цикл, при котором уровень флуоресценции достигает определенного (порогового) значения.

Таблица 2.2 – Объем реактивов в составе реакционной смеси для поведения ПЦР-РВ

№	Наименование	Объем, мкл
1	dNTP, 2,5 mM	2,5
2	10x ПЦР буфер Б	2,5
3	MgCl <sub>2</sub> , 25 mM	2,5
4	Прямой праймер (TLR2 CTTCACCTCAGGAGCAGCAAGCA) 10 пкмоль/мкл	1,0
5	Обратный праймер (TLR2/ ACACCAGTGTCTGTCTGTGACA) 10 пкмоль/мкл	1,0
6	Прямой праймер (TLR4/ CCCTGAGGCATTTAGGCAGCTA) 10 пкмоль/мкл	1,0
7	Обратный праймер (TLR4/AGGTAGAGAGGTGGCTTAGGCT ) 10 пкмоль/мкл	1,0
8	SynTaq ДНК-полимераза, 5Е/мкл	0,5
9	ddH <sub>2</sub> O	11
10	Образец ДНК	4

Для расчета относительной экспрессии генов в целевых и контрольных образцах использовали ген домашнего хозяйства в качестве гена сравнения. В методе  $\Delta\Delta CT$ , первая  $\Delta CT$  – это разница в пороговом цикле между целевым геном и геном домашнего хозяйства:

$$\Delta CT = CT (\text{целевой ген}) - CT (\text{ген домашнего хозяйства}). \quad (2.1)$$

$\Delta\Delta CT$  – это разница в  $\Delta CT$ , описанная в формуле (2.1) между изучаемой группой и группой сравнения:

$$\Delta\Delta CT = \Delta CT (\text{изучаемая группа}) - \Delta CT (\text{группа сравнения}). \quad (2.2)$$

$$\Delta\Delta CT = \Delta CT (\text{изучаемая группа}) - \Delta CT (\text{группа сравнения}).$$

Экспрессия гена представлена в относительных единицах (отн. ед).

### **2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирования «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS)**

Молекулярно-генетические исследования осуществлялись в лаборатории молекулярной биологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (президент – академик РАН А. Г. Румянцев, зав. лабораторией – к. м. н. Е. В. Райкина) и в лаборатории генетической эпидемиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (директор – академик РАН С. И. Куцев, зав. лабораторией – профессор Р. А. Зинченко).

Молекулярно-генетическое исследование проведено методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) для определения наследственных мутаций в генах, соматических мутаций, частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции у пациентов с акне.

### 2.2.3.1. Селективная сепарация клеточных субпопуляций и выделение ДНК

Материалом для молекулярно-генетических методов исследования являлась ДНК, которая была выделена из образцов цельной крови обследованных пациентов. Венозную кровь получали из кубитальной вены в стандартных условиях в пластиковые пробирки системы «Vacutainer®» с консервантом ЭДТА (0,5М раствор, рН = 8,0) в объеме 5 мл [34]. Селективную сепарацию клеточных субпопуляций проводили с использованием набора CellSep Advanced Kit. (DiaSorin Ireland Ltd., Ирландия). Протокол выделения клеток основан на технологии магнитной сепарации клеток на магнитных шариках, в том числе на Dynabeads, с последующими стадиями отмывки и элюции, что позволило провести выделение до 3 клеточных субпопуляций из одного образца. Полученные образцы клеток непосредственно перед загрузкой перемешивали переворачиванием пробирки несколько раз, вносили по 2 мл крови в пробирки 10 мл и устанавливали пробирки с открытой крышкой в прибор автоматической станции Arrow NorDiag Arrow (DiaSorin) (NorDiag Asa, Норвегия).

Выделение ДНК для исследования проводили согласно инструкции производителя. Фрагментацию геномной ДНК осуществляли ультразвуком на приборе Covaris M220 Focused-ultrasonicator Instrument (Termofisher Scientific, США) для получения средней длины 250 в.р. с последующей очисткой фрагментированной ДНК на AmPure beads (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Очистка фрагментированной ДНК на AmPure beads

Качество выделенной ДНК оценивали спектрофотометрическим методом на

приборе NanoDrop One Microvolume UV-Vis Spectrophotometer with Wi-Fi (ThermoFisher Scientific, США). Концентрацию образцов геномной ДНК определяли с использованием флуориметра Qubit 3.0 Fluorometer (ThermoFisher Scientific, США) (Рисунок 2.3) и набором реагентов dsDNA Quantification Broad Range Kit. (BioDynamics, США).



Рисунок 2.3 – Флуориметр Qubit 3.0 Fluorometer (ThermoFisher Scientific, США)

### **2.2.3.2. Подготовка индивидуальных лигированных библиотек**

Приготовление индивидуальных лигированных библиотек проводилось с помощью набора NebNext Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs, США). Проводили достройку и аденелирование концов, лигирование адаптеров с индивидуальной молекулярной «меткой» – индексом (известная уникальная последовательность из 6–8 нуклеотидов, вводимая в каждый фрагмент библиотеки ДНК, полученной из одного образца) и ПЦР-амплификацию пролигированных библиотек.

### **2.2.3.3. Методика гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК**

Обогащения библиотек для получения менее 1% нужных таргетных

последовательностей из всей геномной ДНК применялась методика гибридационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям перечисленных генов. Использовали кастомную панель зондов производства *Roche* (Roche Group, Швейцария), согласно протоколу производителя по проведению реакции обогащения с библиотекой зондов «*SeqCap EZ*» (Roche Group, Германия) для секвенаторов *Illumina* (Illumina, Inc., США). В ходе обогащения библиотеки фрагментов ДНК с помощью гибридизации в растворе заранее подготовленную библиотеку гибридизировали с целевыми фрагментами (использовали специально синтезированные биотинилированные олигонуклеотиды). После этого осуществляли захватывание гибридизованных пробы из раствора на стрептавидин, присоединенный к ферромагнитным микросферам. Далее проводилась отмывка от несвязавшихся фрагментов, и обогащенная библиотека ДНК снималась со стрептавидиновых частиц с помощью нагревания (ПЦР) или щелочной денатурации (метод, исключаяющий ПЦР). В завершении проводилось определение концентрации и проверка качества полученной библиотеки использованием флуориметра Qubit 3.0 Fluorometer (ThermoFisher Scientific, США), оценку качества и определение длины конечной библиотеки анализировали с помощью биоанализатора Agilent 4200 TapeStation System (Agilent Technologies, США). Анализ ДНК пациентов проводился на платформе MiSeq (Illumina, Inc., США) методом парно-концевого чтения (115x2) со средней глубиной прочтения 143x и покрытием целевого региона 99% при глубине прочтения не менее 10x (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Секвенатор MiSeq (Illumina, Inc., США)

### **2.2.3.3. Обработка данных секвенирования методом автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа**

Обработка данных секвенирования проводилась в два этапа.

На 1-м этапе проводилась обработка данных секвенирования с использованием автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа, который включал:

1. Удаление низкокачественных и адаптерных последовательностей (Trimmomatic 0.39).
2. Выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) (bwa 0.7.17, GRCh38).
3. Удаление дубликатов (Picard 2.19.0).
4. Рекалибровка качества нуклеотидных последовательностей (GATK 4.1.0.0, Baserecalibrator).
5. Поиск генетических вариантов (GATK 4.1.0.0, HaplotypeCaller).
6. Фильтрация вариантов по качеству, популяционной частоте ( $< 0,05$ ), эффект влияния на белок (умеренный и сильный с учетом сайтов сплайсинга и прилежащих к ним участков ДНК), а также аннотация выявленных генетических вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из базы RefSeq (Annovar). Аннотация полученных отличающихся вариантов по различным базам данных с помощью программ-аннотаторов и первичная фильтрация полученных вариантов по частоте аллеля в популяции и предполагаемому влиянию на белок.
7. Приведение данных в табличную форму, фильтрация.

На 2-м этапе обработки данных секвенирования применен кастомный алгоритм, разработанный в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ», включающий оценку качества секвенирования, выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (GRCh37/hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по

качеству. В анализ были включены варианты, удовлетворяющие следующим критериям: вариант имеет минимальное покрытие 10 ридов в каждом образце (чтобы исключить выпавшие точки, которые могут быть непокрыты в тех или иных образцах); варианты биаллельны; качество картирования  $QUAL > 500$  для исключения ошибки с секвенирования.

В результате проведенного аннотирования по 711 исследуемым генам было выявлено 19948 вариантов полиморфных локусов и мутаций генов.

**2.2.3.4. Методы оценки выявленных вариантов изменений в генах, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции**

В соответствии с целью исследования проведен отбор генов по следующим критериям:

- 1) ассоциации с акне (по результатам GWAS или других ассоциативных исследований);
- 2) ассоциации с патогенетическими механизмами акне и общими биологическими путями;
- 3) регуляторный потенциал (regSNP);
- 4) изучения экспрессии генов (eSNP) с помощью онлайн-программного обеспечения HaploReg (v4.1) (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) [195]. В панель исследования были включены 711 генов (Приложение

A).

**Для оценки выявленных вариантов изменений в исследуемых генах** проводили аннотацию выявленных вариантов по всем известным транскриптам каждого гена из баз RefSeq Gene: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/> и Ensembl: [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index) с применением ряда методов предсказания патогенности замен (Sorting Tolerant From Intolerant, SIFT [http://provean.jcvi.org/genome\\_submit\\_2.php](http://provean.jcvi.org/genome_submit_2.php), Prediction of functional effects of human nsSNPs – PolyPhen2-HDIV <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2> и PolyPhen2-HVAR <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2> [21, 176, 181, 83, 199]).

SIFT предсказывает, может ли замена аминокислот повлиять на функцию белка, основываясь на гомологии последовательности и физико-химическом сходстве между альтернативными аминокислотами. Данные для каждой замены аминокислот являются оценкой и качественным прогнозом («Tolerated» «Допустимый» или «Deleterious», «Опасный»). Оценка представляет собой нормализованную вероятность того, что изменение аминокислот переносится, поэтому баллы, близкие к нулю, с большей вероятностью будут вредными. Качественный прогноз выводится из этой оценки таким образом, что замены с оценкой  $< 0,05$  называются «Deleterious» («Опасный»), а все остальные – «Tolerated» («Допустимыми»).

PolyPhen-2 предсказывает влияние замены аминокислот на структуру и функцию белка, используя гомологию последовательностей, аннотации Pfam, 3D-структуры из PDB, где это возможно, и ряд других баз данных и инструментов (включая DSSP, pcoils и т. д.). Как и в случае с SIFT, для каждой замены аминокислот, где возможен расчет прогноза предоставлен качественный прогноз и оценку. Оценка PolyPhen представляет собой вероятность того, что замена приводит к патологии/нарушению, поэтому значения, близкие к единице, прогнозируются как вредные (это противоположно SIFT). Оценка значимости варианта оценивалась по шкале: больше 0,908 – «Probably Damaging» («Вероятно, вредный»), больше 0,446 и меньше или равно 0,908 – «Possibly damaging» («Возможно, опасный»), меньше или равно 0,446 – «Benign»

(«Доброкачественный»), неизвестно значение (.) – «Unknown» («Неизвестный»).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов» (1000 Genomes) <http://www.internationalgenome.org>, NHLBI Exome Sequencing Project (ESP 6500): <https://geno2mp.gs.washington.edu/> и Genome Aggregation Database (gnomAD) <http://gnomad-sg.org/>. Для оценки популяционных частот выявленных экзонных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD (ExAC): <http://exac.broadinstitute.org/>, и для интронных вариантов – базы gnomAD Genomes [https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?db= hg38&g=gnomadVariants](https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?db=hg38&g=gnomadVariants) [179, 182, 186, 190, 194].

Для компьютерного предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга или прилежащих к сайту сплайсинга участках использованы программы MutationTaster <http://www.mutationtaster.org/>, Human Splicing Finder [www.umd.be/HSF/](http://www.umd.be/HSF/) и NNSplice [https://fruitfly.org/seq\\_tools/splice.html](https://fruitfly.org/seq_tools/splice.html) [187, 189, 192].

Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) <https://www.omim.org/>, ClinVar: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>, Human Gene Mutation Database (HGMD) <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>, Leiden Open Variation Database (LOVD) <http://databases.lovd.nl/shared/genes/>, а также литературные данные (PubMed) [178, 185, 200, 202]

Заключение о клинической значимости найденных вариантов дано с учетом рекомендаций Американской Коллегии по Медицинской Генетике и Геномике (American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) <https://acmgen.org/wp-content/uploads/2017/04/Standards-and-guidelines-for-the-interpretation-of-sequence-variants-ACMG-2015.pdf>, он-лайн классификатора: [https://www.medschool.umaryland.edu/genetic\\_variant\\_interpretation\\_tool1.html/](https://www.medschool.umaryland.edu/genetic_variant_interpretation_tool1.html/), Human Gene Mutation Database (HGMD), базы данных известных генетических вариантов dbSNP: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/get\\_html.cgi?whichHtml=overview](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/get_html.cgi?whichHtml=overview), базы данных портала аннотаций генов для изучения функций генов и белков <http://biogps.org/>, база данных генов человека GeneCards® обо всех аннотированных и предсказанных генах человека

<https://www.genecards.org/> и Российского общества медицинских генетиков (<http://www.romg.org/>) и анализа литературы [177, 188, 191, 197, 198, 201].

При проведении настоящего исследования учитывались ограничения метода: отсутствует выявление инсерций и делеций более 10 пар оснований, мутаций в интронных областях (за исключением сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе экспансии триплетов), а также мутаций в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности гомолог или псевдоген.

Проведена оценка наблюдаемого распределения генотипов по 711 генам, включенным в анализ, и его соответствие ожидаемому распределению, согласно равновесия Харди – Вайнберга.

### **Оценка функционального значения ассоциаций полиморфных локусов с развитием акне тяжелого течения**

*Оценка взаимосвязи исследуемых генов, биологических путей организма и регуляторных механизмов при акне тяжелого течения* выполнено с помощью базы данных [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene\\_](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene_) содержащей сведения обо всех аннотированных и предсказанных генах человека и базы данных STRING (<https://string-db.org/>) известных и прогнозируемых взаимодействий, включающих прямые и функциональные ассоциации [196, 197]. Также с помощью STRING проведено математическое прогнозирование на основании баз данных Genomic Context Predictions, High-throughput Lab Experiments, (Conserved) Co-Expression, Automated Textmining. База данных STRING в настоящее время охватывает 24 584 628 белков от 5 090 организмов. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

*Анализ функционального значения полиморфных локусов, ассоциированных с акне.* Проведена оценка функциональной значимости полиморфных локусов, ассоциированных с акне и проанализирована их взаимосвязь с nSNPs, регуляторный потенциал, влияние на экспрессию генов, общие биологические пути. Изучено функциональное значение SNPs, сильно сцепленных ( $r^2 \geq 0,8$ ) с полиморфными локусами, значимо ассоциированных с акне. Анализ SNPs, имеющих неравновесное сцепление ( $r^2 \geq 0,8$ ) с «ассоциированными» SNPs

выполнен с применением онлайн-программы HaploReg (v4.1, update 05.11.2015; с дополнением v 4.2 update 24.09.2023, <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>). Для оценки неравновесия по сцеплению (LD) применены данные европейской популяции (EUR) 1000 Genomes Project Phase с заданным порогом  $r^2 \geq 0,8$  [195].

*Оценка предиктивного потенциала.* Прогноз влияния диагностированных nsSNPs на функцию белка проводился с помощью программ SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) (<http://sift.jcvi.org/>) и PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping v2) (prediction of functional effects of human nsSNPs) (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) [56, 103, 181, 184, 236].

*Регуляторный потенциал (regSNPs).* Регуляторное значение SNPs оценено с использованием онлайн программного обеспечения HaploReg (v4.1, update 05.11.2015; с дополнением v. 4.2 update 24.09.2023, <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) [195].

*Биологические пути.* Исследование функционального значения генов-кандидатов в биологических путях организма выполнено с помощью онлайн программы Gene Ontology (<https://geneontology.org/>, Version 16.11.2021) с использованием баз данных Gene Ontology molecular function, Gene Ontology biological process, PANTHER protein class, PANTHER pathway, PANTHER molecular function, PANTHER biological process, Reactome pathway. Для коррекции на множественные сравнения использовались показатель False Discovery Rate (FDR) В работу включались данные с уровнем значимости  $p_{FDR} \leq 0,05$  ( $p_{bonf} \leq 0,05$ ) [74, 193]. Построение сетей взаимодействий генов-кандидатов и других, связанных с ними генов проводилось в программном обеспечении GeneMANIA (<http://genemania.org>; v3.5.2 от 26.02.2020) [180]. В работе использовался метод автоматического определения веса в генетических сетях. При создании генетических сетей учитывались общие биологические пути, ко-экспрессия, ко-локализация, физические, генетические и предикторные взаимодействия, общие белковые домены. Определялся вклад в генетические сети отдельных ген-генных взаимодействий на основе показателя его веса.

#### 2.2.4. Морфологическое исследование

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись в патоморфологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (президент – академик РАН А. Г. Румянцев, заведующий отделением – к. м. н. Д. М. Коновалов) и в патологоанатомическом отделении Российской детской клинической больницы – филиале ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (директор – профессор Е. Е. Петряйкина, заведующий отделением – В. Э. Соколова).

Для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования проведено исследование образцов кожи у 75 человек: 53 пациента с акне тяжелого течения (основная группа) и 22 условно здоровых лиц (группа сравнения) (32 (43,0%) женщины и 43 (57,0%) мужчины), не имеющих сопутствующей патологии. Взятие образцов кожи у пациентов осуществлялось методом панч-биопсии диаметром 6 мм в области спины справа на 2 см ниже угла лопатки. Образцы неизменной кожи условно здоровых лиц были взяты из аналогичных анатомических зон в ходе выполнения плановых пластических операций по коррекции фигуры (ЗАО «Клиника Данищука»). Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине HistoSafe® (ООО «БиоВитрум», Россия) в течение 24 часов при комнатной температуре. Гистологическая проводка осуществлялась в автоматическом режиме при помощи вакуумного инфльтрационного процессора проводки Tissue-Tek VIP® 6 AI Vacuum Infiltration Processor (Sakura, Япония) в стандартном режиме: материал помещался в 10%-м нейтральный формалин при температуре 40 °С (2 раза по 3 часа), затем промывался водой при 42 °С в течение 40 минут. Дегидратация выполнялась методом последовательного помещения в 6 порций готового раствора на основе изопропилового спирта «Изопреп» (ООО «ЭргоПродакшн»,

Россия) при температуре 40 °С по 1 ч 20 минут в каждом. Далее тканевые образцы поочередно перемещались в две порции ксилола в течение 1 час в каждом при температуре 40 °С. Далее материал пропитывался парафином путём последовательного перемещения в четырёх порциях парафиновой среды HISTOMIX® (ООО «Биовитрум», Россия) при температуре 57 °С (3-кратно по 45 минут и однократно 30 мин). После гистологической проводки материал заливали в парафин. Для гистологического исследования на ротационном микротоме Thermo Scientific Microm HM355S (Thermo Fisher Scientific, Германия) изготавливались срезы толщиной 1,5–2 мкм, которые монтировали на высокоадгезивные предметные стекла Thermo Scientific (Menzel Gläser, США).

Окраска производилась в приборе Dako CoverStainer (Dako Denmark ApS, Дания). Срезы депарафинировали путем помещения в ксилол 2 раза по 5 минут, трех порциях изопропилового спирта «Изопреп» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) 3 раза по 5 минут, окрашивали в Дако Гематоксилин (Dako Hematoxylin, «Dako Denmark ApS», Дания) 45 секунд, промывали водой в течение 1 минуты, окрашивали в Дако Эозин (Dako Eosin, «Dako Denmark ApS», Дания) 1 мин, далее промывали в растворе изопропилового спирта «Изопреп» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия), помещали в три порции раствора изопропилового спирта «Изопреп» (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) 3 раза по 1 минуте, затем в 3 порции Histo-Clear II, (National Diagnostic», США) заключали под покровные стекла.

Гистологические препараты исследовали в проходящем свете при помощи светового оптического микроскопа Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) и затем отцифровывали при помощи сканера Aperio AT2 (Leica Biosystems, США). Оценивали следующие характеристики: наличие в биоптате придатков кожи, характеристики (выраженность, клеточный состав) воспалительной инфильтрации, склероз дермы.

**2.2.5. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов андрогенов (Androgen Receptor), рецепторов эстрогенов (Estrogen Receptor), рецепторов прогестерона (Progesteron Receptor), лангерина (Langerin), c-MYC, рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), бета-катенина (beta-Catenin) в коже пациентов акне**

Иммуногистохимические исследования выполнялись в патоморфологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (президент – академик РАН А. Г. Румянцев, заведующий отделением – к. м. н. Д. М. Коновалов) и в патологоанатомическом отделении Российской детской клинической больницы – филиале ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (директор – профессор Е. Е. Петрайкина, заведующий отделением – В. Э. Соколова).

Антитела для иммуногистохимического метода имели следующие характеристики:

– для выявления рецепторов андрогенов использовали антитела моноклональные мышинные к человеческим Рецептор Андрогена (Androgen Receptor), Клон AR441, разведение 1:50 («ДАКО», Дания);

– для выявления рецепторов эстрогенов использовали антитела моноклональные мышинные к человеческим Рецептор Эстроген (Estrogen Receptor) Клон 1D5 готовые к применению (Ready-to-Use, RTU) («ДАКО», Дания);

– для выявления рецепторов прогестерона использовали антитела моноклональные мышинные к человеческим Рецептор Прогестерона (Progesterone Receptor), Клон PgR636, готовые к применению (RTU) («ДАКО», Дания);

– для выявления мембранного рецептора клеток Лангерганса – лангерина (Langerin) использовали мышинные анти – Langerin моноклональные антитела

SDM8 разведение 1:100. («Xiamen Talent Biomedical Technology Co., Ltd.», Китай);

– для выявления фактора транскрипции с-MYC использовали мышинные анти – с-MYC моноклональные антитела 9E/11 разведение 1:30, конц («Xiamen Talent Biomedical Technology Co., Ltd.», Китай)<sup>4</sup>

– для выявления рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) использовали мышинные анти – EGFR моноклональные антитела 31G7 разведение 1:100 («Xiamen Talent Biomedical Technology Co., Ltd.», Китай)<sup>4</sup>

– для выявления бета-катенина (beta-Catenin) использовали мышинные анти - Catenin-B моноклональные антитела CAT-5H10 разведение 1:100 («Cell Marque», США).

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования срезы толщиной 1,5–2 мкм монтировали на высокоадгезивные предметные стекла Thermo Scientific (Menzel Glässer, США). Депарафинирование и ИГХ-исследование проводилось по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуностейнере Ventana BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems S.A., США–Франция). Проводили нагрев предметного стекла до 72 °С, депарафинирование при помощи раствора EZ Prep (Ventana Medical Systems, Inc., США). Предварительная обработка клеток включала нагрев предметного стекла до 90 °С и инкубацию в течение 8 минут (Cell Conditioner1, CC1 (Ventana Medical Systems, Inc., США), инкубацию с ULTRA CC1 (Ventana Medical Systems, Inc., США) (64 мин). Далее проводили бБлокирование эндогенной пероксидазы UltraView Inhibitor CM (Ventana Medical Systems, Inc., США), 37 °С, инкубация 4 минуты, ополаскивание Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США), прогрев предметного стекла до 36 °С, инкубация в течение 4 минуты. Осуществляли нанесение одной капли первичных антител, инкубация 32 минуты, промывание Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США). Наносилие UltraView universal hrp multimer (Ventana Medical Systems, Inc., США), инкубация 8 минут, промывание Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США). Наносили 1 каплю визуализирующей системы UltraView DAB (Ventana Medical Systems, Inc., США) и 1 капли DAB H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,

инкубация 8 минут, промывали Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США), наносили Copper CM (Ventana Medical Systems, Inc., США), инкубация 4 минут, повторно промывали Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США). Производили контр-окрашивание гематоксилином, инкубация 8 минут, промывание Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США), нанесение Bluing Reagent (Ventana Medical Systems, Inc., США), инкубация 8 минут, промывание Reaction Buffer (Ventana Medical Systems, Inc., США). Далее осуществляли выемку предметного стекла, промывание, дегидратацию, нанесение покровного стекла.

Количественную оценку экспрессии рецепторов андрогенов (Androgen Receptor), рецепторов эстрогенов (Estrogen Receptor), рецепторов прогестерона (Progesteron Receptor), лангерина (Langerin), c-MYC, рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), бета-катенина (beta-Catenin) проводили при помощи программного обеспечения для анализа изображений QuPath по протоколу производителя [86, 221] (Рисунок 2.5).

Оценивалась интенсивность ядерной (рецепторы андрогенов, эстрогенов, прогестерона, фактора транскрипции c-MYC), цитоплазматической и мембранной экспрессии (лангерин, EGFR, бета-катенин), которую определяли по показателю оптической плотности (Optical density sum) DAB в ядерном (рецепторы андрогенов, эстрогенов, прогестерона, фактора транскрипции c-MYC) и мембранном/цитоплазматическом (лангерин, EGFR, бета-катенин) локусе. Автоматически рассчитывалась позитивность – соотношение общего количества позитивных пикселей к общему количеству пикселей. Для каждого изучаемого маркера позитивность определяли в трёх компартментах: эпидермисе, дерме и эпителии придатков кожи (сальных желез). Разметка компартментов проводилась на площади не менее 1 мм<sup>2</sup> препарата с иммуногистохимическим окрашиванием с помощью инструментов для создания аннотаций. Результаты анализа были представлены процентом позитивных ядер, которые в исследуемом срезе автоматически рассчитывались программой QuPath для каждого выделенного компартмента как отношение позитивных ядер кератиноцитов (в

эпителии), себоцитов (в сальных железах), фибробластов (в дерме) к общему количеству ядер [76, 206].

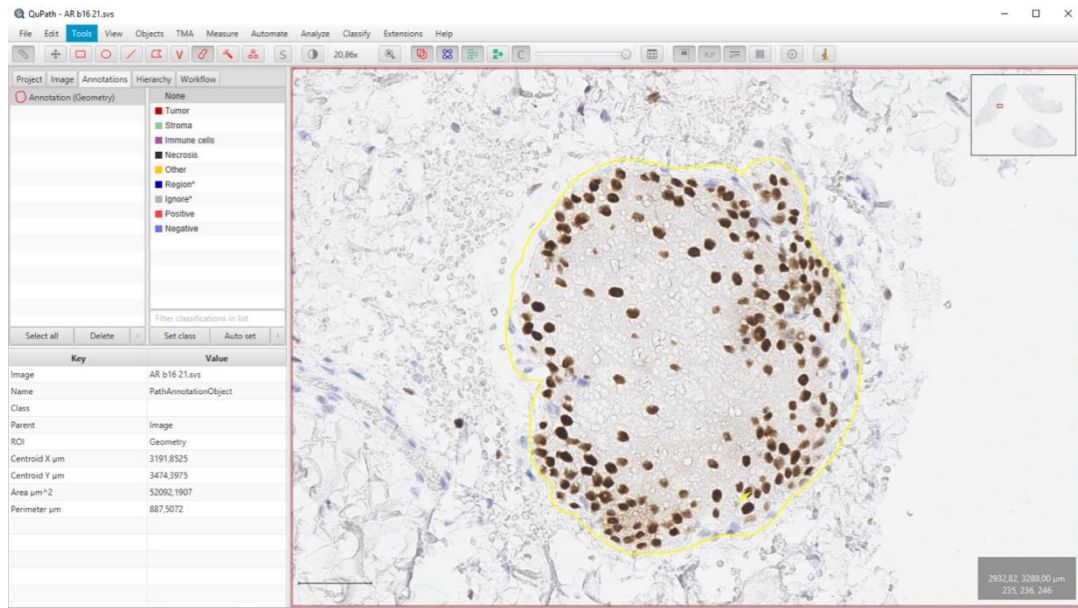


Рисунок 2.5 – Скан гистологического препарата в программе QuPath с разметкой

## 2.4. Методы статистической обработки

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.11.) Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels.api, Sklearn, Imblearn и Scipy, с использованием программных продуктов Microsoft Excel 2016, GraphPad Prizm 5.0 и Statistica 10.0.

Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, данные объединялись в вариационные ряды, для которых проводился расчет средних арифметических величин и стандартного отклонения. При отображении совокупности количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального, в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]).

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с

указанием долей (%) и 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро – Уилка. При сравнении средних величин совокупностях количественных данных с нормальным распределением – рассчитывался t-критерий Стьюдента, без признаков нормального распределения – U-критерий Манна – Уитни.

Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения трех и более несвязанных выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ/odds ratio, OR). Для оценки ассоциации аллелей, генотипов или комбинаций генотипов с предрасположенностью к акне использовали расчет показателя ОШ с поправкой Халдейна – Анскомба. ОШ – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания по сравнению с группой сравнения. Полученные данные интерпретировали: ОШ = 1, то шанс для основной группы равен шансу для группы сравнения, ОШ > 1, то шанс для основной группы больше шанса для группы сравнения; ОШ < 1, то шанс для основной группы меньше шанса для группы сравнения. Предполагаемый фактор риска является значимым (т. е. с большой вероятностью вызовет наступление события, например, болезнь), если ОШ больше единицы.

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95%-го ДИ. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . С целью изучения взаимосвязи между

явлениями, представленными количественными данными использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ). Интерпретация полученных значений корреляции производится по Шкале Чеддока: слабая – от 0,1 до 0,3; умеренная – от 0,3 до 0,5; заметная – от 0,5 до 0,7; высокая – от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) – от 0,9 до 1,0.

Для построения прогностической модели для оценки риска развития акне тяжелой степени тяжести был применен корреляционный анализ, при котором был посчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $R_s$ ) для количественных переменных и коэффициент корреляции Мэтьюса ( $R_m$ ) для дихотомических переменных. Если пара переменных сильно ( $r > 0.7$ ) коррелировали между собой, то для дальнейшего анализа оставлялась одна переменная (наиболее значимая), вторая переменная из дальнейшего анализа исключалась. Применена однофакторная логистическая регрессия для выявления переменных, значимо влияющих на исход. Далее для построения модели предсказания наличия/отсутствия исхода были применены алгоритмы машинного обучения, позволяющие построить легко интерпретируемые (открытые) модели: многофакторная логистическая регрессия (МЛР – MLR – Multiple Logistic Regression) и Дерево решений (ДР – DT – Decision Tree). При построении модели МЛР отбор наиболее значимых переменных был произведен методом обратной пошаговой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Алгоритм ДР выполняет выбор переменных для построения прогностической модели самостоятельно на основе снижения значения энтропии, являющееся мерой беспорядка или неизвестности [323].

Построенные модели были протестированы с использованием независимого тестового набора. Для оценки качества построенных моделей были использованы следующие метрики качества: точность, чувствительность, специфичность и ROC-AUC (ROC – Receiver Operating Characteristic – рабочая характеристика приёмника; AUC – Area Under the Curve – площадь под кривой; Area Under Curve Receiver Operating Characteristic, площадь под кривой рабочей характеристики

данных). Метрики были рассчитаны с 95% доверительными интервалами (ДИ). 95%-й доверительный интервал рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap). Также для максимизации чувствительности и специфичности было рассчитано пороговое значение для определения наличия/отсутствия изучаемого исхода. Для оценки клинической полезности модели, был проведен анализ кривой принятия решений (DCA – Decision curve analysis) путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования [381]. Все построенные модели были сравнены между собой по метрике ROC-AUC с помощью критерия ДеЛонга (DeLong) [346].

В нашем исследовании использовался многомодельный анализ значений SHAP для изучения важности признаков в различных моделях машинного обучения при диагностике Акне. Исследование было направлено на выявление того, как различные модели полагаются на ключевые признаки и их влияние на результаты прогнозирования. Этот метод повысил прозрачность модели, помогая принимать клинические решения. Как показано на рисунках, сравнительный анализ подчеркивает изменчивость и значимость вкладов признаков в разных моделях.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АКНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

#### 3.1.1. Клиническая характеристика пациентов с акне тяжелого течения

С целью оценки гендерных особенностей акне тяжелого течения проведен детализированный анализ клинических особенностей заболевания в зависимости от пола (Таблица 3.1.).

Таблица 3.1 – Гендерная клиническая характеристика пациентов с акне тяжелого течения

Показатель	Всего пациентов, n		Женщины, n		Мужчины, n		p	ОШ
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
Всего пациентов, n	309	100	153	49,5	156	50,5		
Средний возраст (Me [Q1; Q3])	22,0 [18,0; 27,0]		23,0 [19,0; 29,0]		20,0 [18,0; 23,0]			
Возраст начала заболевания (лет)								
10–12	88	28,5	39	25,5	49	31,4	0,045*	
13–15	151	48,9	69	45,1	82	52,6	0,045*	
16–18	44	14,2	29	19,0	15	9,6	0,045*	
19 и старше	26	8,4	16	10,5	10	6,4	0,045*	
Длительность заболевания (лет)								
1–3	50	16,2	23	15,0	27	17,3	0,010*	
4–6	83	26,9	33	21,6	50	32,1	0,010*	
7–9	58	18,8	27	17,6	31	19,9	0,010*	
10–12	37	12,0	16	10,5	21	13,5	0,010*	
13–15	35	11,3	24	15,7	11	7,1	0,010*	

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
16–18	21	6,8	15	9,8	6	3,8	0,010*	
19–21	16	5,2	12	7,8	4	2,6	0,010*	
22 и более	9	2,9	3	2,0	6	3,8	0,010*	
Клиническая картина заболевания в дебюте								
Комедональные акне	7	2,3	2	1,3	5	3,2	0,090	
Папуло-пустулезные акне легко-средней степени тяжести	145	46,9	72	47,1	73	46,8	0,090	
Тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести	152	49,2	79	51,6	73	46,8	0,090	
Узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне	5	1,6	0	0	5	3,2	0,090	
Клиническая картина заболевания								
Тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести	153	49,5	95	62,1	58	37,9	0,001*	2,78 [1,75; 4,35]*
Узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне	156	50,5	58	37,2	98	62,8	0,001*	2,78 [1,75; 4,35]*
Методы применяемой ранее системной терапии								
Системный изотретиноин	35	11,3	18	11,8	17	10,9	0,698	1,02 [0,47; 2,22]
Антибиотики	68	22,0	40	26,1	28	17,9	0,082	1,62 [0,94; 2,79]
КОК	20	6,5	20	13,1	–	–	0,001*	48,06 [2,88; 802,23]*
Отсутствие системной терапии	275	89,0	135	88,2	140	89,7	0,104	1,58 [0,91; 2,75]
Отягощенный семейный анамнез по акне								
Не отягощен	187	60,5	85	55,6	102	65,4	0,696	–
Наличие акне у близких родственников:	122	39,5	68	44,4	54	34,6	–	–
У отца	22	7,1	12	7,8	10	6,4	0,222	1,42 [0,81; 2,49]
У матери	6	1,9	2	1,3	4	2,6	0,108	1,75 [0,88; 3,48]
У брата	27	8,7	13	8,5	14	9,0	0,033*	1,99 [1,05; 3,78]*
У сестры	3	1,0	1	0,7	2	1,3	1,000	1,02 [0,37; 2,79]
У бабушки	5	1,6	3	2,0	2	1,3	0,682	1,54 [0,25; 9,35]
У отца, брата	16	5,2	10	6,5	6	3,8	0,696	
У матери, брата	16	5,2	12	7,8	4	2,6	0,696	
У матери, сестры	3	1,0	2	1,3	1	0,6	0,696	
У отца, сестры	7	2,3	4	2,6	3	1,9	0,696	

Продолжение таблицы 3.1

<i>1</i>	2	3	4	5	6	7	8	9
У матери, отца	2	0,6	1	0,7	1	0,6	0,696	
У отца, брата, сестры	3	1,0	1	0,7	2	1,3	0,696	
У матери, отца, брата	12	3,9	7	4,6	5	3,2	0,696	
<i>Примечание</i> – * – статистически значимые различия, $p < 0,05$								

Как следует из данных Таблицы 3.1, достоверно чаще дебют акне диагностировался в возрасте 13–15 лет – у 151 (48,9%) пациентов ( $p = 0,045$ ), включая 69 (45,1%) пациентов женского пола и 82 (52,6%) – мужского. Второе место занимал возраст дебюта дерматоза 10–12 лет – у 88 (28,5%) (39; 25,5% и 49; 31,4%, соответственно;  $p = 0,045$ ). Возраст начале заболевания в период 16–18 лет (3-е место) был выявлен у 44 (14,2%) (29; 19,0% и 15; 9,6%;  $p = 0,045$ ), в 19 лет и старше (4-е место) – у 26 (8,4%) (16; 10,5% и 10; 6,4% пациентов соответственно,  $p = 0,045$ ). Анализ длительности акне тяжелого течения показал, что преимущественно болели 4–6 лет – 83 (26,9%), включая 33 (21,6%) пациентов женщин и 50 (32,1%) – мужчин ( $p = 0,010$ ) и 7–9 лет – 58 (18,8%) пациентов (27; 17,6% и 31; 19,9% соответственно;  $p = 0,010$ ).

Длительность акне 1–3 года установлена у 50 (16,2%) пациентов (23; 15,0% пациентов женщин и 27; 17,3% – мужчин); примерно в равном проценте случаев болели 10–12 лет – 37 (12,0%) пациентов (16; 10,5% и 21; 13,5%) и 13–15 лет – 35 (11,3%) (24; 15,7% и 11; 7,1%, соответственно;  $p = 0,010$ ). Реже диагностирована длительность акне 16–18 лет – у 21 (6,8%) (15; 9,8% и 6; 3,8%), 19–21 год – у 16 (5,2%) (12; 7,8% и 4; 2,6%) и 22 и более лет – у 9 (2,9%) (3; 2,0% и 6; 3,8%) пациентов соответственно ( $p = 0,010$ ).

Анализ клинической картины в дебюте заболевания показал, что наиболее часто первые симптомы дерматоза характеризовались тяжелым течением: тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести диагностированы у 152 (49,2%) пациентов, в том числе примерно в равном соотношении у пациентов женского и мужского пола – 72 (47,1%) и 73 (46,8%) ( $p = 0,090$ ) и папуло-пустулезные акне легко-средней степени тяжести – у 145

(46,9%) пациентов (72; 47,1% и 73; 46,8%) соответственно ( $p = 0,090$ ). Значительно реже в дебюте диагностировано комедональные акне – у 7 (2,3%) (2; 1,3% и 5; 3,2% соответственно) и узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне – у 5 (1,6%) пациентов (все мужчины) ( $p = 0,090$ ),

В исследуемую группу были включены пациенты с акне тяжелого течения, с диагнозами тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести 153 (49,5%) пациентов, при этом пациентов женского пола было достоверно в 1,6 раза больше чем мужского – 95 (62,1%) и 58 (37,9%) ( $p < 0,001$ , ОШ = 2,78 [1,75; 4,35]) и узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне – 156 (50,5%) пациентов с преобладанием пациентов мужского пола по сравнению с женским – в 1,7 раза (58; 37,2% и 98; 62,8% соответственно;  $p < 0,001$ , ОШ = 2,78 [1,75; 4,35]) (Рисунок 3.1).

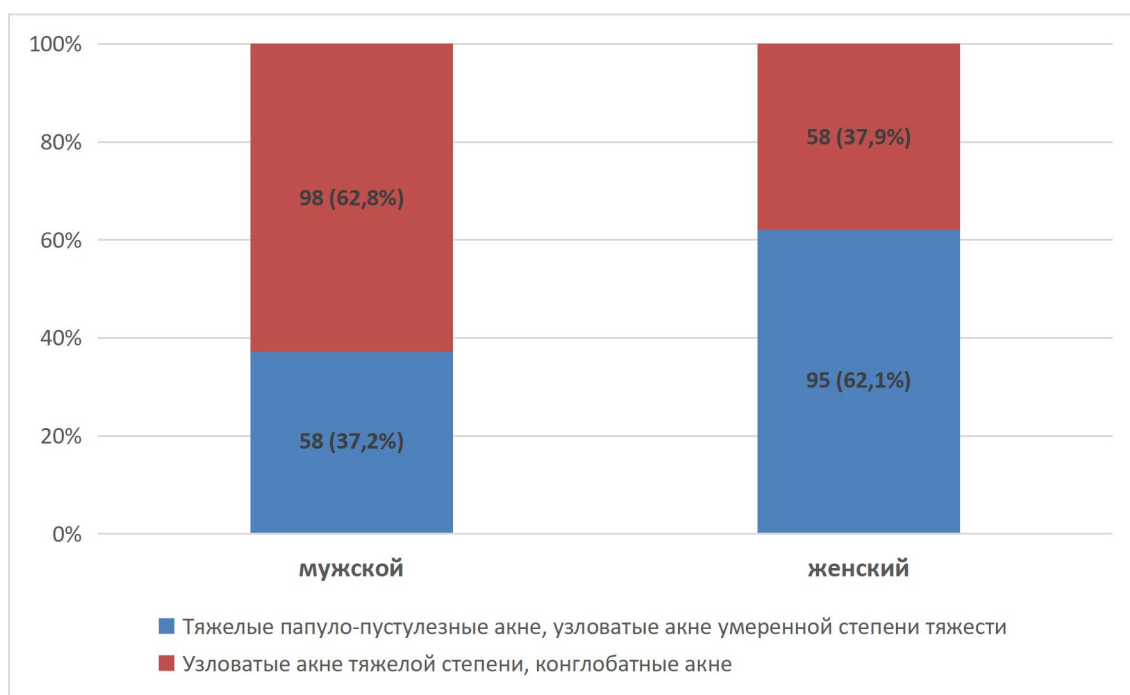


Рисунок 3.1 – Клинические формы акне у пациентов в исследуемой группе в зависимости от пола

При оценке методов ранее применяемой системной терапии было установлено, что СИ в стандартной дозировке применяли 35 (11,3%) пациентов, включая 18 (11,8%) пациентов женского пола и 17 (10,9%) пациентов мужского пола ( $p = 0,698$ , ОШ = 1,02 [0,47; 2,22]), антибиотики – 68 (22,0%) пациентов (40; 26,1% и 28; 17,9%) ( $p = 0,082$ , ОШ = 1,62 [0,94; 2,79]), КОК – 20 (6,5%) пациентов

(все женщины) ( $p < 0,001$ , ОШ = 48,06 [2,88; 802,23]). Отсутствие применения системной терапии было выявлено у 275 (89,0) пациентов (135; 88,2% женщин и 140; 89,7% мужчин) ( $p = 0,104$ , ОШ = 1,58 [0,91; 2,75]).

Анализ данных анамнеза показал наличие наследственной отягощенности по акне у 122 (39,5%) пациентов, в том числе у 68 (44,4%) пациентов женского пола и 54 (34,6) пациентов мужского пола. Детализированный анализ установил, что наиболее часто акне было диагностировано у брата – 27 (8,7%) пациентов, включая 13 (8,5%) пациентов женского пола и 14 (9,0%) мужского пола ( $p = 0,033$ , ОШ = 1,99 [1,05; 3,78]), у отца – 22 (7,1%) (12; 7,8% и 10; 6,4% соответственно) ( $p = 0,222$ , ОШ = 1,42 [0,81; 2,49]), а также в сочетании у отца, брата – у 16 (5,2%) (10; 6,5% и 6; 3,8% соответственно) ( $p = 0,696$ ). Наличие акне в анамнезе у 2 родственников было выявлено у 44 (14,2%), в том числе 29 (18,9) пациентов женского пола и 15 (9,6%) пациентов мужского пола ( $p = 0,696$ ), у 3 родственников – 17 (5,5%) (9; 5,9% и 8; 5,1% соответственно) ( $p = 0,696$ ) [6, 19].

### **3.1.2. Корреляционная взаимосвязь клинико-анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения**

Проведенный корреляционный анализ основных показателей гендерных особенностей акне тяжелого течения представлен в Таблице 3.2. При анализе корреляционной взаимосвязи основных гендерных характеристик акне тяжелого течения в зависимости от пола выявлено, что возраст начала дерматоза у женщин - пациентов с акне был достоверно выше, чем у мужчин: 15,0 [12,0; 16,0] против 14,0 [12,0; 15,0] лет соответственно ( $p = 0,037$ ) (Рисунок 3.2). Длительность заболевания была достоверно больше у женщин по сравнению с мужчинами: 9,0 [5,0; 14,0] и 7,0 [4,0; 10,0] лет ( $p = 0,006$ ) соответственно (Рисунок 3.3).

Таблица 3.2 – Показатели корреляции основных гендерных характеристик акне тяжелого течения

Показатели	Всего пациентов, n, абс, %	Женщины, n абс, %	Мужчины, n абс, %	p
Возраст начала заболевания, лет	14,0 [12,0; 15,0], (n = 309/100%)	15,0 [12,0; 16,0], (n = 153/49,5%)	14,0 [12,0; 15,0], (n = 156/50,5%)	0,037*
Длительность заболевания, лет	7,0 [4,0; 13,0], (n = 309)	9,0 [5,0; 14,0], (n = 153/49,5%)	7,0 [4,0; 10,0], (n = 156/50,5%)	0,006*
Антибиотики, количество курсов	2,0 [2,0; 3,0], (n = 33/10,7%)	2,5 [2,0; 3,0], (n = 22/14,4%)	2,0 [1,5; 2,5], (n = 11/7,1%)	0,175
Рецидив после курса КОК, мес	21,0 [18,0; 24,0], 20 (6,5%)	21,0 [18,0; 24,0], 20 (13,1%)	[, _] 0 (0%)	< 0,001*
Рецидив после курса СИ, мес	18,0 [11,0; 25,5], (n = 35/11,3%)	24,0 [13,5; 30,0], (n = 19/12,4%)	13,5 [6,5; 24,0], (n = 16/10,3%)	0,151

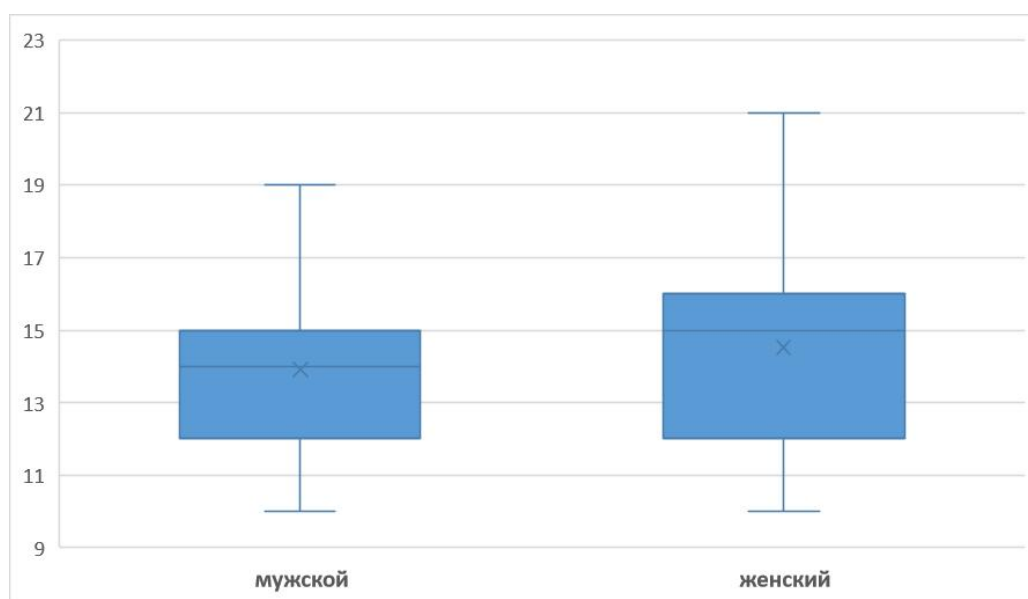


Рисунок 3.2 – Возраст начала акне тяжелого течения в зависимости от пола (лет)

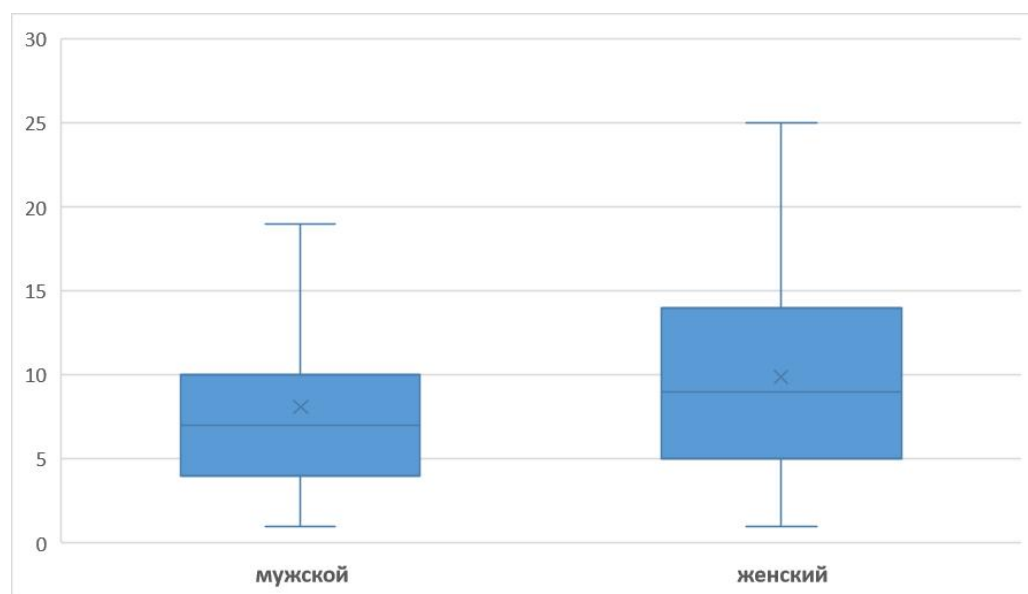


Рисунок 3.3 – Длительность акне тяжелого течения в зависимости от пола (лет)

Различий по количеству курсов системной терапии в анамнезе (системные антибиотики) между женщинами и мужчинами, пациентами с акне не отмечено (2,5 [2,0; 3,0] и 2,0 [1,5; 2,5] соответственно,  $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.4).

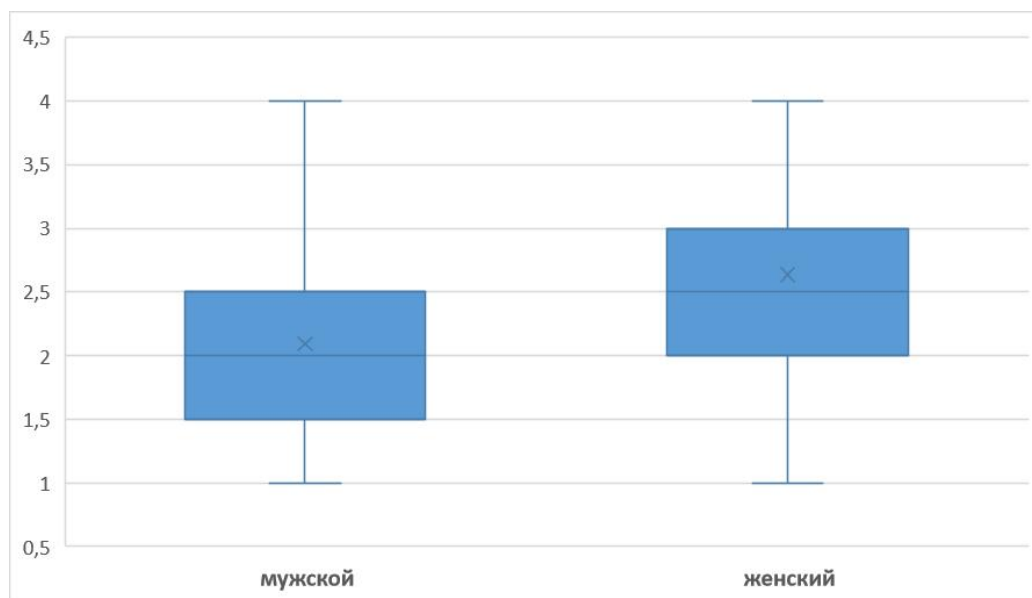


Рисунок 3.4 – Количество курсов системных антибиотиков в анамнезе у пациентов с акне тяжелого течения в зависимости от пола

Анализ данных по рецидивированию акне показал, что в исследуемой группе пациентов было установлено наличие рецидива у 35 (11,3%) пациентов с акне тяжелого течения через 18,0 [11,0; 25,5] месяцев после курса СИ в стандартной дозировке и набора кумулятивной дозы в 120 мг/кг массы тела. При этом анализ гендерных особенностей по срокам наступления рецидива показал отсутствие различий у женщин и мужчин (24,0 [13,5; 30,0] и 13,5 [6,5; 24,0] месяцев соответственно,  $p = 0,151$ ).

Анализ корреляционных взаимодействий клинико-анамнестических данных и приема СИ у пациентов с рецидивом акне тяжелого течения представлен в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Корреляционные взаимодействия клинико-анамнестических данных и приема СИ у пациентов с рецидивом акне тяжелого течения

Прием СИ	Клинико-анамнестические данные	Rm	p
СИ	Наличие другой системной терапии	0,612	< 0,001*
СИ	Акне у отца	0,377	< 0,001*
СИ	Акне у матери	0,152	0,014*
СИ	Акне у брата	0,369	< 0,001*
СИ	K82,8 Другие уточненные болезни желчного пузыря (Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря)	-0,123	0,039*
СИ	L64,8 Другая андрогенная алопеция	0,132	0,037*
Набор кумулятивной дозы системного изотретиноина	K82.8 Другие уточненные болезни желчного пузыря (Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря)	0,053	1,000

Как следует из данных Таблицы 3.3, анализ корреляции клинико-анамнестических данных и приема СИ у пациентов с рецидивом акне тяжелого течения показал прямую достоверную заметную корреляционную связь с наличием другой системной терапии (антибиотики, КОК) ( $r_m = 0,612$ ;  $p < 0,001$ ) и умеренную достоверную корреляцию с наличием акне в анамнезе у отца ( $r_m = 0,377$ ;  $p < 0,001$ ) и у брата ( $r_m = 0,369$ ;  $p < 0,001$ ). Другие клинико-анамнестические корреляционные взаимоотношения имели слабые прямые и обратные связи.

Наличие рецидива у 20 (13,1%) пациентов женского пола ( $p < 0,001$ ) через 21,0 [18,0; 24,0] месяц отмечен после курса препаратов КОК. Анализ корреляционных взаимодействий клинико-анамнестических данных и приема КОК в анамнезе у пациентов женского пола с рецидивом акне тяжелого течения представлен в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Корреляционные взаимодействия клинико-anamнестических данных и приема КОК в анамнезе у пациентов женского пола с рецидивом акне тяжелого течения

Наличие рецидива после приема КОК в анамнезе	Клинико-anamнестические данные	Rm	p
КОК рецидив	Акне у отца	0,131	0,038*
КОК рецидив	Акне у сестры	0,176	0,014*
КОК рецидив	N70.1 Хронический сальпингит и оофорит	-0,067	0,301
КОК рецидив	E28.2 Синдром поликистоза яичников	-0,002	1,000
КОК рецидив	E06.3 Аутоиммунный тиреоидит	-0,048	1,000
КОК рецидив	E03 Другие формы гипотиреоза	0,033	0,457
КОК рецидив	L68.0 Гирсутизм	0,091	0,130
КОК рецидив	L64.8 Другая андрогенная алопеция	-0,022	1,000
КОК рецидив	N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации	0,047	0,328
КОК рецидив	N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	0,096	0,105
КОК рецидив	E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное	0,154	0,051
КОК рецидив	L90.6 Атрофические полосы (striae)	-0,078	0,219

Как видно из данных Таблицы 3.4, анализ корреляции клинико-anamнестических данных и рецидива акне тяжелого течения после курсовой терапии КОК у пациентов женского пола показал прямую достоверную слабую связь с наличием акне в анамнезе у отца ( $r_m = 0,131$ ;  $p = 0,038$ ) и у сестры ( $r_m = 0,176$ ;  $p = 0,014$ ). Другие клинико-anamнестические корреляционные взаимоотношения имели слабые прямые и обратные связи.

Для оценки метаболической дисфункции и вероятности формирования метаболического синдрома, включая гендерные особенности у пациентов с акне тяжелого течения проведен анализ основных биохимических показателей сыворотки крови (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Диапазон основных биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с акне тяжелого течения в зависимости от пола

Показатель	Всего пациентов, n, абс. (%)	Женщины, n, абс. (%)	Мужчины, n, абс. (%)	p
Общий белок, г/л				
Ниже нормы	3 (1,0%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)	0,203
Норма	277 (89,6%)	141 (92,2%)	136 (87,2%)	0,203
Выше нормы	29 (9,4%)	10 (6,5%)	19 (12,2%)	0,203
Холестерин, ммоль/л				
Ниже нормы	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0,327
Норма	294 (95,1%)	144 (94,1%)	150 (96,2%)	0,327
Выше нормы	14 (4,5%)	9 (5,9%)	5 (3,2%)	0,327
Триглицериды, ммоль/л				
Ниже нормы	72 (23,3%)	37 (24,2%)	35 (22,4%)	0,636
Норма	231 (74,8%)	112 (73,2%)	119 (76,3%)	0,636
Выше нормы	6 (1,9%)	4 (2,6%)	2 (1,3%)	0,636
ЛПВП, ммоль/л				
Ниже нормы	57 (18,4%)	25 (16,3%)	32 (20,5%)	0,082
Норма	159 (51,5%)	73 (47,7%)	86 (55,1%)	0,082
Выше нормы	93 (30,1%)	55 (35,9%)	38 (24,4%)	0,082
ЛПНП, ммоль/л				
Норма	293 (94,8%)	144 (94,1%)	149 (95,5%)	0,580
Выше нормы	16 (5,2%)	9 (5,9%)	7 (4,5%)	0,580

Как представлено в Таблице 3.5, основные биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) у пациентов с акне тяжелого течения статистически достоверно соответствовали уровню референсных значений как у женщин, так и у мужчин, включая диапазон вариабельности выше и ниже нормы у ряда пациентов ( $p > 0,05$ ).

Анализ гендерных особенностей уровня основных биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с акне тяжелого течения представлен в

Таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Гендерные особенности основных биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель	Всего пациентов, n = 309	Пациенты акне женского пола, n = 153	Пациенты акне мужского пола, n = 156	p
Общий белок, г/л	77,0 [72,0; 81,0]	77,0 [72,0; 81,0]	77,5 [72,0; 81,0]	0,673
Холестерин, ммоль/л	4,1 [3,6; 4,49]	4,2 [3,6; 4,5]	4,0 [3,55; 4,33]	0,055
Триглицериды, ммоль/л	0,78 [0,55; 1,24]	0,76 [0,55; 1,24]	0,98 [0,55; 1,24]	0,238
ЛПВП, ммоль/л	1,32 [1,07; 1,71]	1,34 [1,08; 1,74]	1,28 [1,07; 1,51]	0,024*
ЛПНП, ммоль/л	2,41 [2,12; 2,64]	2,41 [2,11; 2,63]	2,41 [2,13; 2,65]	0,610

Как следует из данных Таблицы 3.6 установлены достоверно более высокие значения ЛПВП у пациентов с акне женщин (1,34 [1,08; 1,74] ммоль/л) в сравнении с мужчинами (1,28 [1,07; 1,51] ммоль/л) ( $p = 0,024$ ), что в целом соответствовало возрастным нормам.

Остальные показатели липидного профиля у пациентов с акне женского и мужского пола статистически не отличались ( $p > 0,05$ ) и соответствовали данным по популяционному разбросу показателей липидного профиля и системы градаций значений липидных показателей в соответствии с NCEP/АТРИИ. Уровень общего белка в сыворотке крови пациентов акне тяжелого течения гендерно не отличался (77,0 [72,0; 81,0] г/л и 77,5 [72,0; 81,0] г/л,  $p = 0,673$ ).

Для оценки роли коморбидной патологии нами проведен сравнительный клиничко-анамнестический анализ сопутствующей патологии в основной группе и группе сравнения (Таблица 3.7) В основной группе относительно группы сравнения достоверно чаще в анамнезе встречалась коморбидная патология из группы Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00–K93) – у 245 (79,3%) и 37 (47,0%) соответственно ( $p < 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне тяжелого течения (ОШ = 4,35 [2,58; 7,32]).

Таблица 3.7 – Коморбидная патология в исследуемых группах по данным анамнеза

Нозология	Основная группа	Группа сравнения	p	ОШ
Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00-K93)	245 (79,3%)	37 (47,0%)	< 0,001*	4,35 [2,58; 7,32]*
K29.3 Хронический поверхностный гастрит	130 (42,1%)	10 (13,0%)	< 0,001*	5,01 [2,49; 10,1]*
K81.1 Хронический холецистит	56 (18,1%)	7 (9,0%)	0,046*	2,28 [1,0; 5,22]
K29.9 Гастродуоденит неуточненный	46 (14,9%)	9 (11,0%)	0,427	1,36 [0,64; 2,91]
K82.8 Другие уточненные болезни желчного пузыря (Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря)	58 (18,8%)	9 (11,0%)	0,122	1,8 [0,85; 3,81]
K52 Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты	41 (13,3%)	6 (8,0%)	0,245	1,86 [0,76; 4,55]
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	97 (31,4%)	0 (0%)	< 0,001*	72,95 [4,48; 1188,74]*
N70.1 Хронический сальпингит и оофорит	81 (26,2%)	0 (0%)	< 0,001*	56,71 [3,48; 925,18]*
N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации	18 (5,8%)	0 (0%)	0,031*	10,09 [0,6; 169,28]
N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации	29 (9,4%)	0 (0%)	0,001*	16,72 [1,01; 276,7]*
Класс X. Болезни органов дыхания (J00-J99)	59 (19,1%)	7 (9,0%)	0,040*	2,33 [1,02; 5,33]*
J32 Хронический синусит	17 (5,5%)	7 (9,0%)	0,312	0,64 [0,26; 1,59]
J31.1 Хронический назофарингит	30 (9,7%)	0 (0%)	0,001*	17,35 [1,05; 286,91]*
J35.0 Хронический тонзиллит	12 (3,9%)	0 (0%)	0,137	6,68 [0,39; 114,06]
Класс IV. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (E00-E90)	19 (6,1%)	0 (0%)	0,031*	10,09 [0,6; 169,28]
E06.3 Аутоиммунный тиреоидит	10 (3,2%)	0 (0%)	0,214	5,03 [0,29; 87,36]
E03 Другие формы гипотиреоза	9 (2,9%)	0 (0%)	0,214	5,03 [0,29; 87,36]
E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное	6 (1,9%)	0 (0%)	0,606	3,41 [0,19; 61,18]
E28.2 Синдром поликистоза яичников	16 (5,2%)	0 (0%)	0,051	8,94 [0,53; 150,65]
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	91 (29,4%)	0 (0%)	0,019*	11,26 [0,67; 188,23]
L68.0 Гирсутизм	17 (5,5%)	0 (0%)	0,019*	11,26 [0,67; 188,23]
L64.8 Другая андрогенная алопеция	22 (7,1%)	0 (0%)	0,011*	12,44 [0,75; 207,35]
L90,6 Атрофические полосы (striae)	49 (15,9%)	0 (0%)	< 0,001*	30,21 [1,84; 495,36]*

*Примечание.* – Анализ проведен по нозологиям: у одного человека диагностирована от 1 до 4 коморбидной патологии; \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Как следует из данных в Таблице 3.7 в структуре этого класса нозологий

достоверно чаще в основной группе относительно группы сравнения были анамнестически установлены хронический поверхностный гастрит (K29.3) – у 130 (42,1%) и 10 (13,0%) ( $p < 0,00$ ) и хронический холецистит (K81.1) – у 56 (18,1%) и 7 (9,0%) соответственно ( $p = 0,046$ ), достоверно повышающие риск развития акне тяжелого течения: ОШ = 5,01 [2,49; 10,1], ОШ = 2,28 [1,0; 5,22] соответственно. Кроме того, в основной группе относительно группы сравнения часто анамнестически встречались гастродуоденит неуточненный (K29.9) – у 46 (14,9%) и 9 (11,0%) ( $p = 0,427$ ; ОШ = 1,36 [0,64; 2,91]), другие уточненные болезни желчного пузыря (Дискинезия пузырного протока или желчного пузыря) (K82.8) – у 58 (18,8%) и 9 (11,0%) ( $p = 0,122$ ; ОШ = 1,8 [0,85; 3,81]) и Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты (K52) – у 41 (13,3%) и 6 (8,0%) пациентов. ( $p = 0,245$ ; ОШ = 1,86 [0,76; 4,55]) соответственно. Коморбидная патология Класса XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99) была в анамнезе только в основной группе у 97 (31,4%) ( $p < 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 72,95 [4,48; 1188,74]). В структуре этого класса нозологий достоверно чаще только в основной группе анамнестически выявлены хронический сальпингит и оофорит (N70,1) у 81 (26,2%) ( $p < 0,001$ ), отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации (N91) – у 18 (5,8%) ( $p = 0,031$ ), обильные, частые и нерегулярные менструации (N92) – у 29 (9,4%) ( $p = 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне тяжелого течения: ОШ = 56,71 [3,48; 925,18], ОШ = 10,09 [0,6; 169,28] и ОШ = 16,72 [1,01; 276,7] соответственно. Нозологии из группы Класс X. Болезни органов дыхания (J00–J99) достоверно чаще анамнестически выявлены в основной группе относительно группы сравнения – у 59 (19,1%) и 7 (9,0%) ( $p = 0,040$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 2,33 [1,02; 5,33]). В структуре этого класса болезней достоверно чаще только в основной группе в анамнезе установлены хронический назофарингит (J31.1) – у 30 (9,7%) и 0 (0%) ( $p = 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 17,35 [1,05; 286,91]). Кроме того, в основной группе относительно группы сравнения часто в анамнезе выявлены хронический синусит (J32) – у 17 (5,5%) и 7 (9,0%) ( $p = 0,312$ ; ОШ = 0,64 [0,26; 1,59]) и хронический

тонзиллит (J35.0) – у 12 (3,9%) и 0 (0%) ( $p = 0,137$ ; ОШ = 6,68 [0,39; 114,06]) соответственно.

Коморбидная патологии Класс IV. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (E00–E90) диагностированы по данным анамнеза только в основной группе – у 19 (6,1%) ( $p = 0,031$ ), достоверно повышая риск развития акне (ОШ = 10,09 [0,6; 169,28]). Среди этого класса нозологий только в основной группе анамнестически выявлены аутоиммунный тиреоидит (E06.3) – у 10 (3,2%) ( $p = 0,214$ ; ОШ = 5,03 [0,29; 87,36]), другие формы гипотиреоза (E03) – у 9 (2,9%) ( $p = 0,214$ ; ОШ = 5,03 [0,29; 87,36]), адреногенитальное нарушение неутонченное (E25.9) – у 6 (1,9%) ( $p = 0,606$ ; ОШ = 3,41 [0,19; 61,18]) и синдром поликистоза яичников (E28.2) – у 16 (5,2%) ( $p = 0,051$ ; ОШ = 8,94 [0,53; 150,65]).

Сопутствующая патология Класса XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99) диагностирована нами только в основной группе – у 91 (29,4%) ( $p = 0,019$ ), достоверно ассоциированные с повышенным риском развития акне (ОШ = 11,26 [0,67; 188,23]). В структуре этого класса нозологий достоверно чаще только в основной группе выявлены гирсутизм (L68,0) – у 17 (5,5%) ( $p = 0,019$ ), другая андрогенная алопеция (L64.8) – у 22 (7,1%) ( $p = 0,011$ ) и атрофические полосы (striae) (L90.6) – у 49 (15,9%) ( $p < 0,001$ ), достоверно ассоциированные с повышенным риском развития акне тяжелого течения: ОШ = 11,26 [0,67; 188,23], ОШ = 12,44 [0,75; 207,35] и ОШ = 30,21 [1,84; 495,36] соответственно.

Таким образом, анализ клинико-эпидемиологических особенностей акне тяжелого течения показал, что достоверно чаще дебют акне диагностировался в возрасте 13–15 лет – у 151 (48,9%) пациентов ( $p = 0,045$ ), включая 69 (45,1%) пациентов женского пола и 82 (52,6%) – мужского и в период 10–12 лет – 88 (28,5%) (39; 25,5% и 49; 31,4%) соответственно ( $p = 0,045$ ). Анализ длительности акне тяжелого течения показал, что преимущественно болели 4–6 лет – 83 (26,9%), включая 33 (21,6%) пациентов женщин и 50 (32,1%) мужчин ( $p = 0,010$ ) и 7–9 лет – 58 (18,8%) пациентов (27; 17,6% и 31; 19,9% соответственно) ( $p = 0,010$ ). Анализ клинической картины в дебюте заболевания показал, что наиболее часто первые

симптомы дерматоза характеризовались тяжелым течением у 152 (49,2%) пациентов, в том числе примерно в равном соотношении у пациентов женского и мужского пола – 72 (47,1%) и 73 (46,8%) ( $p = 0,090$ ) и папуло-пустулезные акне легко-средней степени тяжести – у 145 (46,9%) пациентов (72; 47,1% и 73; 46,8%) соответственно ( $p = 0,090$ ). При этом риск развития тяжелых папуло-пустулезных акне, узловатых акне умеренной степени тяжести был в 2,78 раза выше у женщин, чем у мужчин, тогда как риск формирования узловатых акне тяжелой степени, конглобатных акне показал противоположную закономерность и был в 2,78 раза выше у мужчин, чем у женщин. При оценке методов ранее применяемой системной терапии и риска рецидива был установлен достоверно повышенный риск рецидива в группе пациенток, которые в анамнезе применяли КОК ( $p < 0,001$ ; ОШ = 48,06 [2,88; 802,23]). Анализ данных анамнеза показал наличие наследственной отягощенности по акне у 122 (39,5%) пациентов, в том числе у 68 (44,4%) пациентов женского пола и 54 (34,6) пациентов мужского пола. При этом установлено, что наличие семейного анамнеза наследственной отягощенности по акне при наличии акне у брата достоверно повышает риск развития дерматоза в 1,99 раза. Анализ корреляции клиничко-анамнестических данных и приема СИ у пациентов с рецидивом акне тяжелого течения впервые показал прямую достоверную заметную корреляционную связь с наличием другой системной терапии (антибиотики, КОК) и умеренную достоверную корреляцию с наличием акне в анамнезе у отца и у брата. Данные корреляции клиничко-анамнестических данных и рецидива акне тяжелого течения после курсовой терапии КОК показали прямую достоверную слабую связь с наличием акне в анамнезе у отца и у сестры.

Основные биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП) у пациентов с акне тяжелого течения статистически достоверно соответствовали уровню референсных значений как у женщин, так и у мужчин, включая диапазон вариабельности выше и ниже нормы у ряда пациентов. Эти данные указывают на отсутствие метаболической дисфункции и гендерных различий по уровню основных биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с акне тяжелого течения.

Проведенный анализ клинико-anamnestических данных выявил у большинства наблюдаемых пациентов (254; 82,2%) сочетанную коморбидную патологию со стороны различных органов и систем, диагностированную специалистами ранее. В группе пациентов с коморбидной патологией было 126 (82,4%) пациентов женского пола и 134 (85,8%) пациентов мужского пола. Преимущественно была диагностирована сочетанная коморбидная патология, которая включала от 2 до 4 нозологий. Анамнестический анализ коморбидной патологии в основной группе относительно группы сравнения выявил, что достоверно чаще установлены сопутствующие заболевания из группы Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00–K93) ( $p < 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне тяжелого течения (ОШ = 4,35 [2,58; 7,32]). Коморбидная патология Класса XIV. Болезни мочеполовой системы (N00–N99) была анамнестически установлена только в основной группе ( $p < 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 72,95 [4,48; 1188,74]). Нозологии из группы Класс X. Болезни органов дыхания (J00–J99) достоверно чаще по данным анамнеза были выявлены в основной группе относительно группы сравнения ( $p = 0,040$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 2,33 [1,02; 5,33]). Коморбидная патология Класса IV. Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (E00–E90) по данным анамнеза была только в основной группе – у 19 (6,1%) ( $p = 0,031$ ), достоверно повышая риск развития акне (ОШ = 10,09 [0,6; 169,28]).

Сопутствующая патология Класса XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99) диагностирована нами только в основной группе ( $p = 0,019$ ), достоверно повышая риск развития акне (ОШ = 11,26 [0,67; 188,23]). В структуре этого класса нозологий достоверно чаще только в основной группе выявлены гирсутизм (L68,0) ( $p = 0,019$ ), другая андрогенная алопеция (L64.8) – ( $p = 0,011$ ) и атрофические полосы (striae) (L90.6) – ( $p < 0,001$ ), достоверно ассоциированные с повышенным риском развития акне тяжелого течения: ОШ = 11,26 [0,67; 188,23], ОШ = 12,44 [0,75; 207,35] и ОШ = 30,21 [1,84; 495,36] соответственно.

## **3.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИММУННЫХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕНЕЗА АКНЕ**

### **3.2.1. Значение профиля цитокинов IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26), семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и интерферонов III типа (IL-28A / IFN-λ2, IL-29 / IFN-λ1) в развитии акне**

Важное значение в регуляции механизмов воспаления играют факторы воспаления – цитокины и интерфероны. В патогенезе акне ведущее значение имеет развитие воспалительной реакции на ранних стадиях дерматоза, предшествуя патологической фолликулярной гиперкератинизации [43].

Для определения роли факторов, регулирующих воспаление в патогенезе акне тяжелого течения проведена оценка концентрации цитокинов IL-2, семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26), семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-27 (p28), IL-35) и семейства интерферонов III типа (IL-28A / IFN-λ2, IL-29 / IFN-λ1) в сыворотке крови пациентов с акне (Таблицы 3.8, 3.9). Концентрация цитокинов IL-2, семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70) и семейства IL-10 (IL-20, IL-22, IL-26) в сыворотке крови пациентов с акне тяжелой степени была достоверно ( $p < 0,05$ ) повышена ( $24,15 \pm 0,296$  пг/мл;  $18,73 \pm 0,283$  пг/мл;  $3,496 \pm 0,076$  пг/мл;  $23,80 \pm 0,643$  пг/мл;  $45,27 \pm 1,483$  пг/мл;  $505,7 \pm 12,19$  пг/мл) в сравнении группой сравнения ( $20,50 \pm 0,226$  пг/мл;  $17,21 \pm 0,338$  пг/мл;  $2,85 \pm 0,046$  пг/мл;  $19,17 \pm 0,472$  пг/мл;  $37,09 \pm 1,290$  пг/мл;  $441,0 \pm 9,750$  пг/мл). При этом уровень других цитокинов семейства IL-10 (IL-10 и IL-19) ( $7,127 \pm 0,144$  пг/мл;  $29,91 \pm 0,315$  пг/мл) достоверно повышался в основной группе в сравнении с группой сравнения ( $6,362 \pm 0,245$  пг/мл;  $25,84 \pm 0,594$  пг/мл). Тогда как показатели IL-27 (p28) и IL-35 статистически не отличались между группами (Таблица 3.8) ( $p > 0,05$ ) [12, 44].

Таблица 3.8 – Концентрация цитокинов в сыворотке крови у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель (пг/мл)	Основная группа	Группа сравнения	p
IL-2	24,15±0,296 *	20,50±0,226	< 0,0001*
IL-10	7,127±0,144*	6,362±0,245	0,0085*
IL-12 (p40)	18,73±0,283 *	17,21±0,338	0,0043*
IL-12 (p70)	3,496±0,076*	2,85±0,046	< 0,0001*
IL-19	29,91±0,315*	25,84±0,594	< 0,0001*
IL-20	23,80±0,643*	19,17±0,472	< 0,0001*
IL-22	45,27±1,483*	37,09±1,290	0,0024*
IL-26	505,7±12,19*	441,0±9,750	0,0034*
IL-27 (p28)	50,64±3,332	41,93±6,436	0,2031
IL-35	111,7±2,361	113,2±6,431	0,7860
<i>Примечание</i> – * – различия статистически достоверны (p < 0,001)			

Полученные данные свидетельствуют о цитокиновом дисбалансе при тяжелом течении акне, что, вероятно, подтверждает патогенетическое значение иммунной дисрегуляции в развитии хронического воспаления при акне.

Анализ концентрации интерферонов III типа IL-28A / IFN-λ2 и IL-29 / IFN-λ1 показал достоверное повышение (p < 0,05) в сыворотке крови пациентов с акне 10,47 ± 0,133 пг/мл и 15,16±0,358 пг/мл в сравнении с группой сравнения 9,95±0,214 пг/мл и 13,27±0,232 пг/мл соответственно (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Концентрация интерферонов III типа в сыворотке крови у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель (пг/мл)	Основная группа	Группа сравнения	p
IL-28A / IFN-λ2	10,47±0,133*	9,95±0,214	0,0492*
IL-29 / IFN-λ1	15,16±0,358*	13,27±0,232	0,0032*
<i>Примечание:</i> * – различия статистически достоверны (p < 0,05)			

Корреляционная взаимосвязь иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения представлена в Таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Корреляционная взаимосвязь иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения

Переменная 1	Переменная 2	Rm	p
IL-2	IL-10	0,619	0,001*
IL-2	IL-12 (p40)	0,483	< 0,001*
IL-2	IL-12 (p70)	0,708	< 0,001*
IL-2	IL-19	0,735	< 0,001*
IL-2	IL-20	0,769	< 0,001*
IL-2	IL-22	0,73	< 0,001*
IL-2	IL-26	0,401	< 0,001*
IL-2	IL-27 (p28)	0,413	< 0,001*
IL-2	IL-29 / IFN-λ1	0,533	< 0,001*
IL-2	IL-35	0,605	< 0,001*
IL-10	IL-19	0,553	< 0,001*
IL-10	IL-20	0,53	< 0,001*
IL-10	IL-22	0,558	< 0,001*
IL-10	IL-35	0,383	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-12 (p70)	0,707	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-19	0,539	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-20	0,477	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-22	0,364	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-26	0,387	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-27 (p28)	0,571	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-28A / IFN-λ2	0,562	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-29 / IFN-λ1	0,569	< 0,001*
IL-12 (p40)	IL-35	0,435	< 0,001*
IL-12 (p70)	IL-19	0,828	< 0,001*
IL-12 (p70)	IL-20	0,723	< 0,001*
IL-12 (p70)	IL-22	0,608	< 0,001*
IL-12 (p70)	IL-27 (p28)	0,694	< 0,001*
IL-12 (p70)	IL-28A / IFN-λ2	0,626	< 0,001*

Продолжение таблицы 3.10

IL-12 (p70)	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,7	< 0,001*
IL-12 (p70)	IL-35	0,615	< 0,001*
IL-19	IL-20	0,646	< 0,001*
IL-19	IL-22	0,649	< 0,001*
IL-19	IL-26	0,359	< 0,001*
IL-19	IL-27 (p28)	0,588	< 0,001*
IL-19	IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	0,44	< 0,001*
IL-19	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,595	< 0,001*
IL-19	IL-35	0,475	< 0,001*
IL-20	IL-22	0,721	< 0,001*
IL-20	IL-27 (p28)	0,325	< 0,001*
IL-20	IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	0,385	< 0,001*
IL-20	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,531	< 0,001*
IL-20	IL-35	0,742	< 0,001*
IL-22	IL-26	0,535	< 0,001*
IL-22	IL-27 (p28)	0,339	< 0,001*
IL-22	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,468	< 0,001*
IL-22	IL-35	0,551	< 0,001*
IL-26	IL-27 (p28)	0,35	< 0,001*
IL-26	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,373	< 0,001*
IL-27 (p28)	IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	0,421	< 0,001*
IL-27 (p28)	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,587	< 0,001*
IL-27 (p28)	IL-35	0,411	< 0,001*
IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,592	< 0,001*
IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	IL-35	0,41	< 0,001*
IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	IL-35	0,484	< 0,001*

Анализ корреляционной взаимосвязи основных иммунологических показателей (Таблица 3.10) у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые корреляционные связи высокой степени между IL-12 (p70) и IL-19: (rm = 0,828;

$p < 0,001$ ), IL-2 и IL-20: ( $r_m = 0,769$ ;  $p < 0,001$ ), IL-20 и IL-35: ( $r_m = 0,742$ ;  $p < 0,001$ ), IL-2 и IL-19: ( $r_m = 0,735$ ;  $p < 0,001$ ), IL-2 и IL-22: ( $r_m = 0,73$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p70) и IL-20: ( $r_m = 0,723$ ;  $p < 0,001$ ), IL-20 и IL-22: ( $r_m = 0,721$ ;  $p < 0,001$ ), IL-2 и IL-12 (p70) ( $r_m = 0,708$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p40) и IL-12 (p70): ( $r_m = 0,707$ ;  $p < 0,001$ ); заметной степени между IL-2 и IL-10 ( $r_m = 0,619$ ;  $p < 0,001$ ), IL-2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,533$ ;  $p < 0,001$ ), IL-2 и IL-35 ( $r_m = 0,605$ ;  $p < 0,001$ ), IL-10 и IL-19 ( $r_m = 0,553$ ;  $p < 0,001$ ), IL-10 и IL-20 ( $r_m = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ), IL-10 и IL-22 ( $r_m = 0,558$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p40) и IL-19 ( $r_m = 0,539$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p40) и IL-27 (p28) ( $r_m = 0,571$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p40) и IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 ( $r_m = 0,562$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p40) и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,569$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p70) и IL-22 ( $r_m = 0,608$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p70) и IL-27 (p28) ( $r_m = 0,694$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p70) и IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 ( $r_m = 0,626$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p70) и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,7$ ;  $p < 0,001$ ), IL-12 (p70) и IL-35 ( $r_m = 0,615$ ;  $p < 0,001$ ), IL-19 и IL-20 ( $r_m = 0,646$ ;  $p < 0,001$ ), IL-19 и IL-22 ( $r_m = 0,649$ ;  $p < 0,001$ ), IL-19 и IL-27 (p28) ( $r_m = 0,588$ ;  $p < 0,001$ ), IL-19 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,595$ ;  $p < 0,001$ ), IL-20 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,531$ ;  $p < 0,001$ ), IL-22 и IL-26 ( $r_m = 0,535$ ;  $p < 0,001$ ), IL-22 и IL-35 ( $r_m = 0,551$ ;  $p < 0,001$ ), IL-27 (p28) и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,587$ ;  $p < 0,001$ ), IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $r_m = 0,592$ ;  $p < 0,001$ ). Другие корреляционные взаимоотношения иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения имели умеренные и слабые прямые и обратные связи.

Таким образом, полученные данные о цитокинах и интерферонах свидетельствуют о формировании иммунологического дисбаланса цитокинового профиля у пациентов с тяжелой формой акне, в основе которого лежит несостоятельность цитокиновой регуляции (повышение цитокинов – IL-2, семейства IL-12 (IL-12 (p40), IL-12 (p70)) и семейства IL-10 (IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26) и активация семейства интерферонов III типа IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 с высокой и заметной степенью корреляционных взаимодействий. Данный дисбаланс клеточной регуляции, вероятно, имеет патогенетическое значение в формировании торпидного тяжелого течения акне. Кроме того, является одним из возможных причин недостаточности и/или отсутствия

восстановления полноты адекватного иммунного ответа после системной терапии, что, по-видимому, определяет иммунологический дисбаланс на системном и местном уровне при акне и риск рецидивирования дерматоза.

### **3.2.2. Экспрессия генов Toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови**

Показано, что *TLR4* и *TLR2* участвуют в провоспалительном каскаде патогенеза акне. Распознавание *S. acnes* *TLR2*, экспрессируемых на перифолликулярных макрофагах инициирует локальный провоспалительный иммунный ответ, опосредованный активацией NF-κB (*IL-12* и *IL-8*). В последующем увеличивается экспрессия *TLR4* на кератиноцитах и секреция MMP9. Активация NF-κB индуцирует экспрессию и высвобождение нескольких провоспалительных цитокинов (TNF, *IL-1α*, *IL-6* и *IL-8*) [102, 237]. Имеются сведения, что TLRs связывают специфические агонисты, что ведет к активации транскрипционных факторов (NF-κB, AP-1, IRF3, 5, 7 и NFAT) Эти транскрипционные факторы активируют синтез цитокинов (*IL-2*, *IL-6*, TNF), интерферонов (INF-α, INF-β, INF-γ), хемокинов (*IL-8*, MCP-1, GM-CSF, RANTES), ко-стимуляторных молекул (CD40, CD80, CD86), молекул клеточной адгезии, интегринов, антимикробных пептидов (дефензинов, липокалинов), молекул MHC I и MHC II [130, 366]. Учитывая роль *TLR2* и 4 в патогенезе акне представлялось интересным изучение экспрессии генов *TLR2* и *TLR4*, кодирующих данные рецепторы на системном уровне в лейкоцитах периферической крови.

Для определения регуляторных механизмов врожденного иммунитета в патогенезе акне тяжелого течения проведена оценка экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Показатели экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови

Показатель, отн. ед	Основная группа	Группа сравнения	p
<i>TLR2</i>	1,2 [0,86; 2,37]	0,59 [0,1; 1,36]	p = 0,015*
<i>TLR4</i>	9,66 [5,32; 53,94]	1,23 [0,89; 2,24]	p < 0,001*

Как следует из данных Таблицы 3.11 экспрессия гена *TLR2* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (1,2 [0,86; 2,37] отн.ед) была достоверно выше, чем в группе сравнения (0,59 [0,1; 1,36], отн. ед.) (p = 0,015). Экспрессия гена *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (9,66 [5,32; 53,94] отн. ед.) была достоверно выше, чем в группе сравнения (1,23 [0,89; 2,24] отн. ед.) (p < 0,001). Корреляционная взаимосвязь экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения представлена в Таблице 3.12. В анализ включены только показатели при наличии корреляционной связи.

Анализ корреляционной взаимосвязи экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения показал достоверные прямые корреляционные связи умеренной степени между *TLR4* и IL-2 (rm = 0,424; p < 0,001), *TLR4* и IL-10 (rm = 0,308; p < 0,001), *TLR4* и IL-20 (rm = 0,323; p < 0,001), *TLR4* и IL-22 (rm = 0,409 ; p < 0,001), *TLR4* и IL-26 (rm = 0,471; p < 0,001), *TLR4* и IL-29 / IFN-λ1 (rm = 0,313; p < 0,001), *TLR4* и IL-35 (rm = 0,314; p < 0,001) и достоверные обратные корреляционные связи умеренной степени между *TLR2* и *TLR4* (rm = -0,386; p < 0,001), *TLR2* и IL-2 (rm = -0,325; p < 0,001), *TLR2* и IL-10 (rm = -0,482; p < 0,001), *TLR2* и IL-29 / IFN-λ1 (rm = -0,301; p < 0,001). Другие корреляционные взаимоотношения экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения имели слабые прямые и обратные связи (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Корреляционная взаимосвязь экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения

Переменная 1	Переменная 2	Rm	p
<i>TLR2</i>	<i>TLR4</i>	-0,386	< 0,001*
<i>TLR2</i>	IL-2	-0,325	< 0,001*
<i>TLR2</i>	IL-10	-0,482	< 0,001*
<i>TLR2</i>	IL-12 (p40)	0,022	0,663
<i>TLR2</i>	IL-12 (p70)	-0,136	0,007*
<i>TLR2</i>	IL-19	-0,111	0,028*
<i>TLR2</i>	IL-20	-0,285	< 0,001*
<i>TLR2</i>	IL-22	-0,255	< 0,001*
<i>TLR2</i>	IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	-0,038	0,450
<i>TLR2</i>	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	-0,301	< 0,001*
<i>TLR2</i>	IL-35	-0,273	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-2	0,424	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-10	0,308	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-12 (p40)	0,124	0,014*
<i>TLR4</i>	IL-12 (p70)	0,16	0,002*
<i>TLR4</i>	IL-19	0,218	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-20	0,323	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-22	0,409	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-26	0,471	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-27 (p28)	0,157	0,002*
<i>TLR4</i>	IL-28A / IFN- $\lambda$ 2	-0,073	0,151
<i>TLR4</i>	IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	0,313	< 0,001*
<i>TLR4</i>	IL-35	0,314	< 0,001*

Таким образом, достоверно повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (в 2 и 7,9 раза соответственно) вероятно, обусловлена распознаванием лигандов как различных патогенов, так и эндогенных молекул, секретирующихся при повреждении тканей вследствие длительного течения акне тяжелой степени, что подтверждает данные о вовлечении данных рецепторов в патогенез акне.

### 3.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АКНЕ

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования проведенное молекулярно-генетическое исследование 711 генов у пациентов с акне тяжелого течения позволило выявить 19948 вариантов изменений в изученных генах. При детализации полученных данных молекулярно-генетического исследования изученных 711 генов (SNPs и мутаций) с использованием RefSeq Gene: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/> и Ensembl: [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index) с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT <http://provean.jcvi.org/>, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/> [176, 181, 183, 199] были определены достоверно значимые частоты альтернативных аллелей в основной группе относительно группы сравнения и отобраны SNPs и мутации генов достоверно оказывающих влияние на формирование акне ( $p < 0,05$ ).

Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов» (1000 Genomes) <http://www.internationalgenome.org/>, NHLBI Exome Sequencing Project (ESP 6500): <https://geno2mp.gs.washington.edu/> и Genome Aggregation Database (gnomAD) <http://gnomad-sg.org/>. Для оценки популяционных частот выявленных экзонных вариантов использованы данные международного проекта gnomAD (ExAC): <http://exac.broadinstitute.org/>, и для интронных вариантов – базы gnomAD Genomes <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?db=hg38&g=gnomadVariants> [179, 182, 186, 190, 194].

По результатам данного анализа было отобрано 876 молекулярно-генетических дефекта (SNPs и мутаций) в 353 генах, достоверно ассоциированных с тяжелой формой акне ( $p < 0,05$ ), из которых 493 молекулярно-генетических дефекта (SNPs и мутаций) в 198 генах достоверно оказывают влияние на формирование акне (по данным p-value для ОШ;  $p < 0,05$ ).

Дальнейший детализированный анализ проведен именно по этой группе генов как патогенетически значимых в развитии акне тяжелого течения. Данный анализ позволил дифференцировать 113 генов, которые по преимущественной функциональной значимости влияния на патогенетические регуляторные механизмы течения акне были объединены в 20 групп генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции [7, 8].

### 3.3.1. Анализ распределения полиморфных вариантов генов липидогенеза

Показано, что регуляция работы СЖ осуществляется андрогенами, эстрогенами и прогестероном посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами, которые экспрессируются на базальных и ранних дифференцирующихся себоцитах СЖ.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов липидогенеза показал достоверную ассоциацию 3 генов липидогенеза *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* с развитием тяжелой формы акне ( $p < 0,05$ ).

Характеристика полиморфных локусов генов *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.13. Установлено, что частота альтернативного аллеля генов *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По данным ОШ выявлено, что все SNPs генов *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* в экзонах достоверно ассоциированы с акне тяжелой степени, из которых один

полиморфный локус rs1050239 *SMPD1* (ОШ = 3; 95%-й ДИ 1,071–8,403;  $p = 0,036$ ) имеет достоверную сильную ассоциативную связь по риску заболевания.

Таблица 3.13 - Характеристика полиморфных локусов генов *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	$p$ -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>CUBN</i>	10:17146590	rs12571671	exon12:c.T1245 C:p.G415G (s)	0,028	0,216 (0,049–0,953), $p = 0,043$
<i>SMPD1</i>	11:6415463	rs1050239	exon6:c.G1522 A:p.G508R (ns)	0,030	3 (1,071–8,403), $p = 0,036$
<i>LRP5</i>	11:68192690	rs556442	exon15:c.G1614 A:p.V538V (s)	0,041	0,41 (0,170–0,977), $p = 0,044$
<i>Примечание</i> – Здесь и далее (s) – синонимичная замена, (ns) – несинонимичная замена					

По одному SNPs rs12571671 *CUBN* (ОШ = 0,216; 95%-й ДИ 0,049–0,953;  $p = 0,043$ ) и rs556442 *LRP5* (ОШ = 0,41; 95%-й ДИ 0,170–0,977;  $p = 0,044$ ) оказывают достоверную протективную роль в развитии акне (Таблица 3.13).

Характеристика полиморфных локусов генов *CUBN*, *LRP5* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.14. Полиморфные локусы в интронах в гене *SMPD1* нами выявлены не были.

Таблица 3.14 – Характеристика полиморфных локусов генов *CUBN*, *LRP5* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	$p$ -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>CUBN</i>	10:17141952	rs1033765	C>A	0,031	2,94 (1,069–8,058), $p = 0,036$
<i>LRP5</i>	11:68191182	-(.)	TGGGT>GGGGG	0,007	3 (1,326–6,784), $p = 0,008$
<i>LRP5</i>	11:68192346	rs599083	T>G	0,032	2,65 (1,065–6,602), $p = 0,036$
<i>LRP5</i>	11:68192421	rs683978	T>C	0,032	2,65 (1,065–6,601), $p = 0,036$
<i>LRP5</i>	11:68192518	rs554734	T>G	0,032	2,65 (1,070–6,602), $p = 0,036$
<i>LRP5</i>	11:68196961	rs607887	C>T	0,041	2,451 (1,023–5,873), $p = 0,044$
<i>Примечания</i> – Здесь и далее -(.) – полиморфный локус, выявленный нами впервые					

Как видно из данных Таблицы 3.14, частота альтернативного аллеля генов

*CUBN* и *LRP5* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При расчете ОШ установлено, что все SNPs генов *CUBN* и *LRP5* в интронах достоверно ассоциированы с акне. Достоверно ассоциированы с риском развития болезни 1 SNPs rs1033765 *CUBN* (ОШ = 2,94; 95%-й ДИ 1,069–8,058;  $p = 0,036$ ) и 5 SNPs гена *LRP5* (-(.)) ОШ = 3; 95%-й ДИ 1,326–6,784;  $p = 0,008$ , rs599083 ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,065–6,602;  $p = 0,036$ ; rs683978 ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,065–6,601,  $p = 0,036$ ; rs554734 ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,070–6,602;  $p = 0,036$ ; rs607887 ОШ = 2,451; 95%-й ДИ 1,023–5,873;  $p = 0,044$ ) в интронах [16].

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить полиморфные локусы генов *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* регулирующих липидный обмен, что вероятно, является одним из механизмов дисбаланса состава себума при акне и патогенетическим механизмом развития заболевания.

### 3.3.2. Анализ распределения полиморфных вариантов генов метилирования ДНК

Характеристика полиморфных локусов гена *DNMT3B* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.15. Полиморфные локусы в экзонах в гене *DNMT3A* нами выявлены не были.

Таблица 3.15 – Характеристика полиморфных локусов гена *DNMT3B* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>DNMT3B</i>	20:31386347	rs6058891	exon12:c.T1284C :p.C428C (s)	0,046	0,471 (0,222–0,995), $p = 0,048$
<i>DNMT3B</i>	20:31386449	rs2424922	exon12:c.T1386C :p.Y462Y (s)	0,046	0,471 (0,223–0,995), $p = 0,047$

По данным Таблицы 3.15, частота альтернативного аллеля гена *DNMT3B* в

экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При расчете ОШ установлено, что для двух выявленных SNPs гена *DNMT3B* (rs605889 ОШ = 0,471; 95%-й ДИ 0,222–0,995;  $p = 0,048$  и rs2424922 ОШ = 0,471; 95%-й ДИ 0,223–0,995;  $p = 0,047$ ) в экзонах достоверно отсутствует ассоциация с акне тяжелого течения. Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне.

Характеристика полиморфных локусов генов *DNMT3A* и *DNMT3B* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.16.

Таблица 3.16 – Характеристика полиморфных локусов генов *DNMT3A* и *DNMT3B* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>DNMT3A</i>	2:25498283	-(.)	A>C	0,000000002	0,01 (0,001–0,176), $p = 0,002$
<i>DNMT3B</i>	20:31387954	rs1997797	C>G	0,046	0,47 (0,222–0,995), $p = 0,048$
<i>DNMT3B</i>	20:31388461	rs6058892	C>T	0,047	0,48 (0,222–0,995), $p = 0,047$
<i>DNMT3B</i>	20:31388636	rs2424928	T>C	0,046	0,47 (0,223–0,994), $p = 0,048$
<i>DNMT3B</i>	20:31389009	rs2065576	C>T	0,047	0,47 (0,223–0,995), $p = 0,047$

Согласно результатам проведенного исследования (Таблица 3.16), частота альтернативного аллеля генов *DNMT3A* и *DNMT3B* в интронах у пациентов акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Один SNPs гена *DNMT3A* (A>C) описан нами впервые. По ОШ установлено, что для всех выявленных нами полиморфных локусов гена *DNMT3A* (-.) ОШ = 0,01; 95%-й ДИ 0,001–0,176;  $p = 0,002$ ) и гена *DNMT3B* (rs1997797 ОШ = 0,47; 95%-й ДИ 0,222–0,995;  $p = 0,048$ ; rs6058892 ОШ = 0,48; 95%-й ДИ 0,222–0,995;  $p = 0,047$ ; rs2424928 ОШ = 0,47; 95%-й ДИ; 0,223–0,994;  $p = 0,048$ ; rs2065576 ОШ = 0,47; 95%-й ДИ 0,223–0,995;  $p = 0,047$ ) в интронах достоверно отсутствует ассоциация с акне тяжелого течения. Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне. Полученные нами данные о полиморфизме генов метилирования ДНК свидетельствуют об отсутстви

ассоциация с развитием акне тяжелого течения. Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне.

### 3.3.3. Анализ распределения полиморфных вариантов генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов

Характеристика полиморфных локусов генов *NSUN2* и *AP3B1* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.17. Полиморфные локусы в экзонах в генах *PTCH1*, *SUFU* и *MVK* нами выявлены не были.

Таблица 3.17 – Характеристика полиморфных локусов генов *NSUN2* и *AP3B1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>NSUN2</i>	5:6633042	rs10062086	exon1:c.G51A:p.E17E (s)	0,023	3,144 (1,124– 8,795), p = 0,028
<i>AP3B1</i>	rs6453373	5:77425028	exon16:c.T1607A:p.V536E(ns)	0,002	6,858 (1,676–28,065) p = 0,007

При исследовании генов *NSUN2* и *AP3B1* в экзонах было установлено, что, частота альтернативного аллеля у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ) (Таблица 3.17). По одному SNPs rs100620863 *NSUN2* (ОШ = 3,144; 95%-й ДИ 1,124 – 8,795;  $p = 0,028$ ) и rs6453373 *AP3B1* (ОШ = 6,858; 95%-й ДИ 1,676–28,065;  $p = 0,007$ ) в экзонах достоверно предрасполагает к развитию дерматоза.

Характеристика полиморфных локусов генов *NSUN2*, *PTCH1*, *SUFU* и *MVK* в интронах, в регионах 3'UTR и 5'-UTR у пациентов с акне представлена в Таблице 3.18. В ходе анализа установлено, что частота альтернативного аллеля генов *NSUN2*, *PTCH1*, *SUFU* и *MVK* в интронах и в зоне 5'UTR у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и все SNPs данных генов достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения. По результатам расчета ОШ выявлено, что два SNPs гена *NSUN2* (rs6884320 ОШ =

2,66; 95%-й ДИ 1,016–6,994;  $p = 0,046$ ; и rs10076470 ОШ = 3; 95%-й ДИ 1,071–8,404;  $p = 0,036$ ) в интронах, один SNPs rs574688 *PTCH1* (ОШ = 2,85; 95%-й ДИ 1,018–8,023;  $p = 0,045$ ) в интроне и один SNPs rs4702373 *NSUN2* в регионе 5'-UTR (ОШ = 3,14; 95%-й ДИ 1,124–8,795;  $p = 0,028$ ) достоверно ассоциированы с риском развития болезни.

Таблица 3.18 – Характеристика полиморфных локусов генов *NSUN2*, *PTCH1*, *SUFU*, *MVK* в интронах, в регионах 3'UTR и 5'-UTR у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/ 5'-UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>NSUN2</i>	5:6612027	rs6884320	Интрон	T>C	0,041	2,66 (1,016–6,994), $p = 0,046$
<i>NSUN2</i>	5:6632875	rs10076470	Интрон	G>A	0,031	3 (1,071–8,404), $p = 0,036$
<i>NSUN2</i>	5:6633222	rs4702373	5'-UTR	с.-130G>A	0,023	3,14 (1,124–8,795), $p = 0,028$
<i>PTCH1</i>	9:98239190	rs574688	Интрон	G>C	0,039	2,85 (1,018–8,023), $p = 0,045$
<i>SUFU</i>	(.)	10:104389997	3'UTR	NM_016169:c.*85C>A	0,000003	0,072 (0,019–0,274) $p = 0,0001$
<i>MVK</i>	12:110011515	rs67606936	5'UTR	с.-1113A>G	0,005	0,05 (0,005–1,057), $p = 0,05$

Один SNPs rs67606936 *MVK* в регионе 5'-UTR (ОШ = 0,05; 95%-й ДИ 0,005–1,057;  $p = 0,05$ ) и один SNPs (.) *SUFU* с.\*85C>A (ОШ = 0,072; 95%-й ДИ; 0,019–0,274;  $p = 0,0001$ ) достоверно оказывает протективное значение в развитии акне (Таблица 3.18) [17, 306].

Таким образом, SNPs генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов ассоциированы с тяжелым течением акне и, что, вероятно, обуславливает нарушение адгезии кератиноцитов в выводном протоке СВФ с последующей его закупоркой и является одним из патогенетических механизмов развития акне.

### 3.3.4. Анализ распределения полиморфных вариантов генов клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета

Характеристика полиморфных локусов генов *TTC7A*, *SH3BP2* в экзонах у

пациентов с акне представлена в Таблице 3.19. Полиморфные локусы в экзонах в генах *RASGRP1*, *PMM2*, *NHEJ1*, *CBLB* нами не были выявлены.

Таблица 3.19 – Характеристика полиморфных локусов генов *TTC7A*, *SH3BP2* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>TTC7A</i>	2:47220622	rs17480869	exon6:c.G798A:p.E266E (s)	0,032	2,79 (1,066–7,309), p = 0,037
<i>SH3BP2</i>	4:2831251	-(-)	exon8:c.A618C:p.P206P (s)	0,030	2,49 (1,075–5,787), p = 0,033

Анализ выявленных полиморфных локусов показал (Таблица 3.19), что частота альтернативного аллеля генов *TTC7A*, *SH3BP2* в экзонах у пациентов акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и все SNPs достоверно ассоциированы с акне. Один SNPs гена *SH3BP2* (exon8:c.A618C:p.P206P (s)) выявлен нами впервые. По ОШ по одному SNPs rs17480869 *TTC7A* (ОШ = 2,79; 95%-й ДИ 1,066–7,309;  $p = 0,037$ ) и -(-) *SH3BP2* (ОШ = 2,49; 95%-й ДИ 1,075–5,787;  $p = 0,033$ ) в экзонах достоверно ассоциированы с риском формирования дерматоза.

Характеристика полиморфных локусов генов *RASGRP1*, *PMM2*, *TTC7A*, *NHEJ1*, *CBLB* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне представлена в Таблице 3.20. Установлено, что частота альтернативного аллеля генов *RASGRP1*, *PMM2*, *TTC7A*, *NHEJ1*, *CBLB* в интронах и в зоне 5'UTR у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Два полиморфных локуса генов *CBLB* (AATC>-) и *WDR1* (A>C) в интронах описаны нами впервые. По результатам расчета ОШ достоверно ассоциированы с риском тяжелого течения акне в интронах: один SNPs rs8053440 *PMM2* (ОШ = 4,75; 95%-й ДИ 1,056–21,373;  $p = 0,042$ ), четыре SNPs гена *TTC7A* (rs2033533 ОШ = 10,37; 95%-й ДИ 1,345–79,926;  $p = 0,023$ ; rs6018838 ОШ = 2,79; 95%-й ДИ 1,065–7,309;  $p = 0,036$ ; rs6751599 ОШ = 2,79; 95%-й ДИ 1,066–7,310;  $p = 0,036$ ; rs7576915 ОШ = 2,79; 95%-й ДИ 1,066–7,309;  $p = 0,037$ ), один SNPs rs7585742 *NHEJ1* (ОШ = 2,67; 95%-й ДИ 1,256–5,662;  $p = 0,011$ ), один -(-) *CBLB* (ОШ = 2,73; 95%-й ДИ 1,155–

6,446;  $p = 0,022$ ) и один SNPs rs55728265 *RASGRP1* в регионе 5'-UTR (ОШ = 12,32; 95%-й ДИ 1,606–94,463;  $p = 0,016$ ) (Таблица 3.20) [7].

Таблица 3.20 – Характеристика полиморфных локусов генов *RASGRP1*, *PMM2*, *TTC7A*, *NHEJ1*, *CBLB* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/ 5'-UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>RASGRP1</i>	15:38856961	rs55728265	5'-UTR	с.-132G>A	0,003	12,32 (1,606–94,463), $p = 0,016$
<i>PMM2</i>	16:8898458	rs8053440	Интрон	A>G	0,028	4,75 (1,056–21,373), $p = 0,042$
<i>TTC7A</i>	2:47177787	rs2033533	Интрон	G>T	0,007	10,37 (1,345–79,926), $p = 0,023$
<i>TTC7A</i>	2:47220448	rs60188383	Интрон	->T	0,032	2,79 (1,065–7,309), $p = 0,036$
<i>TTC7A</i>	2:47220784	rs6751599	Интрон	G>A	0,031	2,79 (1,066–7,310), $p = 0,036$
<i>TTC7A</i>	2:47221693	rs7576915	Интрон	A>G	0,032	2,79 (1,066–7,309), $p = 0,037$
<i>NHEJ1</i>	2:220012576	rs7585742	Интрон	G>C	0,009	2,67 (1,256–5,662), $p = 0,011$
<i>CBLB</i>	3:105495104	-(.)	Интрон	AATC>-	0,019	2,73 (1,155–6,446), $p = 0,022$

Таким образом, проведенные исследования позволили впервые выявить полиморфные локусы генов клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, регулирующих развитие иммуновоспалительных реакций при акне и являющихся патогенетическим механизмом развития заболевания.

### 3.3.5. Анализ распределения полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов

В настоящее время известно, что важное значение в иммунном ответе имеют полиморфные гены цитокинов, гены их рецепторов и антагонистов.

Установлено, что секреция цитокинов, их антагонистов и работа рецепторного комплекса определяется совокупностью аллельных вариантов генов цитокинов и генов их рецепторов, которые наследуются человеком. При этом анализ полиморфной структуры сети цитокинов, определение механизмов регуляции функции клеточного компонента иммунитета и оценка уровня генетического контроля иммунного ответа могут явиться критериями предрасположенности и устойчивости человека к формированию патологии.

Характеристика полиморфных локусов генов *IL-10*, *SH2B3* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.21. Полиморфные локусы в экзонах в генах *IL-2RA*, *IL1RN*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-21R*, *IL-12RB1*, *IL-12RB2* нами не были выявлены.

Таблица 3.21 – Характеристика полиморфных локусов генов *IL-10*, *SH2B3* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>IL-10</i>	1:206943183	rs768132338	exon4:c.C435G:p.A145A (s)	0,525	1,22 (0,049–30,606), p = 0,903
<i>IL-10</i>	1:206945738	rs145922845	exon1:c.G43A:p.G15R (ns)	0,525	1,22 (0,049–30,606), p = 0,903
<i>SH2B3</i>	12:111884608	rs3184504	exon2:c.T178C:p.W60R (ns)	0,034	0,427 (0,192–0,949), p = 0,037

Как видно из данных Таблицы 3.21, анализ выявленных полиморфных локусов показал, что частота альтернативного аллеля гена *SH2B3* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Один SNPs rs3184504 *SH2B3* (ОШ = 0,427; 95%-й ДИ 0,192–0,949;  $p = 0,037$ ) в экзонах оказывает протективное действие.

Характеристика полиморфных локусов генов *IL-2RA*, *IL1RN*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-21R*, *IL-12RB1*, *IL-12RB2* интронах, в регионе 5'-UTR и регионе splicing у пациентов с акне представлена в Таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Характеристика полиморфных локусов генов *IL-2RA*, *IL1RN*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-21R*, *IL-12RB1*, *IL-12RB2* в интронах, в регионе 5'-UTR и регионе splicing у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/ 5'-UTR /splicing	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>IL-10</i>	1:206943351	rs3024494	Интрон	T>C	0,000001	2,48 (0,048–127,204), p = 0,049
<i>IL-2RA</i>	10:6061277	rs7069976	Интрон	G>A	0,0000001	2,48 (0,048–127,204) p = 0,049
<i>SH2B3</i>	12:11184376 0	-()	5'-UTR	c.-12190A>C	0,0002	5,44 (2,101–14,111), p = 0,0005
<i>IL1RN</i>	2:113877495	rs928940	Интрон	G>T	0,287	1,65 (0,654–4,141), p = 0,049
<i>IL1RN</i>	2:113887335	rs2232354	Интрон	T>G	0,125	2,39 (0,765–7,477), p = 0,134
<i>IL1RN</i>	2:113888900	rs380092	Интрон	T>A	0,514	1,28 (0,609–2,686), p = 0,049
<i>IL-10RA</i>	11:11785727 1	rs56175324	Интрон	C>T	0,525	1,221 (0,048–30,606), p = 0,903
<i>IL-10RA</i>	11:11785738 8	rs540712256	Интрон	C>T	0,268	2,907 (0,146–57,579) p = 0,483
<i>IL-10RB</i>	21:34655334	-()	Интрон	->A	0,037	0,125 (0,012–1,236), p = 0,075
<i>IL-21R</i>	16:27438420	rs869265307	Интрон	A>-	0,013	0,26 (0,082–0,792), p = 0,018
<i>IL-21R</i>	16:27457518	rs3093377	Интрон	C>G	0,013	0,35 (0,152–0,821), p = 0,015
<i>IL-12RB1</i>	19:18171930	rs554063682	splicing	A>C	0,525	1,221 (0,048–30,606) p = 0,903
<i>IL-12RB2</i>	1:67779486	rs17129745	Интрон	G>A	0,367	2,055 (0,096–43,775) p = 0,644
<i>IL-12RB2</i>	1:67779564	rs17129747	Интрон	GTG/>GG	0,086	6,497 (0,362–116,489) p = 0,203

Из данных Таблицы 3.22 видно, что частота альтернативного аллеля генов *IL-10*, *IL-2RA*, *SH2B3*, *IL-10RB*, *IL-21R* интронах, в зоне 5'UTR у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Один SNPs гена *SH2B3* в регионе 5'-UTR и один SNPs гена *IL-10RB* в интроне выявлен нами впервые и по результатам расчета ОШ этот полиморфный локус -() *SH2B3* c.-12190A>C достоверно ассоциирован с повышенным риском дерматоза (ОШ = 5,44 95%-й ДИ 2,101–14,111,  $p = 0,0005$ ). Выявленные полиморфизмы в интронах rs3021094 *IL-10* (ОШ = 2,18, 95%-й ДИ 0,048–127,204,  $p = 0,049$ ), rs7069976 *IL-2RA* (ОШ = 2,48; 95%-й ДИ 0,048–127,204;  $p = 0,049$ ) и 3 SNPs гена

*IL1RN* (rs928940 ОШ = 1,65; 95%-й ДИ 0,654–4,141;  $p = 0,049$ ; rs2232354 ОШ = 2,39; 95%-й ДИ 0,765–7,477;  $p = 0,049$ ; и rs380092 ОШ = 1,28; 95%-й ДИ 0,609–2,686;  $p = 0,049$ ), позволяют диагностировать ассоциацию с тяжелым течением акне. Два SNPs гена *IL-21R* (rs869265307 ОШ = 0,26; 95%-й ДИ 0,082–0,792;  $p = 0,018$ ; и rs3093377 ОШ = 0,35; 95%-й ДИ 0,152–0,821;  $p = 0,015$ ) в интронах оказывают протективное действие [33].

Таким образом, выявленные SNPs генов цитокинов и их рецепторов достоверно ассоциированные с тяжелым течением акне, что, по-видимому, обуславливает вовлеченность генетической регуляции секреции цитокинов и их рецепторов в патогенетический механизм воспалительной реакции при акне.

### 3.3.6. Анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов роста

Характеристика полиморфных локусов генов *TNFRSF4*, *MAP3K14*, *PIK3R1* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.23. Полиморфные локусы в экзонах в генах *PLCG2*, *TNFSF12*, *PDGFRB* нами не были выявлены.

Таблица 3.23 – Характеристика полиморфных локусов генов *TNFRSF4*, *MAP3K14*, *PIK3R1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>TNFRSF4</i>	1:1147422	rs17568	exon5:c.G534A:p.E178E (s)	0,030	0,407 (0,178–0,931), $p = 0,033$
<i>MAP3K14</i>	17:43342141	rs1047833	Неизвестно	0,020	2,63 (1,143–6,049), $p = 0,023$
<i>PIK3R1</i>	5:67575548	rs61749601	exon5:c.T621C:p.I207I (s)	0,028	0,216 (0,049–0,953), $p = 0,043$

Полученные данные (Таблица 3.23) установлено, что частота альтернативного аллеля генов *TNFRSF4*, *MAP3K14*, *PIK3R1* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По ОШ один полиморфный локус rs1047833 *MAP3K14* (ОШ = 2,63 95%-й ДИ 1,143–6,049,  $p = 0,023$ ) в экзонах достоверно ассоциирован с развитием акне тяжелой степени, а по одному

SNPs rs17568 *TNFRSF4* (ОШ = 0,407; 95%-й ДИ 0,178–0,931;  $p = 0,033$ ) и rs61749601 *PIK3R1* (ОШ = 0,216; 95%-й ДИ 0,049–0,953;  $p = 0,043$ ) обеспечивают защитное действия от развития болезни.

Характеристика полиморфных локусов генов *PLCG2*, *TNFSF12*, *MAP3K14*, *PDGFRB* в интронах, в регионах 3'-UTR и upstream у пациентов с акне представлена в Таблице 3.24. В данных регионах нами не выявлены SNPs в 2 генах: *TNFRSF4* и *PIK3R1*.

Таблица 3.24 – Характеристика полиморфных локусов генов *PLCG2*, *TNFSF12*, *MAP3K14*, *PDGFRB* в интронах, в регионах 3'-UTR и upstream у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/ 3'-UTR/ upstream	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>PLCG2</i>	16:81887957	rs4072830	Интрон	A>C	0,012	0,387 (0,182–0,823), $p = 0,013$
<i>PLCG2</i>	16:81888237	rs4072828	Интрон	G>C	0,027	0,429 (0,201–0,917), $p = 0,029$
<i>PLCG2</i>	16:81892708	rs4888183	Интрон	T>A	0,013	2,55 (1,204–5,416), $p = 0,014$
<i>PLCG2</i>	16:81892913	rs12596639	Интрон	C>T	0,028	3,33 (1,082–10,237), $p = 0,036$
<i>TNFSF12</i>	17:7460685	rs1128963	3'-UTR	c.*18G>A	0,036	2,357 (1,041–5,337), $p = 0,039$
<i>MAP3K14</i>	17:43364914	rs2074289	Интрон	A>G	0,029	0,22 (0,04–0,953), $p = 0,043$
<i>MAP3K14</i>	17:43367816	-(.)	Интрон	ACCCA>CCCCC	0,002	4,67 (1,685–12,927), $p = 0,003$
<i>MAP3K14</i>	17:43368262	rs7207453	Интрон	T>C	0,024	0,076 (0,003–1,632) $p = 0,099$
<i>MAP3K14</i>	17:43351039	rs11574826	Интрон	C<G	0,034	0,183 (0,032–1,046) $p = 0,056$
<i>PDGFRB</i>	5:149535527	-(.)	upstream	dist = 105	0,0004	5,03 (1,938–13,028), $p = 0,0009$

Из данных Таблицы 3.24 видно, что частота альтернативного аллеля генов *PLCG2*, *TNFSF12*, *MAP3K14*, *TNFRSF11A*, *PDGFRB* в интронах, 3'UTR, 5'UTR, upstream у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Два SNPs генов *MAP3K14* (ACCCA>CCCCC) в интроне и *PDGFRB* (dist = 105) в зоне upstream описаны нами впервые. При расчете ОШ установлено, что достоверно предрасполагают к развитию акне тяжелого течения в

интронах: два SNPs гена *PLCG2* (rs4888183 ОШ = 2,55; 95%-й ДИ 1,204–5,416;  $p = 0,014$ ; rs12596639; ОШ = 3,33 95%-й ДИ 1,082–10,237;  $p = 0,036$ ) и 1 SNPs *MAP3K14* (ОШ = 4,67; 95%-й ДИ 1,685–12,927;  $p = 0,003$ ). Кроме того, достоверно ассоциированы с заболеванием SNPs rs1128963 *TNFSF12* (ОШ = 2,357; 95%-й ДИ 1,041–5,337;  $p = 0,039$ ) в регионе 3'-UTR и *PDGFRB* (ОШ = 5,03; 95%-й ДИ 1,938–13,028;  $p = 0,0009$ ) в регионе upstream. Два SNPs гена *PLCG2* (rs4072830 ОШ = 0,387; 95%-й ДИ 0,182–0,823;  $p = 0,013$ ; и rs4072828 ОШ = 0,429; 95%-й ДИ 0,201–0,917;  $p = 0,029$ ), один SNPs rs2074289 *MAP3K14* (ОШ = 0,22; 95%-й ДИ 0,04–0,953;  $p = 0,043$ ) в интронах оказывают протективное действие [7].

Таким образом, выявленные SNPs генов факторов роста достоверно преимущественно ассоциированные с тяжелым течением акне и частично имеют протективное действие, что, по-видимому, обуславливает дисбаланс иммунных реакций, вызывает торпидное течение акне тяжелой степени и является одним из патогенетических механизмов формирования дерматоза.

### 3.3.7. Анализ распределения полиморфных вариантов генов интерферонов

Характеристика полиморфных локусов генах *IRF7*, *MEFV*, *JAK1* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.25.

Таблица 3.25 – Характеристика полиморфных локусов генов *IRF7*, *MEFV*, *JAK1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>IRF7</i>	11:614318	rs1061502	exon4:c.A574G:p.K192E (ns)	0,030	0,407 (0,178–0,931), $p = 0,03$
<i>MEFV</i>	16:3293403	rs104895094	exon10:c.A2084G:p.K695M (ns)	0,049	1,52 (0,231–18,143), $p = 0,049$
<i>JAK1</i>	1:65321324	rs61735631	exon11:c.C1516T:p.R506C	0,049	2,06 (0,0965 – 43,775), $p = 0,05$

Полиморфные локусы в экзонах в генах *IFNGR1*, *IRF8* нами не были выявлены. Как представлено в Таблице 3.25 частота альтернативного аллеля

генов *IRF7*, *MEFV* и *JAK1* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При расчете ОШ SNPs rs104895094 *MEFV* (ОШ = 1,52; 95%-й ДИ 0,231–18,143;  $p = 0,049$ ) и SNPs rs61735631 *JAK1* (ОШ = 2,06; 95%-й ДИ 0,0965–43,775;  $p = 0,05$ ) в экзонах достоверно ассоциирован с риском заболевания. Один SNPs rs1061502 *IRF7* (ОШ = 0,407; 95%-й ДИ 0,178–0,931;  $p = 0,03$ ) обеспечивает достоверно протективное действие по заболеванию.

Характеристика полиморфных локусов генов *IRF7*, *MEFV*, *IFNGR1*, *IRF8* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.26.

Таблица 3.26 – Характеристика полиморфных локусов генов *IRF7*, *MEFV*, *IFNGR1*, *IRF8* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>IRF7</i>	11:612967	rs11246213	A>G	0,030	0,407 (0,178–0,931), $p = 0,033$
<i>MEFV</i>	16:3296339	rs767067	T>C	0,003	0,15 (0,036–0,597), $p = 0,007$
<i>IRF8</i>	16:85932988	rs2270501	C>T	0,031	0,416 (0,186–0,933), $p = 0,033$
<i>IFNGR1</i>	6:137519780	rs3799488	T>C	0,018	0,299 (0,106–0,843), $p = 0,022$

Как видно из Таблицы 3.26 частота альтернативного аллеля генов *IRF7*, *MEFV*, *IFNGR1*, *IRF8* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По данным ОШ один SNPs rs11246213 *IRF7* (ОШ = 0,407; 95%-й ДИ 0,178–0,931;  $p = 0,033$ ) и по одному SNPs rs767067 *MEFV* (ОШ = 0,15; 95%-й ДИ 0,036–0,597;  $p = 0,007$ ), rs2270501 *IRF8* (ОШ = 0,416; 95%-й ДИ 0,186–0,933;  $p = 0,033$ ) и rs3799488 *IFNGR1* (ОШ = 0,299; 95%-й ДИ 0,106–0,843;  $p = 0,022$ ) обеспечивают достоверно защитный эффект в развитии дерматоза [34, 42].

Таким образом, выявленные SNPs генов интерферонов достоверно ассоциированы с риском акне (2 гена) и оказывают протективный эффект (4 гена) при тяжелым течением акне, что, по-видимому, обуславливает с одной стороны, дисбаланс регуляции, с другой стороны, преимущественную активацию

иммунных реакций с гиперсекрецией различных классов интерферонов для ингибирования воспалительной реакции и регресса клинических проявлений акне, являясь эффекторным звеном патогенеза акне.

### 3.3.8. Анализ распределения полиморфных вариантов генов иммуноглобулинов

Характеристика полиморфных локусов гена *MPI*, *BCL11B* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.27. Полиморфные локусы в экзонах в гене *DOCK8* нами выявлены не были.

Таблица 3.27 – Характеристика полиморфных локусов гена *MPI*, *BCL11B* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>MPI</i>	15:75188506	rs139190144	exon5:c.C534T:p.N178N (s)	0,009	0,09 (0,009–0,841), p = 0,035
<i>MPI</i>	15:75189930	rs1130741	exon7:c.A981G:p.V327V (s)	0,026	2,43 (1,096–5,401), p = 0,029
<i>BCL11B</i>	14:99642360	rs1152783	exon3:c.G597C:p.P199P (s)	0,027	0,379 (0,157–0,916) p = 0,031

Как следует из данных Таблицы 3.27 частота альтернативного аллеля генов *MPI*, *BCL11B* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При расчете ОШ один SNP rs1130741 *MPI* (ОШ = 2,43 95%-й ДИ 1,096–5,401;  $p = 0,029$ ) в экзонах достоверно повышает риск развития заболевания. По одному SNP rs139190144 *MPI* (ОШ = 0,09 95%-й ДИ 0,009–0,841;  $p = 0,035$ ) и rs1152783 *BCL11B* (ОШ = 0,379 95%-й ДИ 0,157–0,916;  $p = 0,031$ ) оказывают протективный эффект.

Характеристика полиморфных локусов генов *DOCK8*, *MPI* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.28.

Таблица 3.28 – Характеристика полиморфных локусов генов *DOCK8*, *MPI* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>MPI</i>	15:75183935	rs11638130	G>A	0,034	2,34 (1,053–5,189), p = 0,036
<i>MPI</i>	15:75184084	rs11633472	T>G	0,044	2,25 (1,011–4,987), p = 0,047
<i>MPI</i>	15:75185670	rs7495739	A>G	0,034	2,337 (1,053–5,189), p = 0,036
<i>DOCK8</i>	9:418003	rs10814836	T>C	0,008	0,292 (0,112–0,759), p = 0,011

Как представлено в Таблице 3.28 частота альтернативного аллеля генов *DOCK8*, *MPI* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По ОШ все выявленные нами SNPs генов *DOCK8*, *MPI* в интронах достоверно ассоциированы с развитием акне. При этом 3 SNPs гена *MPI* (rs11638130 ОШ = 2,34; 95%-й ДИ 1,053–5,189;  $p = 0,036$ , rs11633472 ОШ = 2,25; 95%-й ДИ 1,011–4,987;  $p = 0,047$ , rs7495739 ОШ=2,337; 95%-й ДИ 1,053–5,189;  $p = 0,036$ ) в интронах ассоциированы с повышенным риском развития дерматоза, один SNPs rs10814836 *DOCK8* (ОШ = 0,292; 95%-й ДИ 0,112–0,759;  $p = 0,011$ ) оказывает протективное действие [7].

Таким образом, выявленные SNPs генов иммуноглобулинов преимущественно достоверно ассоциированы с повышенным риском тяжелого течения акне и часть имеют протективное действие, что, вероятно, обеспечивает дисбаланс синтеза факторов врожденного иммунитета и является патогенетическим механизмом течения дерматоза.

### 3.3.9. Анализ распределения полиморфных вариантов генов адапторных белков TLR-рецепторов

Характеристика полиморфных локусов гена *TICAM1* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.29. Полиморфные локусы в экзонах в гене

*UNC93B1* нами выявлены не были.

Таблица 3.29 – Характеристика полиморфных локусов гена *TICAM1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>TICAM1</i>	19:4818378	rs7255265	exon2:c.A12G:p.T4T (s)	0,032	2,24 (1,063–4,739), p = 0,034

Из данных в Таблице 3.29 следует, что частота альтернативного аллеля гена *TICAM1* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По ОШ один SNPs rs7255265 *TICAM1* (ОШ = 2,24; 95%-й ДИ 1,063–4,739;  $p = 0,034$ ) в экзонах достоверно ассоциирован с риском формирования заболевания.

Характеристика полиморфных локусов гена *UNC93B1* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.30. Полиморфные локусы в интронах в гене *TICAM1* нами выявлены не были.

Таблица 3.30 – Характеристика полиморфных локусов гена, *UNC93B1* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>UNC93B1</i>	11:67771342	-(.)	G>C	0,011	3,02 (1,264–7,203), p = 0,013
<i>UNC93B1</i>	11:67771352	-(.)	G>C	0,0008	4,35 (1,760–10,758), p = 0,001

Как видно из данных Таблицы 3.30, что частота альтернативного аллеля генов *UNC93B1* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Оба SNPs гена *UNC93B1* в интронах описаны нами впервые и при расчете ОШ (-(.) ОШ = 3,02; 95%-й ДИ 1,264–7,203;  $p = 0,013$  и -(.) ОШ = 4,35; 95%-й ДИ 1,760–10,758;  $p = 0,001$ ) выявлена достоверная ассоциация с риском развития акне.

Таким образом, SNPs генов адапторных белков TLR-рецепторов достоверно ассоциированы с тяжелым течением акне и, что, вероятно, обеспечивает

избыточную активность рецепторного ответа с последующей экспрессией генов иммунной реактивности и активацией клеточного звена иммунной системы.

### 3.3.10. Анализ распределения полиморфных вариантов генов комплемента

Характеристика полиморфных локусов генов *C8A*, *CFI* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.31. Полиморфные локусы в экзонах в генах *C3*, *C6* нами выявлены не были.

Таблица 3.31 – Характеристика полиморфных локусов генов *C8A*, *CFI* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>C8A</i>	1:57340727	rs652785	exon3:c.C277A:p.Q93 K (ns)	0,016	2,64 (1,188–5,850), p = 0,017
<i>CFI</i>	4:110681505	rs2298749	exon6:c.G804A:p.S268 S (s)	0,041	2,451 (1,023–5,873), p = 0,044

Как представлено в Таблице 3.31 частота альтернативного аллеля генов *C8A*, *CFI* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По ОШ два SNPs rs652785 *C8A* (ОШ = 2,64; 95%-й ДИ 1,188–5,850;  $p = 0,017$ ) и rs2298749 *CFI* (ОШ = 2,451; 95%-й ДИ 1,023–5,873;  $p = 0,044$ ) в экзонах достоверно ассоциированы с риском развития болезни.

Характеристика полиморфных локусов генов *C3*, *CFI*, *C6* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.32. В данных регионах нами не выявлены SNPs в гене *C8A*. Частота альтернативного аллеля генов *C3*, *CFI*, *C6* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При этом достоверно ассоциированы с риском формирования дерматоза 5 полиморфных локусов генов системы комплемента в интронах: rs2547438 *C3* (ОШ = 3,14; 95%-й ДИ 1,125–8,795;  $p = 0,029$ ), rs2250656 *C3* (ОШ = 2,89; 95%-й ДИ 1,163–7,179;  $p = 0,022$ ), rs5860990 *CFI* (ОШ = 2,45; 95%-й ДИ 1,023–5,873;  $p = 0,044$ ), rs17610314 *CFI* (ОШ = 2,89; 95%-й ДИ 1,163 –

7,179;  $p = 0,022$ ), rs10512766 *C6* (ОШ = 2,67 95%-й ДИ 1,115–6,378;  $p = 0,027$ ) (Таблица 3.32) [41].

Таблица 3.32 – Характеристика полиморфных локусов генов *C3*, *CFI*, *C6* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>C3</i>	19:6718078	rs2547438	T>G	0,024	3,14 (1,125–8,795), $p = 0,029$
<i>C3</i>	19:6718534	rs2250656	T>C	0,019	2,89 (1,163–7,179), $p = 0,022$
<i>CFI</i>	4:110678820	rs5860990	A>-	0,041	2,45 (1,023–5,873), $p = 0,044$
<i>CFI</i>	4:110682953	rs17610314	A>G	0,019	2,89 (1,163–7,179), $p = 0,022$
<i>C6</i>	5:41213335	rs10512766	C>G	0,024	2,67 (1,115–6,378), $p = 0,027$

Таким образом, полученные нами данные о SNPs генов системы комплемента свидетельствуют о достоверной ассоциации выявленных полиморфизмов с развитием тяжелой формы акне. Результатом диагностированных нами SNPs генов системы комплемента, по-видимому, является активация компонентов системы комплемента, что ведет к нарушению регуляции воспаления в очагах пораженной кожи и формированию торпидного затяжного течения дерматоза.

### 3.3.11. Анализ распределения полиморфных вариантов генов кислородного метаболизма и антиоксидантной системы

Характеристика полиморфных локусов генов *MTH11*, *ABCA1* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.33. Полиморфные локусы в экзонах в генах *AK2*, *KSR2*, *NSF* нами выявлены не были.

Таблица 3.33 – Характеристика полиморфных локусов генов *MYH11*, *ABCA1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>MYH11</i>	16:15839034	rs1050113	exon20:c.C2472T:p.A824A (s)	0,032	2,65 (1,065–6,602), p = 0,036
<i>ABCA1</i>	9:107620867	rs2230806	exon7:c.G656A:p.R219K (ns)	0,00001	0,184 (0,083–0,409), p = 0,00003
<i>ABCA1</i>	9:107624029	rs2230805	exon6:c.G474A:p.L158L (s)	0,001	0,298 (0,137–0,648), p = 0,002

Как представлено в Таблице 3.33, частота альтернативного аллеля генов *MYH11*, *ABCA1* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). При этом один SNP rs1050113 *MYH11* (ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,065–6,602;  $p = 0,036$ ) в экзонах достоверно повышает риск развития заболевания, два SNPs гена *ABCA1* (rs2230806 ОШ = 0,184; 95%-й ДИ 0,083–0,409;  $p = 0,00003$  и rs2230805 ОШ = 0,298 95%-й ДИ 0,137–0,648;  $p = 0,002$ ) в экзонах оказывают протективное значение.

Характеристика полиморфных локусов генов *AK2*, *KSR2*, *NSF*, *ABCA1* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.34. В данных регионах нами не выявлены SNPs гене *MYH11*.

Таблица 3.34 – Характеристика полиморфных локусов генов *AK2*, *KSR2*, *NSF*, *ABCA1* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>AK2</i>	1:33502184	rs11591185	G>A	0,021	7,99 (1,026–62,199), p = 0,047
<i>KSR2</i>	12:118034656	rs2063943	G>T	0,013	2,57 (1,205–5,488), p = 0,016
<i>NSF</i>	17:44799216	rs199455	C>T	0,013	2,83 (1,219–6,557), p = 0,015
<i>ABCA1</i>	9:107566877	rs2777801	C>A	0,039	2,54 (1,026–6,283), p = 0,044

Из данных Таблицы 3.34 видно, что частота альтернативного аллеля генов *AK2*, *KSR2*, *NSF*, *ABCA1* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета

ОШ достоверно повышенный риск установлен для 4 SNPs: генов rs11591185AK2 (ОШ = 7,99; 95%-й ДИ 1,026–62,199;  $p = 0,047$ ), rs199455 *NSF* (ОШ = 2,83; 95%-й ДИ 1,219–6,557;  $p = 0,015$ ), rs2777801 *ABCA1* (ОШ = 2,54; 95%-й ДИ 1,026–6,283;  $p = 0,044$ ), rs2063943 *KSR2* (ОШ = 2,57; 95%-й ДИ 1,205–5,488;  $p = 0,016$ ) в интронах [10].

Таким образом, полученные нами данные по SNPs генов кислородного метаболизма и антиоксидантной системы достоверно преимущественно ассоциированы с тяжелым течением акне, а часть оказывают протективный эффект, что, вероятно, вызывает дисфункцию системы оксидаз, что ведет к нарушению клеточной антимицробной защиты, клеточной пролиферации, дифференцировке и экспрессии генов, являясь фактором рецидивирующего течения заболевания.

### 3.3.12. Анализ распределения полиморфных вариантов генов формирования соединительно-тканного каркаса

Характеристика полиморфных локусов генов *TMPRSS6*, *DNAH5*, *DNAH11* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.35. Полиморфные локусы в экзонах в генах *COL2A1*, *COL5A1*, *NF2*, *ITGA2* нами выявлены не были.

Таблица 3.35 – Характеристика полиморфных локусов генов *TMPRSS6*, *DNAH5*, *DNAH11* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>TMPRSS6</i>	22:37462926	rs2235321	exon17:c.C2190T:p.Y730Y (s)	0,034	2,337 (1,053–5,189), $p = 0,036$
<i>DNAH5</i>	5:13864728	rs6554827	exon28:c.G4374T:p.R1458R (s)	0,024	2,363 (1,105–5,055), $p = 0,026$
<i>DNAH5</i>	5:13865980	rs7703349	exon27:c.A4152G:p.T1384T (s)	0,037	2,209 (1,041–4,689), $p = 0,038$
<i>DNAH11</i>	7:21765452	rs12536928	exon45:c.C7290T:p.F2430F (s)	0,031	2,33 (1,068–5,099), $p = 0,034$

Как следует из данных Таблицы 3.35 частота альтернативного аллеля генов *TMPRSS6*, *DNAH5*, *DNAH11* в экзонах у пациентов акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОИШ два SNPs гена *DNAH5* (rs6554827 ОИШ = 2,363 95%-й ДИ 1,105–5,055;  $p = 0,026$  и rs7703349 ОИШ = 2,209 95%-й ДИ 1,041–4,689;  $p = 0,038$ ) и по одному SNPs rs2235321 *TMPRSS6* (ОИШ = 2,337 95%-й ДИ 1,053–5,189;  $p = 0,036$ ) и rs12536928 *DNAH11* (ОИШ = 2,33 95%-й ДИ 1,068–5,099;  $p = 0,034$ ) в экзонах достоверно повышают риск развития акне.

Характеристика полиморфных локусов генов *COL2A1*, *NF2*, *TMPRSS6*, *DNAH5*, *ITGA2*, *DNAH11*, *COL5A1* в интронах и в регионе 3'-UTR у пациентов с акне представлена в Таблице 3.36.

Таблица 3.36 – Характеристика полиморфных локусов генов *COL2A1*, *NF2*, *TMPRSS6*, *DNAH5*, *ITGA2*, *DNAH11*, *COL5A1* в интронах и в регионе 3'-UTR у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/3'-UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОИШ (95%-й ДИ), уровень значимости
1	2	3	4	5	6	7
<i>COL2A1</i>	12:48377970	rs1635550	Интрон	A>G	0,015	3,07 (1,205–7,817), $p = 0,019$
<i>COL2A1</i>	12:48386553	rs1635534	Интрон	A>G	0,025	2,78 (1,109–6,976), $p = 0,029$
<i>COL2A1</i>	12:48386577	rs1793915	Интрон	G>T	0,025	2,78 (1,109–6,97), $p = 0,029$
<i>COL2A1</i>	12:48387025	rs1793913	Интрон	T>A	0,025	2,78 (1,109–6,976), $p = 0,029$
<i>COL2A1</i>	12:48387052	rs1793912	Интрон	A>C	0,025	2,78 (1,109–6,976), $p = 0,029$
<i>COL2A1</i>	12:48389643	rs1034762	Интрон	A>C	0,025	2,78 (1,109–6,976), $p = 0,029$
<i>NF2</i>	22:30038152	rs2530664	Интрон	A>C	0,029	0,395 (0,168–0,926), $p = 0,032$
<i>TMPRSS6</i>	22:37480269	rs2543519	Интрон	A>G	0,021	5,05 (1,126 – 22,661), $p = 0,034$
<i>TMPRSS6</i>	22:37481041	rs2179229	Интрон	G>C	0,008	2,72 (1,276–5,796), $p = 0,009$
<i>TMPRSS6</i>	22:37485595	rs2235326	Интрон	T>C	0,029	2,269 (1,076–4,787), $p = 0,031$
<i>DNAH5</i>	5:13862962	rs11955262	Интрон	A>T	0,024	2,36 (1,105–5,056), $p = 0,027$
<i>DNAH5</i>	5:13864307	rs72735025	Интрон	A>G	0,028	2,45 (1,084–5,556), $p = 0,031$
<i>DNAH5</i>	5:13864885	rs6554828	Интрон	G>A	0,024	2,36 (1,105–5,056), $p = 0,027$

Продолжение таблицы 3.36

1	2	3	4	5	6	7
<i>DNAH5</i>	5:13865717	rs7720415	Интрон	A>G	0,037	2,21 (1,041–4,689), p = 0,039
<i>DNAH5</i>	5:13867819	rs1445810	Интрон	C>T	0,024	2,36 (1,105–5,056), p = 0,027
<i>DNAH5</i>	5:13868104	rs397769827	Интрон	A>-	0,024	2,36 (1,105–5,056), p = 0,027
<i>DNAH5</i>	5:13871547	rs1445807	Интрон	T>C	0,024	2,36 (1,105–5,056), p = 0,027
<i>DNAH5</i>	5:13871925	rs10513159	Интрон	A>G	0,024	2,36 (1,105–5,056), p = 0,027
<i>DNAH5</i>	5:13876664	rs1445804	Интрон	T>C	0,034	3,32 (1,041–10,604), p = 0,042
<i>DNAH5</i>	5:13882958	rs13170062	Интрон	C>T	0,042	0,448 (0,204–0,982), p = 0,045
<i>DNAH5</i>	5:13911405	rs3765045	Интрон	G>T	0,007	3,77 (1,355–10,486), p = 0,011
<i>DNAH5</i>	5:13917111	rs72735065	Интрон	A>G	0,005	3,94 (1,417–10,943), p = 0,008
<i>DNAH5</i>	5:13919255	rs35925547	Интрон	T>G	0,004	4,11 (1,481–11,415), p = 0,007
<i>ITGA2</i>	5:52366162	rs2303126	Интрон	G>A	0,028	0,216 (0,049–0,953), p = 0,043
<i>ITGA2</i>	5:52386516	rs20218021	3'-UTR	c.*87_*88insT	0,024	0,0766 (0,003 – 1,632) p = 0,099
<i>DNAH11</i>	7:21757287	rs2965409	Интрон	T>C	0,012	2,64 (1,223–5,712), p = 0,013
<i>DNAH11</i>	7:21757636	rs2074760	Интрон	G>A	0,016	2,53 (1,175–5,483), p = 0,018
<i>DNAH11</i>	7:21757690	rs2240471	Интрон	G>A	0,034	2,34 (1,053–5,189), p = 0,037
<i>COL5A1</i>	9:137694032	rs10858281	Интрон	C>A	0,035	2,21 (1,047–4,653), p = 0,037

Согласно результатам проведенного исследования (Таблица 3.36) частота альтернативного аллеля генов *COL2A1*, *BLOC1S6*, *NF2*, *TMPRSS6*, *DNAH5*, *ITGA2*, *DNAH11*, *COL5A1* в интронах и в регионе 3'-UTR у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ 25 SNPs генов формирования соединительно-тканного каркаса в интронах достоверно ассоциированы с риском развития дерматоза. Среди них следующие: 12 SNPs гена *DNAH5* (rs11955262 ОШ = 2,36; 95%-й ДИ 1,105–5,056;  $p = 0,027$ ; rs72735025 ОШ = 2,45; 95%-й ДИ 1,084–5,556;  $p = 0,031$ ; rs6554828 ОШ = 2,36; 95%-й ДИ 1,105–5,056;  $p = 0,027$ ; rs7720415 ОШ = 2,21; 95%-й ДИ 1,041–4,689;

$p = 0,039$ ; rs1445810 ОШ = 2,36; 95%-й ДИ 1,105–5,056;  $p = 0,027$ ; rs397769827 ОШ = 2,36; 95%-й ДИ 1,105–5,056;  $p = 0,027$ ; rs1445807 ОШ = 2,36; 95%-й ДИ 1,105–5,056;  $p = 0,027$ ; rs10513159 ОШ = 2,36; 95%-й ДИ 1,105–5,056;  $p = 0,027$ ; rs1445804 ОШ = 3,32; 95%-й ДИ 1,041–10,604;  $p = 0,042$ ; rs3765045 ОШ = 3,77; 95%-й ДИ 1,355–10,486;  $p = 0,011$ ; rs72735065 ОШ = 3,94; 95%-й ДИ 1,417–10,943;  $p = 0,008$ ; rs35925547 ОШ = 4,11; 95%-й ДИ 1,481–11,415;  $p = 0,007$ ), 6 SNPs гена *COL2A1* (rs1635550 ОШ = 3,07 95%-й ДИ 1,205–7,817;  $p = 0,019$ ; rs1635534 ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,109–6,976;  $p = 0,029$ ; rs1793915 ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,109–6,97;  $p = 0,029$ ; rs1793913 ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,109–6,976;  $p = 0,029$ ; rs1793912 ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,109–6,976;  $p = 0,029$ ; rs1034762 ОШ = 2,78; 95%-й ДИ 1,109–6,976;  $p = 0,029$ ), 3 SNPs гена *TMPRSS6* (rs2543519 ОШ = 5,05; 95%-й ДИ 1,126–22,661;  $p = 0,034$ ; rs2179229 ОШ = 2,72; 95%-й ДИ 1,276–5,796;  $p = 0,009$ ; rs2235326 ОШ = 2,269; 95%-й ДИ 1,076–4,787;  $p = 0,031$ ), 3 SNPs гена *DNAH11* (rs2965409 ОШ = 2,64; 95%-й ДИ 1,223–5,712;  $p = 0,013$ ; rs2074760 ОШ = 2,53; 95%-й ДИ 1,175–5,483;  $p = 0,018$ ; rs2240471 ОШ = 2,34; 95%-й ДИ 1,053–5,189;  $p = 0,037$ ) и 1 SNPs rs10858281 *COL5A1* (ОШ = 2,21; 95%-й ДИ 1,047–4,653;  $p = 0,037$ ) в интронах. Протективный эффект оказывают SNPs rs2530664 *NF2* (ОШ = 0,395; 95%-й ДИ 0,168–0,926;  $p = 0,032$ ), rs13170062 *DNAH5* (ОШ = 0,448; 95%-й ДИ 0,204–0,982;  $p = 0,045$ ), rs2303126 *ITGA2* (ОШ = 0,216; 95%-й ДИ 0,049–0,953%  $p = 0,043$ ) в интронах [20].

Таким образом, нами установлена достоверная ассоциативная связь SNPs генов формирования соединительно-тканного каркаса при акне тяжелого течения, что вероятно, обуславливает нарушение формирования структуры внеклеточного матрикса, синтеза коллагена и организации коллагеновых фибрилл, что может являться причиной дефекта морфогенеза кожи и патогенетическим механизмом развития рубцов при тяжелой форме заболевания.

### 3.3.13. Анализ распределения полиморфных вариантов генов клеток и компонентов свертывающей системы крови

Характеристика полиморфных локусов генов *TBXA2R*, *F2RL3*, *GGCX* у пациентов с акне представлена в Таблице 3.37. Полиморфные локусы в экзонах в гене *GYPА* нами выявлены не были.

Таблица 3.37 – Характеристика полиморфных локусов генов *TBXA2R*, *F2RL3*, *GGCX* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>TBXA2R</i>	19:3600198	rs5748	exon2:c.G435A:p.S145S (s)	0,005	0,21 (0,064–0,689), p = 0,010
<i>F2RL3</i>	19:17000632	rs773902	exon2:c.G358A:p.A120T (ns)	0,004	0,317 (0,142–0,707), p = 0,005
<i>GGCX</i>	2:85780536	rs699664	exon7:c.G803A:p.R268Q (ns)	0,011	3,328 (1,276–8,675), p = 0,013

По результатам, представленным в Таблице 3.37, установлено, что частота альтернативного аллеля генов *TBXA2R*, *F2RL3*, *GGCX* в экзонах у пациентов акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ один SNP rs699664 *GGCX* (ОШ = 3,328; 95%-й ДИ 1,276–8,675,  $p = 0,013$ ) в экзонах достоверно ассоциирован с риском тяжелого течения болезни. Протективный эффект оказывают SNPs генов в экзонах rs5748 *TBXA2R* (ОШ = 0,21; 95%-й ДИ 0,064–0,689;  $p = 0,010$ ) и rs773902 *F2RL3* (ОШ = 0,317; 95%-й ДИ 0,142–0,707;  $p = 0,005$ ).

Характеристика полиморфных локусов генов *TBXA2R*, *GGCX*, *GYPА* в интронах, в регионах 5'-UTR и upstream, у пациентов с акне представлена в Таблице 3.38. Установлено, что частота альтернативного аллеля генов *TBXA2R*, *GGCX*, *GYPА* в интронах, в регионах 5'-UTR и upstream у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ

установлено, что 6 SNPs достоверно ассоциированы с повышенным риском акне: в интронах 3 SNPs гена *GYP A* (rs62334652 ОШ = 2,180; 95%-й ДИ 1,020–4,659),  $p = 0,044$ , rs70953778 ОШ = 2,18; 95%-й ДИ 1,020–4,659;  $p = 0,044$ ; rs62334653 ОШ = 2,180; 95%-й ДИ 1,020–4,659;  $p = 0,044$ ), 1 SNPs rs78831337 *GGCX* (ОШ = 4,33; 95%-й ДИ 1,231–15,255;  $p = 0,022$ ). Кроме того, достоверно повышенный риск обеспечивают 1 SNPs (-) *TBXA2R* (ОШ = 3,01; 95%-й ДИ 1,214–7,482;  $p = 0,017$ ) в регионе 5'UTR и 1 SNPs rs115669754 *GGCX* (ОШ = 4,33; 95%-й ДИ 1,230–15,255;  $p = 0,022$ ) регионе upstream (Таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Характеристика полиморфных локусов генов *TBXA2R*, *GGCX*, *GYP A* в интронах, в регионах 5'-UTR и upstream у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Инtron/ 5'-UTR/ upstream	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>TBXA2R</i>	19:3606828	(-)	5'UTR	c.-6196A>C	0,014	3,01 (1,214–7,482), $p = 0,017$
<i>GGCX</i>	2:85783151	rs78831337	Инtron	A>-	0,014	4,33 (1,231–15,255), $p = 0,022$
<i>GGCX</i>	2:85788738	rs115669754	upstream	dist = 81	0,014	4,33 (1,230–15,255), $p = 0,022$
<i>GYP A</i>	4:145040999	rs62334652	Инtron	T>C	0,042	2,180 (1,020–4,659), $p = 0,044$
<i>GYP A</i>	4:145041012	rs70953778	Инtron	C>-	0,042	2,18 (1,020–4,659), $p = 0,044$
<i>GYP A</i>	4:145041036	rs62334653	Инtron	G>A	0,042	2,180 (1,020–4,659), $p = 0,044$

Таким образом, полученные нами данные о SNPs генов клеток и компонентов свертывающей системы крови ассоциированы с развитием заболевания и, вероятно, обуславливают преимущественно повышение синтеза факторов свертывания, что вызывает избыточную воспалительную инфильтрации кожи и является патогенетическим механизмом тяжелого течения акне.

### 3.3.14. Анализ распределения полиморфных вариантов генов, регулирующих воспаление

Характеристика полиморфных локусов гена *PLEKHM1* в экзонах у

пациентов с акне представлена в Таблице 3.39. Полиморфные локусы в экзонах в генах *RNF31*, *USP18*, *DNAJC21* нами выявлены не были.

Таблица 3.39 – Характеристика полиморфных локусов гена *PLEKHM1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>PLEKHM1</i>	17:43552537	rs71238846	exon4:c.C852T:p.C284C (s)	0,002	0,166 (0,047–0,591), p = 0,005
<i>PLEKHM1</i>	17:43552717	rs12452076	exon4:c.C672G:p.S224S (s)	0,002	0,17 (0,047–0,591), p = 0,005

Как видно из данных Таблицы 3.39, частота альтернативного аллеля гена *PLEKHM1* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ), оба SNPs гена *PLEKHM1* (rs71238846 ОШ = 0,166; 95%-й ДИ 0,047–0,591;  $p = 0,005$ ; rs12452076 ОШ = 0,17; 95%-й ДИ 0,047–0,591;  $p = 0,005$ ) в экзонах достоверно ассоциированы с развитием акне, но не являются фактором риска заболевания (ОШ < 1).

Характеристика полиморфных локусов генов *RNF31*, *PLEKHM1*, *USP18*, *DNAJC21* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.40.

Таблица 3.40 – Характеристика полиморфных локусов генов *RNF31*, *PLEKHM1*, *USP18*, *DNAJC21* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>RNF31</i>	14:24624741	rs2295979	C>G	0,037	2,21 (1,041–4,689), p = 0,039
<i>RNF31</i>	14:24625031	rs4982862	C>G	0,037	2,21 (1,041–4,689), p = 0,039
<i>PLEKHM1</i>	17:43555253	rs56192752	A>G	0,002	0,166 (0,047–0,591), p = 0,005
<i>USP18</i>	22:18655860	rs4819484	G>A	0,012	2,96 (1,239–7,059), p = 0,015
<i>DNAJC21</i>	5:34954588	rs37437	T>C	0,009	11 (1,189–101,717), p = 0,034

Как представлено в Таблице 3.40 частота альтернативного аллеля генов *RNF31*, *PLEKHM1*, *USP18*, *DNAJC21* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Достоверно ассоциированы с риском развития акне 2 SNPs гена *RNF31* (rs2295979 ОШ = 2,21; 95%-й ДИ 1,041–4,689;  $p = 0,039$ ; rs4982862 ОШ = 2,21; 95%-й ДИ 1,041–4,689;  $p = 0,039$ ), 1 SNPs rs4819484 *USP18* (ОШ = 2,96; 95%-й ДИ 1,239–7,059;  $p = 0,015$ ) и 1 SNPs rs37437 *DNAJC21* (ОШ = 11; 95%-й ДИ 1,189–101,717;  $p = 0,034$ ) в интронах. Протективное действие оказывает SNPs rs56192752 *PLEKHM1* (ОШ = 0,166; 95%-й ДИ 0,047–0,591;  $p = 0,005$ ) в интронах [7].

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов, регулирующих воспаление с повышенным риском тяжелой форме акне и частично протективным эффектом, являясь факторами риска развития дисрегуляции воспалительной реакции в патогенезе акне тяжелого течения.

### 3.3.15. Анализ распределения полиморфных вариантов генов апоптоза

Характеристика полиморфных локусов генов *CTSC*, *MAP2K2*, *BCL10* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.41. Полиморфные локусы в экзонах в генах *MIR5096*, *BUB1B*, *CARD11* нами выявлены не были.

Таблица 3.41 – Характеристика полиморфных локусов генов *CTSC*, *MAP2K2*, *BCL10* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>CTSC</i>	11:88045583	rs217086	exon3:c.T458C:p.I153T (ns)	0,003	4,43 (1,549–12,654), $p = 0,005$
<i>MAP2K2</i>	19:4101062	rs10250	exon6:c.C660A:p.I220I (s)	0,026	2,43 (1,096–5,401), $p = 0,029$
<i>BCL10</i>	1:85733374	rs3768235	exon3:c.G605A:p.G202E (ns)	0,0001	0,106 (0,027–0,418), $p = 0,001$

Как видно из данных Таблицы 3.41 частота альтернативного аллеля генов *CTSC*, *MAP2K2*, *BCL10* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По ОШ оба выявленных SNPs rs217086 *CTSC* (ОШ = 4,43; 95%-й ДИ 1,549–12,654;  $p = 0,005$ ) и rs10250 *MAP2K2* (ОШ = 2,43;

95%-й ДИ 1,096–5,401;  $p = 0,029$ ) в экзонах достоверно ассоциированы с риском развития акне. Один SNPs rs3768235 *BCL10* (ОШ = 0,106; 95%-й ДИ 0,027–0,418;  $p = 0,001$ ) в экзонах имеет протективное значение.

Характеристика полиморфных локусов генов *MIR5096*, *CTSC*, *BUB1B*, *MAP2K2*, *CARD11*, *BCL10* в интронах, в регионе ncRNA\_intronic у пациентов с акне представлена в Таблице 3.42. Согласно результатам проведенного исследования частота альтернативного аллеля генов *MIR5096*, *CTSC*, *BUB1B*, *MAP2K2*, *CARD11*, *BCL10* в интронах, в регионе ncRNA\_intronic у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3.42 – Характеристика полиморфных локусов генов *MIR5096*, *CTSC*, *BUB1B*, *MAP2K2*, *CARD11*, *BCL10* в интронах и в регионе ncRNA\_intronic у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/ ncRNA_intronic	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
1	2	3	4	5	6	7
<i>MIR5096</i>	1:235826383	rs796277765	ncRNA_intronic	A>-	0,028	2,34 (1,085–5,055), $p = 0,030$
<i>MIR5096</i>	1:235827443	rs3819013	ncRNA_intronic	T>C	0,013	2,63 (1,204–5,751), $p = 0,015$
<i>MIR5096</i>	1:235827641	rs12092604	ncRNA_intronic	C>T	0,013	2,63 (1,203–5,751), $p = 0,015$
<i>MIR5096</i>	1:235856901	rs3754232	ncRNA_intronic	G>A	0,028	2,34 (1,085–5,055), $p = 0,030$
<i>MIR5096</i>	1:235860340	rs7541057	ncRNA_intronic	C>T	0,018	2,53 (1,157–5,524), $p = 0,020$
<i>MIR5096</i>	1:235872665	rs2275856	ncRNA_intronic	T>C	0,017	2,7 (1,168 – 6,273), $p = 0,020$
<i>CTSC</i>	11:88033661	rs217116	Интрон	A>G	0,009	3,86 (1,326–11,224), $p = 0,013$
<i>BUB1B</i>	15:40491952	rs2172742	Интрон	A>G	0,021	2,37 (1,123–5,012), $p = 0,024$
<i>BUB1B</i>	15:40494498	rs2305653	Интрон	G>A	0,021	2,37 (1,123–5,011), $p = 0,023$
<i>BUB1B</i>	15:40494960	rs12898804	Интрон	A>C	0,021	2,37 (1,123–5,011), $p = 0,023$
<i>BUB1B</i>	15:40495067	rs12899102	Интрон	C>A	0,021	2,37 (1,123–5,012), $p = 0,023$
<i>BUB1B</i>	15:40500986	rs11630664	Интрон	C>T	0,016	2,48 (1,172–5,251), $p = 0,017$

Продолжение таблицы 3.42

1	2	3	4	5	6	7
<i>BUB1B</i>	15:40509600	rs2290551	Интрон	A>G	0,021	2,37 (1,123–5,011), p = 0,023
<i>MAP2K2</i>	19:4099187	rs350911	Интрон	T>C	0,031	2,4 (1,071–5,374), p = 0,033
<i>CARD11</i>	7:2950020	rs1628709	Интрон	C>T	0,024	2,77 (1,113–6,886), p = 0,028
<i>CARD11</i>	7:2979327	-(.)	Интрон	A>C	0,005	3,18 (1,373–7,361), p = 0,007
<i>BCL10</i>	1:85741968	rs12562182	Интрон	G>C	0,034	0,300 (0,094–0,960), p = 0,042

Один SNPs гена *CARD11* описан нами впервые. По результатам расчета ОШ достоверно ассоциированы с повышенным риском акне 16 SNPs генов апоптоза: 6 SNPs гена *MIR5096* (rs796277765 ОШ = 2,34; 95%-й ДИ 1,085–5,055; p = 0,030; rs3819013 ОШ = 2,63; 95%-й ДИ 1,204–5,751; p = 0,015; rs12092604 ОШ = 2,63; 95%-й ДИ 1,203–5,751; p = 0,015; rs3754232 ОШ = 2,34; 95%-й ДИ 1,085–5,055; p = 0,030; rs7541057 ОШ = 2,53; 95%-й ДИ 1,157–5,524; p = 0,020; rs2275856 ОШ = 2,7; 95%-й ДИ 1,168–6,273; p = 0,020) в регионе ncRNA\_intronic, 6 SNPs гена *BUB1B* (rs2172742 ОШ = 2,37; 95%-й ДИ 1,123–5,012; p = 0,024; rs2305653 ОШ = 2,37; 95%-й ДИ 1,123–5,011; p = 0,023; rs12898804 ОШ = 2,37; 95%-й ДИ 1,123–5,011; p = 0,023; rs12899102 ОШ = 2,37; 95%-й ДИ 1,123–5,012; p = 0,023; rs11630664 ОШ = 2,48; 95%-й ДИ 1,172–5,251; p = 0,017; rs2290551 ОШ = 2,37; 95%-й ДИ 1,123–5,011; p = 0,023) в интронах, 2 SNPs гена *CARD11* (rs1628709 ОШ = 2,77; 95%-й ДИ 1,113–6,886; p = 0,028; -(.) ОШ = 3,18; 95%-й ДИ 1,373–7,361; p = 0,007) в интронах, 1 SNPs rs217116 *CTSC* (ОШ = 3,86; 95%-й ДИ 1,326–11,2244 p = 0,013) в интроне, 1 SNPs rs350911 *MAP2K2* (ОШ = 2,4; 95%-й ДИ 1,071–5,374; p = 0,033) в интронах. Один SNPs rs12562182 *BCL10* (rs12562182 ОШ = 0,300; 95%-й ДИ 0,094–0,960; p = 0,042) в интронах оказывает протективное действие (Таблица 3.42) [21].

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов апоптоза с тяжелой формой акне с незначительным протективным эффектом, и, вероятно, опосредуют индукцию передачи воспалительного ответа в кератиноцитах, что является патогенетическим механизмом развития акне.

### 3.3.16. Анализ распределения полиморфных вариантов генов репарации ДНК

Характеристика полиморфных локусов генов *BRCA2*, *ERCC2*, *MSH6*, *ERCC6L2*, *RTEL1* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.43. Полиморфные локусы в экзонах в генах *MAD2L2*, *CTPS1*, *MASTL*, *DDB2*, *ERCC5*, *FANCM*, *BLM*, *RPL26*, *RAD51C*, *BUB1*, *SMARCA1*, *NAF1*, *ZRSR2*, *ATP6AP1*, *FANCL* нами выявлены не были.

Таблица 3.43 – Характеристика полиморфных локусов генов *BRCA2*, *ERCC2*, *MSH6*, *ERCC6L2*, *RTEL1* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>BRCA2</i>	13:32911888	rs1801406	exon11:c.A3396G:p.K1132K (s)	0,041	2,54 (1,018–6,327), p = 0,046
<i>ERCC2</i>	19:45854919	rs13181	exon23:c.A2251C:p.K751Q (ns)	0,010	2,93 (1,266–6,795), p = 0,012
<i>ERCC2</i>	19:45855524	rs1052555	exon22:c.C2133T:p.D711D (s)	0,003	3,70 (1,496–9,166), p = 0,004
<i>MSH6</i>	2:48010488	rs1042821	exon1:c.G116A:p.G39E (ns)	0,016	3,67 (1,199–11,263), p = 0,022
<i>ERCC6L2</i>	9:98638288	rs690528	exon1:c.A1G:p.Q2_M12del(startloss)	0,039	0,452 (0,210–0,970), p = 0,041
<i>RTEL1</i>	20:62324290	rs61736615	exon28:c.G2116A:p.A706T (ns)	0,024	0,076 (0,003–1,632), p = 0,099

Как представлено в Таблице 3.43, частота альтернативного аллеля генов *BRCA2*, *ERCC2*, *MSH6*, *ERCC6L2*, *RTEL1* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ достоверно повышенный риск оказывают 2 SNPs гена *ERCC2* (rs13181 ОШ = 2,93; 95%-й ДИ 1,266–6,795;  $p = 0,012$ ; rs1052555 ОШ = 3,70; 95%-й ДИ 1,496–9,166;  $p = 0,004$ ), 1 SNP rs1801406 *BRCA2* (ОШ = 2,54; 95%-й ДИ 1,018–6,327;  $p = 0,046$ ) и 1 SNP rs1042821 *MSH6* (ОШ = 3,67; 95%-й ДИ 1,199–11,263;  $p = 0,022$ ) в экзонах. Один SNP rs690528 *ERCC6L2* (ОШ = 0,452; 95%-й ДИ 0,210–0,970;  $p = 0,041$ ) в экзонах оказывает протективное действие.

Характеристика полиморфных локусов генов *MAD2L2*, *CTPS1*, *MASTL*, *DDB2*, *BRCA2*, *ERCC5*, *FANCM*, *BLM*, *RPL26*, *RAD51C*, *ERCC2*, *MSH6*, *BUB1*, *SMARCAL1*, *NAF1*, *ZRSR2*, *ATP6API*, *FANCL* в интронах, в регионах 3'-UTR, 5'-UTR и upstream у пациентов с акне представлена в Таблице 3.44. В данных регионах нами не выявлены SNPs в генах *RTEL1*, *ATM*.

Таблица 3.44 – Характеристика полиморфных локусов генов *MAD2L2*, *CTPS1*, *MASTL*, *DDB2*, *BRCA2*, *ERCC5*, *FANCM*, *BLM*, *RPL26*, *RAD51C*, *ERCC2*, *MSH6*, *BUB1*, *SMARCAL1*, *NAF1*, *ZRSR2*, *ATP6API*, *FANCL* в интронах, в регионах 3'-UTR, 5'-UTR и upstream у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон/ 3'-UTR/5'-UTR/upstream	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОИШ (95%-й ДИ), уровень значимости
1	2	3	4	5	6	7
<i>MAD2L2</i>	1:11735262	rs2233027	Интрон	C>T	0,025	3,89 (1,101–13,771), p = 0,035
<i>MAD2L2</i>	1:11735841	rs2233024	Интрон	C>A	0,019	4,11 (1,165–14,502), p = 0,027
<i>CTPS1</i>	1:41475085	rs12144160	Интрон	A>G	0,018	0,359 (0,151–0,859), p = 0,021
<i>MASTL</i>	10:27444344	rs7907988	5'-UTR	с.-12T>G	0,009	3,86 (1,326–11,224), p = 0,013
<i>DDB2</i>	11:47236471	-(-)	upstream	dist = 22	0,00007	8,93 (2,579–30,917), p = 0,0005
<i>BRCA2</i>	13:32889968	rs206119	Интрон	G>A	0,009	2,84 (1,269–6,363), p = 0,011
<i>BRCA2</i>	13:32915412	-(-)	Интрон	ATTA>-	0,024	2,92 (1,116–7,635), p = 0,029
<i>BRCA2</i>	13:32915524	rs11571662	Интрон	C>A	0,024	2,92 (1,116–7,635), p = 0,029
<i>ERCC5</i>	13:103498375	rs2296147	5'-UTR	с.-242T>C	0,010	2,67 (1,247–5,727), p = 0,011
<i>FANCM</i>	14:45667761	-(-)	Интрон	TGGGATTT>AGGTATTA	0,003	3,70 (1,497–9,167), p = 0,004
<i>BLM</i>	15:91334179	rs2072352	Интрон	G>A	0,024	2,67 (1,115–6,377), p = 0,027
<i>RPL26</i>	17:8286136	rs9902180	5'-UTR	с.-508A>T	0,023	3,14 (1,124–8,795), p = 0,028
<i>RAD51C</i>	17:56769979	rs12946397	5'-UTR	с.-26C>T	0,015	5,36 (1,197–23,983), p = 0,028
<i>ERCC2</i>	19:45856144	rs1799787	Интрон	G>A	0,004	3,56 (1,436–8,805), p = 0,006
<i>MSH6</i>	2:48022981	rs1800934	Интрон	G>T	0,028	3,328 (1,082–10,236), p = 0,035

Продолжение таблицы 3.44

1	2	3	4	5	6	7
<i>BUB1</i>	2:111435507	-(.)	Интрон	A>C	0,007	3,14 (1,317–7,498), p = 0,009
<i>SMARCAL1</i>	2:217311630	rs284550	Интрон	G>T	0,011	9,15 (1,181– 70,841), p = 0,034
<i>SMARCAL1</i>	2:217343138	-(.)	Интрон	->C	0,041	2,67 (1,017–6,994), p = 0,046
<i>NAF1</i>	4:164085736	-(.)	Интрон	GCA>-	0,021	3,5 (1,140–10,743), p = 0,029
<i>NAF1</i>	4:164087954	rs936562	5'-UTR	c.-75T>A	0,039	2,54 (1,026–6,283), p = 0,044
<i>ZRSR2</i>	X:15822013	rs5936060	Интрон	C>T	0,041	2,24 (1,026–4,899), p = 0,043
<i>ATP6API</i>	X:153664264	-(.)	3'-UTR	c.*27T>G	0,0006	4,83 (1,862– 12,517), p = 0,001
<i>FANCL</i>	2:58390538	rs10445895	Интрон	T>C	0,049	8,409 (0,477– 148,002) p = 0,145
<i>FANCL</i>	2:58390547	rs10445896	Интрон	G>A	0,049	8,409 (0,478– 148,00) p = 0,145
<i>FANCL</i>	2:58453930	rs79588315	Интрон	A>G	0,049	8,409 (0,477– 148,002) p = 0,146

По результатам, представленным в Таблице 3.44, установлено, что частота альтернативного аллеля генов *MAD2L2*, *CTPS1*, *MASTL*, *DDB2*, *BRCA2*, *ERCC5*, *FANCM*, *BLM*, *RPL26*, *RAD51C*, *ERCC2*, *MSH6*, *BUB1*, *SMARCAL1*, *NAF1*, *ZRSR2*, *ATP6API*, *FANCL* в интронах, в регионах 3'UTR, 5'UTR и upstream у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Семь SNPs генов *DDB2*, *BRCA2*, *FANCM*, *BUB1*, *SMARCAL1*, *NAF1* описаны нами впервые. По результатам расчета ОШ 20 SNPs достоверно ассоциированы с повышенным риском развития акне в интронах: 3 SNPs гена *BRCA2* (rs206119 ОШ = 2,84; 95%-й ДИ 1,269–6,3634  $p = 0,011$ ; -(.) ОШ = 2,92; 95%-й ДИ 1,116–7,635;  $p = 0,029$ ; rs11571662 ОШ = 2,92; 95%-й ДИ 1,116–7,635;  $p = 0,029$ ), 2 SNPs гена *MAD2L2* (rs2233027 ОШ = 3,89; 95%-й ДИ 1,101–13,771;  $p = 0,035$ ; rs2233024 ОШ = 4,11; 95%-й ДИ 1,165–14,502;  $p = 0,027$ ), 2 SNPs гена *SMARCAL1* (rs284550 ОШ = 9,15; 95%-й ДИ 1,181–70,841;  $p = 0,034$ ; -(.) ОШ = 2,67; 95%-й ДИ 1,017–6,994;  $p = 0,046$ ), 1 SNPs -(.) *FANCM* (ОШ = 3,70; 95%-й ДИ 1,497–9,167;  $p = 0,004$ ), 1 SNP rs2072352 *BLM* (ОШ = 2,67; 95%-й ДИ 1,115–6,377;  $p = 0,027$ ), 1 SNPs rs1799787 *ERCC2* (ОШ = 3,56; 95%-й ДИ 1,436–8,805;  $p = 0,006$ ), 1 SNPs rs1800934 *MSH6* (ОШ = 3,328; 95%-й ДИ

1,082–10,2364  $p = 0,035$ ), 1 SNPs  $-(\cdot)$  *BUB1* (ОШ = 3,14; 95%-й ДИ 1,317–7,498;  $p = 0,009$ ), 1 SNPs  $-(\cdot)$  *NAF1* (ОШ = 3,5; 95%-й ДИ 1,140–10,743;  $p = 0,029$ ), 1 SNPs rs5936060 *ZRSR2* (ОШ = 2,24; 95%-й ДИ 1,026–4,899;  $p = 0,043$ ); в регионе 5'UTR: 1 SNPs rs7907988 *MASTL* (ОШ = 3,86; 95%-й ДИ 1,326–11,224;  $p = 0,013$ ), 1 SNPs rs2296147 *ERCC5* (ОШ = 2,67; 95%-й ДИ 1,247–5,727;  $p = 0,011$ ), 1 SNPs rs9902180 *RPL26* (ОШ = 3,14; 95%-й ДИ 1,124–8,795;  $p = 0,028$ ), 1 SNPs rs12946397 *RAD51C* (ОШ = 5,36; 95%-й ДИ 1,197–23,983;  $p = 0,028$ ), 1 SNPs rs936562 *NAF1* (ОШ = 2,54; 95%-й ДИ 1,026–6,283;  $p = 0,044$ ), 1 SNPs  $-(\cdot)$  *ATP6AP1*  $-(\cdot)$  (ОШ = 4,83; 95%-й ДИ 1,862–12,517;  $p = 0,001$ ) в регионе 3'UTR и 1 SNPs гена  $-(\cdot)$  *DDB2* dist = 22 (ОШ = 8,93; 95%-й ДИ 2,579–30,917;  $p = 0,0005$ ) в регионе upstream. Один SNPs rs12144160 *CTPS1* (ОШ = 0,359; 95%-й ДИ 0,151–0,859;  $p = 0,021$ ) в интроне оказывает протективный эффект.

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют об ассоциации SNPs генов репарации ДНК с акне тяжелого течения, и, вероятно, вызывают ее дисбаланс с возможным дисбалансом работы митохондрий, что является одним из патогенетических механизмов течения дерматоза.

### 3.3.17. Анализ распределения полиморфных вариантов генов ангиогенеза

Полиморфные локусы генов *ACVRL1*, *RASAI* в экзонах у пациентов с акне нами выявлены не были. Характеристика полиморфных локусов генов *ACVRL1*, *RASAI* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.45.

Таблица 3.45 – Характеристика полиморфных локусов генов *ACVRL1*, *RASAI* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Интрон	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	$p$ -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>ACVRL1</i>	12:52307145	rs2071218	Интрон	C>T	0,031	2,25 (1,064–4,756), $p = 0,034$
<i>RASAI</i>	5:86633973	rs3752862	Интрон	G>A	0,003	0,323 (0,147–0,707), $p = 0,004$

Как видно из данных Таблицы 3.45, частота альтернативного аллеля генов *ACVRL1*, *RASAI* в интронах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ один SNP rs2071218 *ACVRL1* (ОШ = 2,25; 95%-й ДИ 1,064–4,756;  $p = 0,034$ ) в интронах достоверно ассоциирован с повышенным риском развития акне, один SNP rs3752862 *RASAI* (ОШ = 0,3234 95%-й ДИ 0,147–0,707;  $p = 0,004$ ) в интронах имеет протективный эффект.

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют об ассоциации SNPs генов ангиогенеза с тяжелой формой акне и, вероятно, являются фактором нарушения работы капиллярного русла у пациентов с акне.

### 3.3.18. Анализ распределения полиморфных вариантов генов аксоногенеза

Характеристика полиморфных локусов гена *RHOX2B* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.46. Полиморфные локусы в экзонах в гене *RET* нами выявлены не были.

Таблица 3.46 – Характеристика полиморфных локусов гена *RHOX2B* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>RHOX2B</i>	4:4174810 6	-(.)	exon3:c.T663G: p.A221A (s)	0,002	4,48 (1,614–12,406), $p = 0,003$

Как представлено в Таблице 3.46, частота альтернативного аллеля гена *RHOX2B* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Один SNP гена *RHOX2B* описан нами впервые и по ОШ = 4,48; 95%-й ДИ 1,614–12,406 ( $p = 0,003$ ) в экзонах именно этот полиморфный локус достоверно повышает риск формирования акне.

Характеристика полиморфных локусов гена *RET* в интронах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.47. Нами не были выявлены SNPs в интронах в гене *RHOX2B*.

Таблица 3.47 – Характеристика полиморфных локусов гена *RET* в интронах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	<i>p-value</i> (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>RET</i>	10:43608150	rs3026755	G>C	0,009	0,09 (0,009–0,841), p = 0,035
<i>RET</i>	10:43609920	-(.)	A>C	0,0314	2,33 (1,067–5,098), p = 0,033

Как видно из данных Таблицы 3.47, частота альтернативного аллеля гена *RET* в интронах у пациентов акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ один SNPs гена *RET*, описанный нами впервые (-(.) ОШ = 2,33; 95%-й ДИ 1,067–5,098;  $p = 0,033$ ) в интронах достоверно ассоциирован с повышенным риском развития дерматоза, один SNPs rs3026755 *RET* (ОШ = 0,09; 95%-й ДИ 0,009–0,841;  $p = 0,035$ ) в интронах имеет протективное значение.

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов аксоногенеза акне тяжелого течения, что играет роль в патогенезе дерматоза.

### 3.3.19. Анализ распределения полиморфных вариантов генов меланогенеза

Характеристика полиморфных локусов генов *LYST*, *OCA2*, *MLPH*, *SLC45A2*, *MYO5A* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.48. Полиморфные локусы в экзонах в генах *FAH*, *PTPN11*, *HPS4* нами выявлены не были. Установлено, что частота альтернативного аллеля генов *LYST*, *OCA2*, *MLPH*, *SLC45A2*, *MYO5A* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По ОШ 4 SNPs гена *LYST* (rs2273584 ОШ = 2,82; 95%-й ДИ 1,216–6,529;  $p = 0,015$ ; rs6696123 ОШ = 2,71; 95%-й ДИ 1,167–6,27;  $p = 0,020$ ; rs3820553 ОШ = 2,71; 95%-й ДИ 1,167–6,273;  $p = 0,020$ ; rs1063128 ОШ = 2,71; 95%-й ДИ 1,167–6,273;  $p = 0,020$ ), 1 SNPs rs16891982

*SLC45A2* (ОШ = 3; 95%-й ДИ 1,138–7,906;  $p = 0,026$ ) и 1 SNPs rs1724577 *MYO5A* (ОШ = 18,76; 95%-й ДИ 0,946–371,894;  $p = 0,049$ ) в экзонах достоверно ассоциированы с тяжелым течением болезни. Два SNPs гена *MLPH* (rs3817362 ОШ = 0,259; 95%-й ДИ 0,089–0,754;  $p = 0,013$ , и rs3817363 ОШ = 0,216; 95%-й ДИ 0,049–0,953;  $p = 0,043$ ) в экзонах оказывают протективное значение (Таблица 3.48).

Таблица 3.48 – Характеристика полиморфных локусов генов *LYST*, *OCA2*, *MLPH*, *SLC45A2*, *MYO5A* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>LYST</i>	1:235940450	rs2273584	exon17:c.G5373A:p.K1791K (s)	0,013	2,82 (1,216–6,529), $p = 0,015$
<i>LYST</i>	1:235945294	rs6696123	exon15:c.A4956G:p.L1652L (s)	0,017	2,71 (1,167–6,27), $p = 0,020$
<i>LYST</i>	1:235972435	rs3820553	exon5:c.A1683G:p.L561L (s)	0,017	2,71 (1,167–6,273), $p = 0,020$
<i>LYST</i>	1:235972867	rs1063128	exon5:c.A1251G:p.Q417Q (s)	0,017	2,71 (1,167–6,273), $p = 0,020$
<i>OCA2</i>	15:28235725	rs1800405	exon10:c.C1113T:p.G371G(s)	0,037	0,124 (0,012–1,235) $p = 0,075$
<i>MLPH</i>	2:238449007	rs3817362	exon8:c.T917C:p.V306A (ns)	0,009	0,259 (0,089–0,754), $p = 0,013$
<i>MLPH</i>	2:238449023	rs3817363	exon8:c.T933C:p.D311D (s)	0,028	0,216 (0,049–0,953), $p = 0,043$
<i>SLC45A2</i>	5:33951693	rs16891982	exon5:c.G1122C:p.L374F (ns)	0,021	3 (1,138–7,906), $p = 0,026$
<i>MYO5A</i>	15:52689631	rs1724577	exon10:c.A1086C:p.E362D (ns)	0,005	18,76 (0,946–371,894) $p = 0,049$

Характеристика полиморфных локусов генов *LYST*, *PTPN11*, *FAH*, *MLPH*, *HPS4*, *SLC45A2* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне представлена в Таблице 3.49. Установлено, что частота альтернативного аллеля генов *LYST*, *PTPN11*, *FAH*, *MLPH*, *HPS4*, *SLC45A2* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Четыре SNPs генов *LYST*, *HPS1*, *FAH*, *MLPH* описаны нами впервые. По результатам расчета ОШ 4 SNPs гена *LYST*, включая 1 SNPs описанный нами впервые (rs6667717 ОШ = 2,706; 95%-й ДИ 1,167–6,272;  $p = 0,020$ ; rs6429275 ОШ = 2,70; 95%-й ДИ 1,167–6,272;  $p = 0,020$ ; rs12565325 ОШ = 2,71; 95%-й ДИ 1,167–6,272;  $p = 0,020$ ; (-) ОШ = 2,36;

95%-й ДИ 1,041–5,337;  $p = 0,039$ ), 1 SNPs  $-(\cdot)$  *MLPH* (ОШ = 2,49; 95%-й ДИ 1,074–5,787;  $p = 0,033$ ) и 1 SNPs rs183671 *SLC45A2* (ОШ = 3,37; 95%-й ДИ 1,251–9,075;  $p = 0,016$ ) в интронах достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения.

Таблица 3.49 – Характеристика полиморфных локусов генов *LYST*, *PTPN11*, *FAH*, *MLPH*, *HPS4*, *SLC45A2* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Инtron/5' UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>LYST</i>	1:235887276	rs6667717	Инtron	G>T	0,017	2,706 (1,167–6,272), $p = 0,020$
<i>LYST</i>	1:235896726	rs6429275	Инtron	C>T	0,017	2,70 (1,167–6,272), $p = 0,020$
<i>LYST</i>	1:235929237	rs12565325	Инtron	A>G	0,017	2,71 (1,167–6,272), $p = 0,020$
<i>LYST</i>	1:235971725	$-(\cdot)$	Инtron	G>C	0,036	2,36 (1,041–5,337), $p = 0,039$
<i>PTPN11</i>	12:112939853	rs3741983	Инtron	C>T	0,043	0,43 (0,183–0,987), $p = 0,046$
<i>FAH</i>	15:80454745	rs2114716	Инtron	T>C	0,018	0,395 (0,181–0,864), $p = 0,020$
<i>MLPH</i>	2:238453990	$-(\cdot)$	Инtron	A>C	0,030	2,49 (1,074–5,787), $p = 0,033$
<i>HPS4</i>	22:26879821	rs71322613	5'-UTR	c.-2093C>T	0,024	0,076 (0,003–1,632) $p = 0,099$
<i>SLC45A2</i>	5:33964210	rs183671	Инtron	T>G	0,012	3,37 (1,251–9,075), $p = 0,016$

По одному SNPs rs3741983 *PTPN11* (ОШ = 0,43 95%-й ДИ 0,183–0,987,  $p = 0,046$ ) и rs2114716 *FAH* (ОШ = 0,395; 95%-й ДИ 0,181–0,864;  $p = 0,020$ ) в интронах оказывают протективное значение (Таблица 3.49).

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов меланогенеза с акне тяжелого течения, что является патогенетическим механизмом развития дерматоза.

### 3.3.20. Анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов транскрипции

Анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов

транскрипции показал достоверную ассоциацию генов факторов транскрипции: *KMT2D*, *STAT2*, *STAT3*, *SMARCA4*, *SP110*, *NSD1*, *SKIV2L*, *BCOR*, *GATA1*, *STAT5B* с развитием тяжелой формы акне ( $p < 0,05$ ).

Характеристика полиморфных локусов генов *KMT2D*, *STAT2*, *NSD1*, *SKIV2L*, *STAT5B* в экзонах у пациентов с акне представлена в Таблице 3.50. Полиморфные локусы в экзонах в генах *STAT3*, *SMARCA4*, *SP110*, *BCOR*, и *GATA1* нами выявлены не были.

Таблица 3.50 – Характеристика полиморфных локусов генов *KMT2D*, *STAT2*, *NSD1*, *SKIV2L*, *STAT5B* в экзонах у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>KMT2D</i>	12:49425978	rs3741622	exon39:c.A12510G;p.P4170P (s)	0,018	2,779 (1,163–6,643), p = 0,021
<i>KMT2D</i>	12:49427652	rs3782357	exon39:c.G10836A;p.Q3612Q(s)	0,020	2,532 (1,141–5,621), p = 0,022
<i>KMT2D</i>	12:49434074	rs10747559	exon31:c.G7479T;p.G2493G(s)	0,042	2,180 (1,020–4,659), p = 0,044
<i>KMT2D</i>	12:49444545	rs2241726	exon11:c.C2826T;p.I942I(s)	0,020	2,532 (1,141–5,621), p = 0,022
<i>KMT2D</i>	12:49424534	rs11168830	exon41:c.C13689T;p.P4563P (s)	0,024	0,076 (0,003–1,632) p = 0,099
<i>KMT2D</i>	12:49445028	rs75226229	exon10:c.C2438(ns)T;p.P813L (ns)	0,028	10,407 (0,598–180,956) p = 0,107
<i>STAT2</i>	12:56740682	rs2066807	exon20:c.G1782C;p.M594I (ns)	0,006	0,261 (0,094–0,721), p = 0,009
<i>NSD1</i>	5:176636882	rs1363405	exon5:c.C1482T;p.C494C (s)	0,004	5,28 (1,511–18,484), p = 0,009
<i>NSD1</i>	5:176637576	rs28932178	exon5:c.T2176C;p.S726P (ns)	0,019	4,11 (1,165–14,502), p = 0,027
<i>SKIV2L</i>	6:31936679	rs449643	exon26:c.C3212T;p.A1071V (ns)	0,007	0,196 (0,054–0,714), p = 0,013
<i>STAT5B</i>	17:40370237	rs61749920	exon9:c.C1101A;p.P367P (s)	0,037	0,124 (0,013–1,236), p = 0,075

Как следует из данных Таблицы 3.50, частота альтернативного аллеля генов *KMT2D*, *STAT2*, *NSD1*, *SKIV2L*, *STAT5B* в экзонах у пациентов с акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). По результатам расчета ОШ 4 SNPs гена *KMT2D* (rs3741622 ОШ = 2,779; 95%-й ДИ 1,163–6,643; p = 0,021; rs3782357 ОШ = 2,532; 95%-й ДИ 1,141–5,621; p = 0,022; rs10747559 ОШ = 2,180; 95%-й ДИ 1,020–4,659; p = 0,044; rs2241726 ОШ = 2,532; 95%-й ДИ 1,141–5,621;

$p = 0,022$ ), 2 SNPs гена *NSD1* (rs1363405 ОШ = 5,28; 95%-й ДИ 1,511–18,484;  $p = 0,009$ ; rs28932178 ОШ = 4,11; 95%-й ДИ 1,165–14,502;  $p = 0,027$ ) в экзонах достоверно ассоциированы с повышенным риском развития заболевания. По одному SNPs rs2066807 *STAT2* (ОШ = 0,261; 95%-й ДИ 0,094–0,7214  $p = 0,009$ ) и rs449643 *SKIV2L* (ОШ = 0,196; 95%-й ДИ; 0,054–0,714,  $p = 0,013$ ) в экзонах оказывают протективный эффект.

Характеристика полиморфных локусов генов *KMT2D*, *STAT2*, *STAT3*, *SMARCA4*, *SP110*, *NSD1*, *SKIV2L*, *BCOR*, *GATA1* и *STAT5B* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне представлена в Таблице 3.51. Согласно результатам проведенного исследования частота альтернативного аллеля генов *KMT2D*, *STAT2*, *STAT3*, *SMARCA4*, *SP110*, *NSD1*, *SKIV2L*, *BCOR*, *GATA1* и *STAT5B* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов акне тяжелого течения достоверно отличалась от группы сравнения ( $p < 0,05$ ). 11 SNPs генов *KMT2D* (2 SNPs), *RBI*, *STAT3*, *SMARCA4*, *RFXANK*, *RUNX1*, *MKL1*, *SKIV2L*, *BCOR*, *GATA1* описаны нами впервые. По результатам расчета ОШ достоверно ассоциированы с повышенным риском заболевания в интронах: 6 SNPs гена *KMT2D* (-.) ОШ = 2,77; 95%-й ДИ 1,163–6,643;  $p = 0,021$ ; rs10875914 ОШ = 2,53; 95%-й ДИ 1,141–5,62;  $p = 0,022$ ; rs11614738 ОШ = 2,780; 95%-й ДИ 1,163–6,643;  $p = 0,021$ ; rs12580349 ОШ = 2,779; 95%-й ДИ 1,163–6,643;  $p = 0,021$ ; rs34436857 ОШ = 2,77; 95%-й ДИ 1,163–6,643;  $p = 0,021$ ; (-.) ОШ = 2,43; 95%-й ДИ 1,096–5,401;  $p = 0,028$ ), 1 SNPs (-.) *STAT3* (ОШ = 3,01; 95%-й ДИ 1,214–7,482;  $p = 0,017$ ), 1 SNPs rs592229 *SKIV2L* (ОШ = 2,46; 95%-й ДИ 1,160–5,215;  $p = 0,018$ ), 1 SNPs (-.) *GATA1* (ОШ = 11; 95%-й ДИ 1,189–101,717;  $p = 0,034$ ) и в регионе 5'-UTR – 1 SNPs (-.) *BCOR* (ОШ = 4,10; 95%-й ДИ 1,579–10,657;  $p = 0,003$ ). Два SNPs гена *NSD1* (rs12660023 ОШ = 0,18; 95%-й ДИ 0,054–0,661;  $p = 0,009$ , и rs79027751 ОШ = 0,14; 95%-й ДИ 0,026–0,770;  $p = 0,023$ ), 1 SNPs rs2066818 *STAT2* (ОШ = 0,26; 95%-й ДИ 0,094–0,721;  $p = 0,009$ ), 1 SNPs (-.) *SMARCA4* (ОШ = 0,33; 95%-й ДИ 0,126–0,878;  $p = 0,026$ ), 1 SNPs rs7601176 *SP110* (ОШ = 0,414 95%-й ДИ 0,179–0,970;  $p = 0,042$ ) в интронах оказывают протективный эффект (Таблица 3.51) [307].

Таблица 3.51 – Характеристика полиморфных локусов генов *KMT2D*, *STAT2*, *STAT3*, *SMARCA4*, *SP110*, *NSD1*, *SKIV2L*, *BCOR*, *GATA1* и *STAT5B* в интронах и в регионе 5'-UTR у пациентов с акне

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Инtron/ 5'-UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (95%-й ДИ), уровень значимости
<i>KMT2D</i>	12:49416048	-(-)	Инtron	C>-	0,018	2,77 (1,163–6,643), p = 0,021
<i>KMT2D</i>	12:49422094	rs10875914	Инtron	A>G	0,020	2,53 (1,141–5,62), p = 0,022
<i>KMT2D</i>	12:49424616	rs11614738	Инtron	G>A	0,018	2,780 (1,163–6,643), p = 0,021
<i>KMT2D</i>	12:49436724	rs12580349	Инtron	A>G	0,018	2,779 (1,163–6,643), p = 0,021
<i>KMT2D</i>	12:49439521	rs34436857	Инtron	A>G	0,018	2,77 (1,163–6,643), p = 0,021
<i>KMT2D</i>	12:49442358	-(-)	Инtron	->A	0,026	2,43 (1,096–5,401), p = 0,028
<i>STAT2</i>	12:56753822	rs2066818	Инtron	C>A	0,006	0,26 (0,094–0,721), p = 0,009
<i>STAT3</i>	17:40540279	-(-)	Инtron	A>C	0,014	3,01 (1,214–7,482), p = 0,017
<i>SMARCA4</i>	19:11136027	-(-)	Инtron	A>C	0,021	0,33 (0,126–0,878), p = 0,026
<i>SP110</i>	2:231077868	rs7601176	Инtron	A>G	0,0395	0,41 (0,179–0,970), p = 0,042
<i>NSD1</i>	5:176700885	rs12660023	Инtron	G>A	0,004	0,18 (0,054–0,661), p = 0,009
<i>NSD1</i>	5:176715649	rs79027751	Инtron	T>C	0,010	0,14 (0,026–0,770), p = 0,023
<i>SKIV2L</i>	6:31930441	rs592229	Инtron	G>T	0,017	2,46 (1,160–5,215), p = 0,018
<i>BCOR</i>	X:40036359	-(-)	5'-UTR	c.-99177T>C	0,002	4,10 (1,579–10,657), p = 0,003
<i>GATA1</i>	X:48649428	-(-)	Инtron	->G	0,009	11 (1,189–101,717), p = 0,034
<i>STAT5B</i>	17:40367763	rs7209291	Инtron	A>C	0,047	3 (0,971–9,267), p = 0,056

Таким образом, полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов факторов транскрипции с повышенном риском тяжелого течения акне, при этом часть полиморфных локусов оказывают протективный эффект, что является патогенетическим механизмом развития дерматоза.

### **3.4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АКНЕ**

#### **3.4.1. Исследование гистоморфологической структуры кожи пациентов тяжелой формой акне**

Показано, что при акне развивается атрофия сальной железы, которая индуцируется сигнальной трансдукцией под воздействием совокупности факторов. Андрогены могут способствовать дифференцировке себоцитов и ингибировать передачу сигналов Wnt, а также усиливают выработку факторов роста из дермальных фибробластов. В последующем факторы роста из фибробластов изменяют дифференцировку кератиноцитов при поражении акне [104, 238, 240].

При проведенном нами морфологическом исследовании гистологических препаратов с клиническим диагнозом акне тяжелого течения дифференцировано 4 типа морфологических изменений: комедоны – у 31 (58,5%) пациентов, фолликулит – у 23 (43,4%), продуктивное воспаление – у 31 (58,5%) и рубцовые изменения – у 39 (73,4%). Наши данные соответствуют данным литературы о наиболее характерных гистологических признаках акне, однако в нашем исследовании патогномичный морфологический признак тяжелого течения акне – рубцовые изменения был диагностирован только в 73,4% случаев [222, 240]. При анализе морфологических признаков нами выявлено, что в большинстве исследуемых биоптатов в серийных срезах встречались различные комбинации типичных морфологических признаков, что подчеркивает тот факт, что они представляют собой этапы формирования воспалительного элемента и не являются взаимно исключаящими. Нами проведен детальный анализ морфологических признаков акне: комедоны, фолликулит, продуктивное

воспаление и рубцовые изменения.

*Комедоны.* При формировании комедонов определялись расширение устья волосяного фолликула в области устья инфундибулюма или на всем его протяжении, инфундибулярный эпителий был утолщен, в просвете визуализировались роговые массы, себум, стержни волос. Перифолликулярная воспалительная лимфоцитарная инфильтрация была умеренно выражена (Рисунок 3.5).

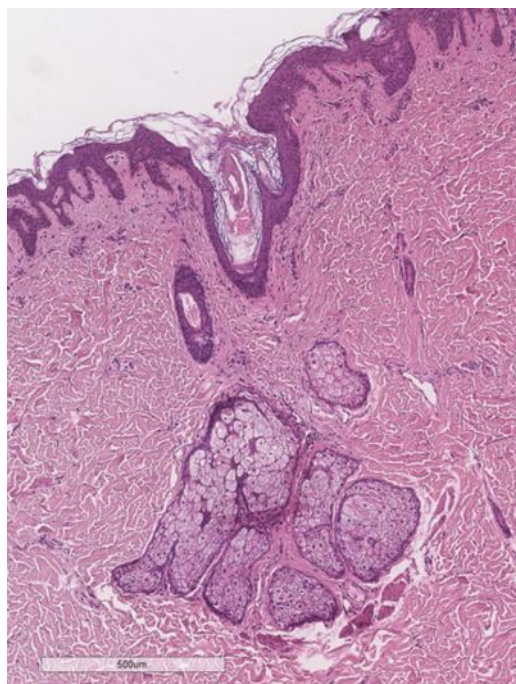


Рисунок 3.5 – Комедоны. Расширение устья волосяного фолликула, выражено в поверхностных участках. В просвете – роговые массы, себум, стержни волос. Воспалительная инфильтрация не выражена. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

*Фолликулит.* Гистологически пери- и интрафолликулярные воспалительные элементы были представлены лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами, сегментоядерными лейкоцитами и многоядерными гигантскими клетками инородных тел. Нами было выделено 2 типа фолликулита: поверхностный или смешанный (поверхностным и глубоким). При любых типах фолликулита воспалительная инфильтрация локализовалась в фолликулярном эпителии и/или перифолликулярно (Рисунок 3.6).

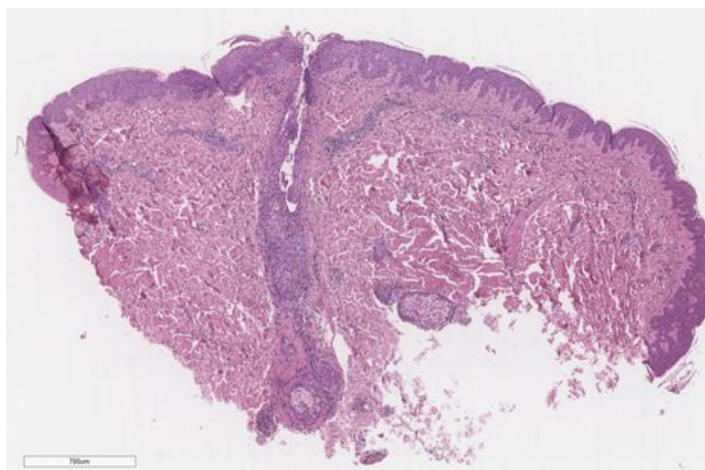
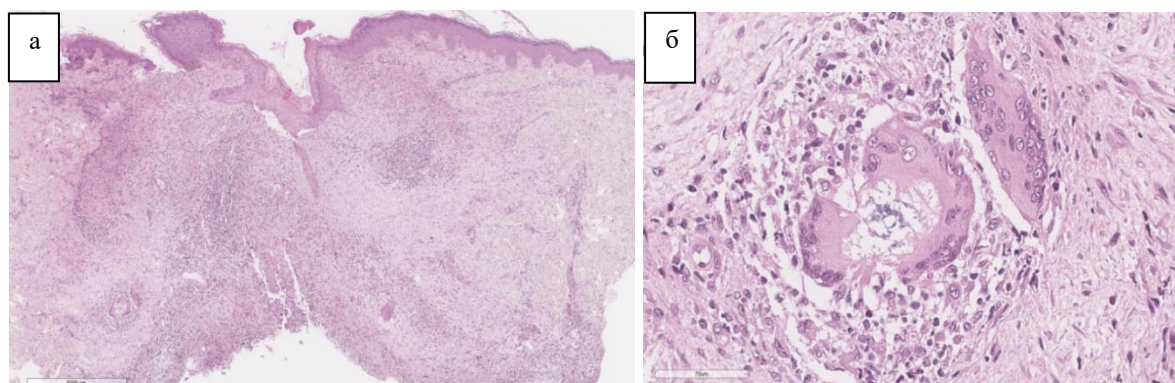


Рисунок 3.6 – Фолликулит. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация эпителия волосяного фолликула на всём протяжении. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

*Продуктивное воспаление.* В зависимости от степени повреждения фолликула и выраженности воспалительных изменений происходил некроз дермы с последующей организацией и замещением грануляционной тканью, формирование абсцесса с последующем формированием рубца. Определялась выраженная полиморфноклеточная инфильтрация на месте разрушенного волосяного фолликула, формирование грануляционной ткани, в воспалительном инфильтрате присутствовали сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, гистиоциты. При разрыве фолликула выявлялись гигантские многоядерные клетки типа инородных тел и формирование гранулём (Рисунок 3.7).

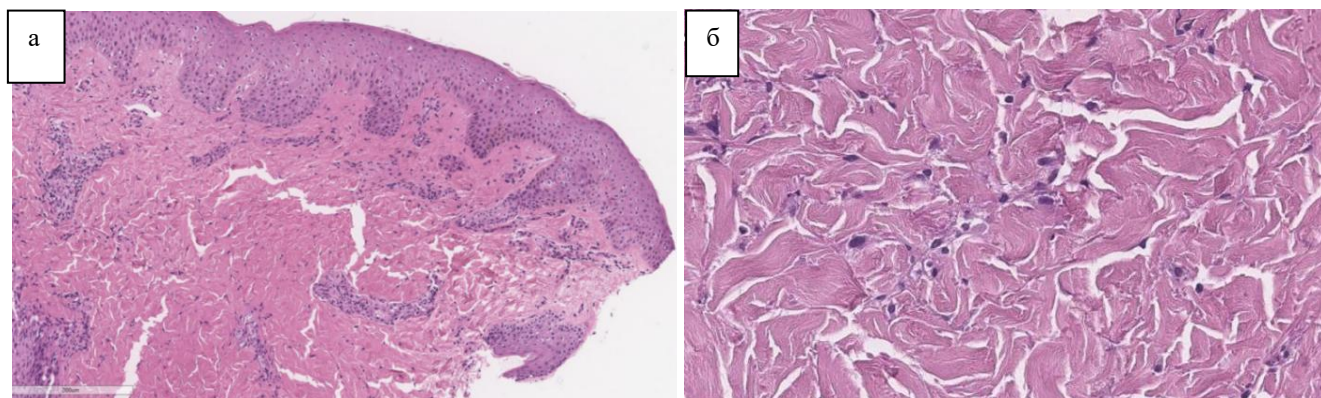


*Примечание* – а) Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация на месте разрушенного волосяного фолликула (обзорный снимок). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 80$ ;  
б) Формирование гранулём с наличием гигантских многоядерных клеток инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Рисунок 3.7 – Продуктивное воспаление

*Рубцовые изменения.* Рубцовые изменения локализовались

перифолликулярно либо занимали значительную площадь биоптата (Рисунок 3.8). Рубец соответствовал атрофическому, нормотрофическому и гипертрофическому типу в зависимости от клеточности и выраженности гиалиноза коллагеновых волокон.



*Примечание* – а) Выраженные рубцовые изменения дермы, периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ;  
б) Неупорядоченное расположение выражено утолщенных коллагеновых волокон в структуре рубца, веретенноклеточные фибробласты, слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

Рисунок 3.8 – Рубцовые изменения

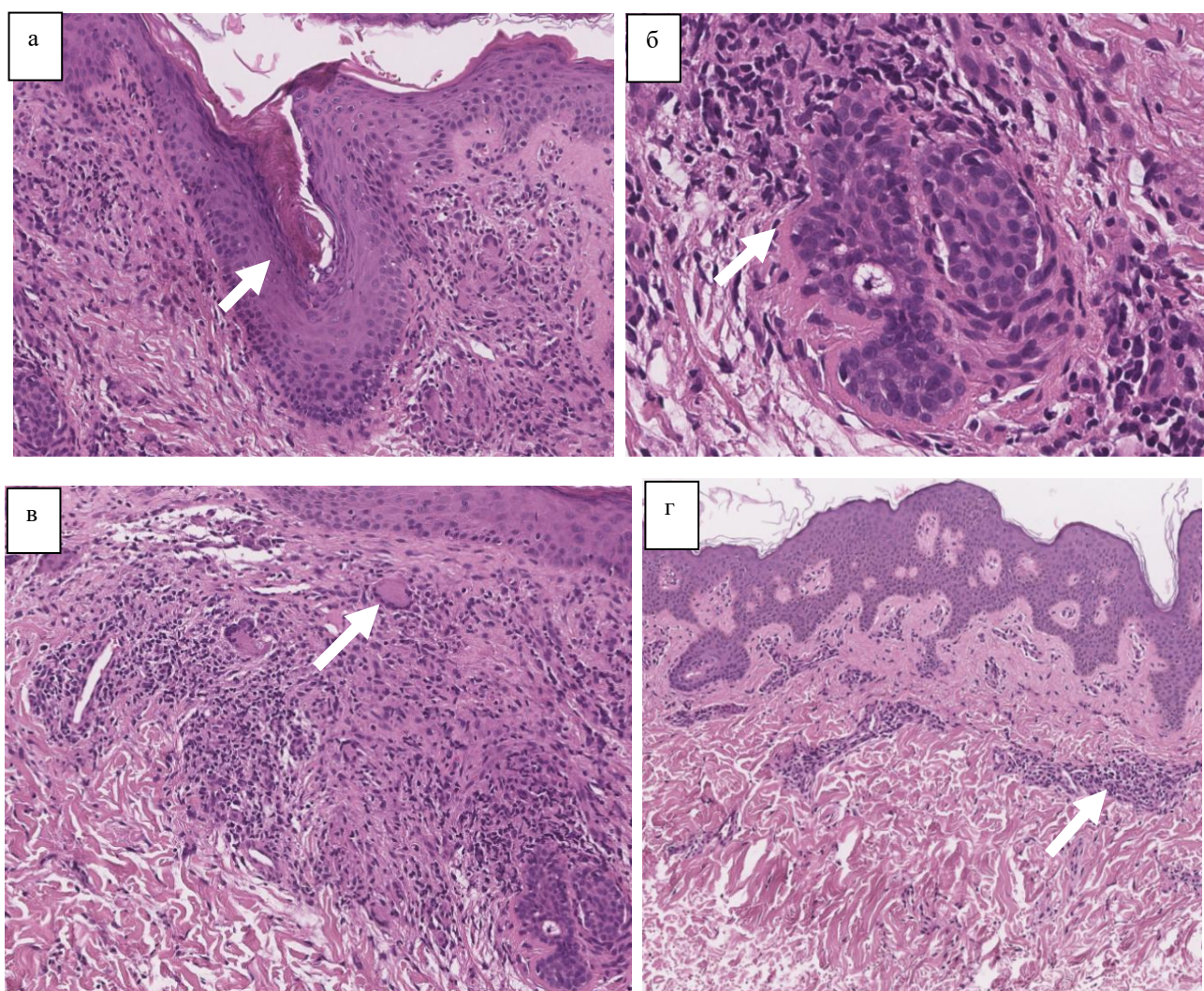
#### 3.4.2. Анализ особенностей гистоморфологических изменений кожи при акне в зависимости от пола и возраста

Оценка исследуемой группы пациентов акне тяжелого течения показала, что средний возраст составил 19,0 [18,0; 22,0] лет. Анализ зависимости выявленных морфологических изменений кожи при тяжелом течении акне с возрастом пациентов представлен в Таблице 3.52. Формирование комедонов диагностировано у 31 (58,5%) пациентов, фолликулита – у 23 (43,4%), продуктивного воспаления – у 31 (58,5%), рубцовых изменений – у 39 (73,6%). Корреляционный анализ выявленных морфологических изменений кожи у пациентов с акне тяжелого течения показал отсутствие значимых различий по возрасту ( $p = 1,000$ ,  $p = 0,522$ ,  $p = 0,404$  и  $p = 0,887$  соответственно) (Таблица 3.52).

Таблица 3.52 – Анализ зависимости морфологических признаков акне от возраста пациентов

Морфологический признак	Наличие признака		Отсутствие признака		p
	возраст	абс./%	возраст	абс./%	
Комедоны	19,0 [17,0; 22,0]	31/58,5	19,5 [18,0; 21,75]	22/41,5	1,000
Фолликулит	19,0 [17,5; 23,0]	23/43,4	19,0 [18,0; 21,75]	30/56,6	0,522
Продуктивное воспаление	19,0 [17,5; 22,0]	31/58,5	20,0 [18,0; 22,75]	22/41,5	0,404
Рубцовые изменения	19,0 [18,0; 22,0]	39/73,6	19,0 [18,0; 22,75]	14/26,4	0,887

Для оценки гендерных особенностей морфологических изменений кожи пациентов акне тяжелого течения нами проведено изучение выявленных морфологических признаков у пациентов мужского и женского пола (Рисунки 3.9, 3.10, Таблица 3.53).



*Примечание* – а) Комедоны. Выраженное расширение устья волосяного фолликула (стрелка). Инфундибулярный эпителий утолщен. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

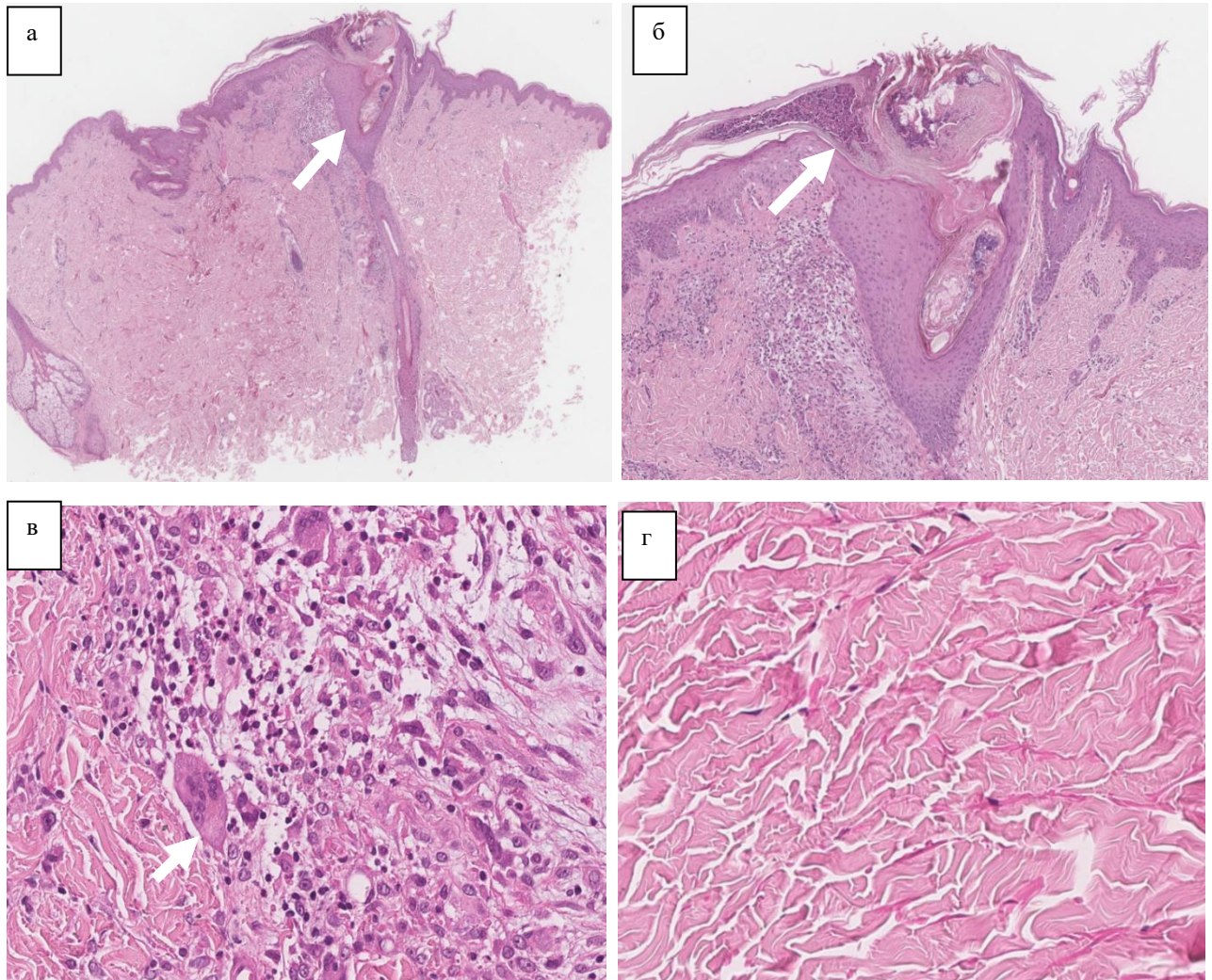
б) Фолликулит. Перифолликулярно, инфильтрируя эпителий волосяного фолликула, выражена

лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

в) Продуктивное воспаление. Лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов и гигантских многоядерных клеток инородных тел (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

г) Рубцовые изменения дермы, периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ .

Рисунок 3.9 – Гистологическая картина акне тяжелая степень тяжести (Пациент Т., 19 лет)



*Примечание* – а) Комедоны, фолликулит (обзорное фото). Расширение устья волосяного фолликула в области инфундибулюма (стрелка). В просвете – роговые массы, себум, сегментоядерные лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 60$ .

б) Выраженная поверхностная полиморфноклеточная инфильтрация и скопления нейтрофилов под роговым слоем эпидермиса с формированием пустулы (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 150$ .

в) Продуктивное воспаление. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация на месте разрушенного волосяного фолликула с примесью в инфильтрате большого количества нейтрофилов и гигантоклеточной реакцией (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 350$ .

г) Неупорядоченное расположение выражено коллагенизированных коллагеновых волокон в структуре рубца, веретеноклеточные фибробласты. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$ .

Рисунок 3.10 – Гистологическая картина акне тяжелая степень тяжести (Пациентка К., 25 лет)

Таблица 3.53 – Анализ зависимости морфологических признаков акне от пола пациентов

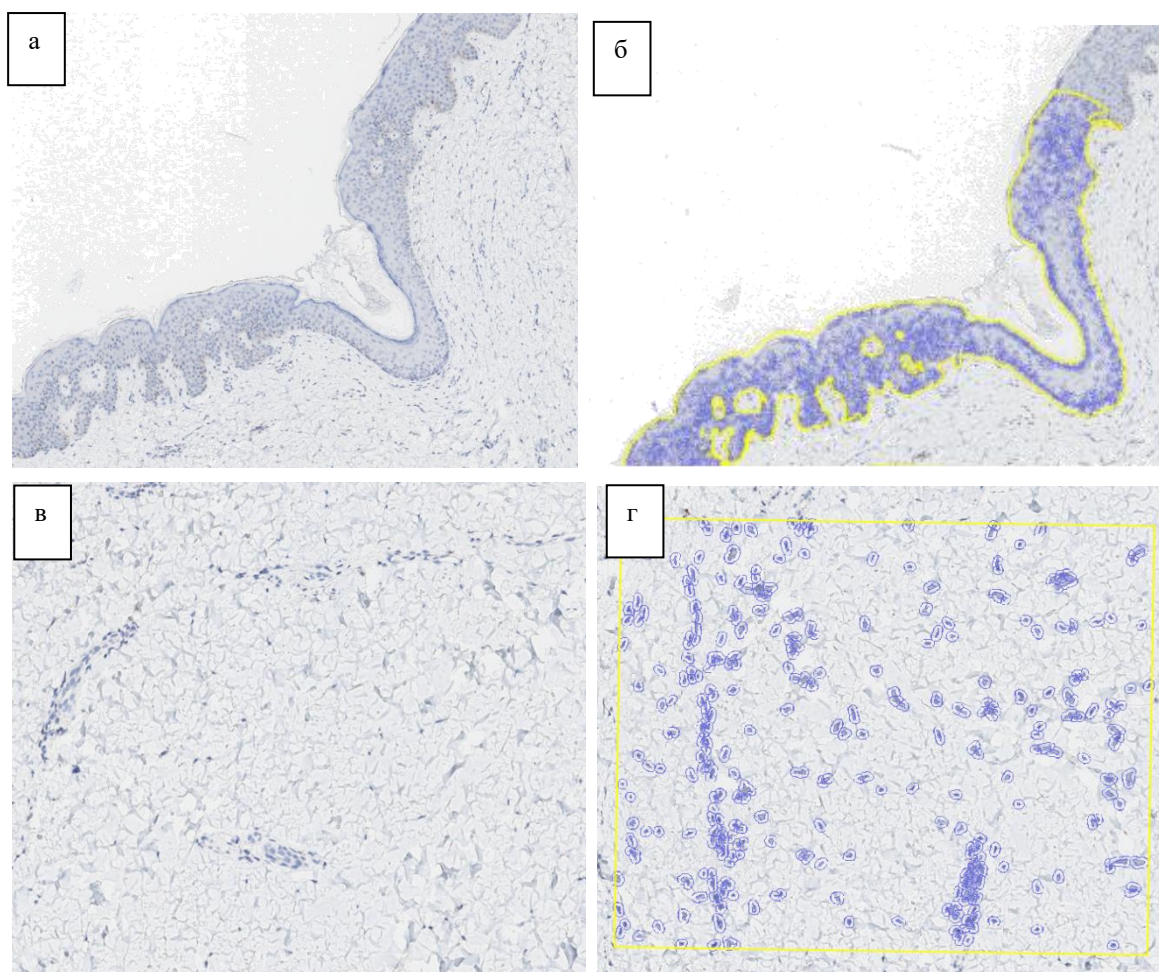
Морфологический признак	Всего пациентов, n = 53	Пациенты акне мужского пола, n = 38	Пациенты акне женского пола, n = 15	p	ОШ [95%-й ДИ]
Комедоны					
0 – отсутствие	22 (42,0%)	15 (39,0%)	7 (47,0%)	0,759	0,75 [0,22; 2,5]
1 – наличие	31 (58,0%)	23 (61,0%)	8 (53,0%)		
Фолликулит					
0 – отсутствие	30 (57,0%)	23 (61,0%)	7 (47,0%)	0,378	1,75 [0,52; 5,84]
1 – наличие	23 (43,0%)	15 (39,0%)	8 (53,0%)		
Продуктивное воспаление					
0 – отсутствие	22 (42,0%)	13 (34,0%)	9 (60,0%)	0,124	0,35 [0,1; 1,2]
1 – наличие	31 (58,0%)	25 (66,0%)	6 (40,0%)		
Рубцовые изменения					
0 – отсутствие	14 (26,0%)	10 (26,0%)	4 (27,0%)	1,000	0,98 [0,25; 3,79]
1 – наличие	39 (74,0%)	28 (74,0%)	11 (73,0%)		
<i>Примечание</i> – * – статистически значимые различия, $p < 0,05$					

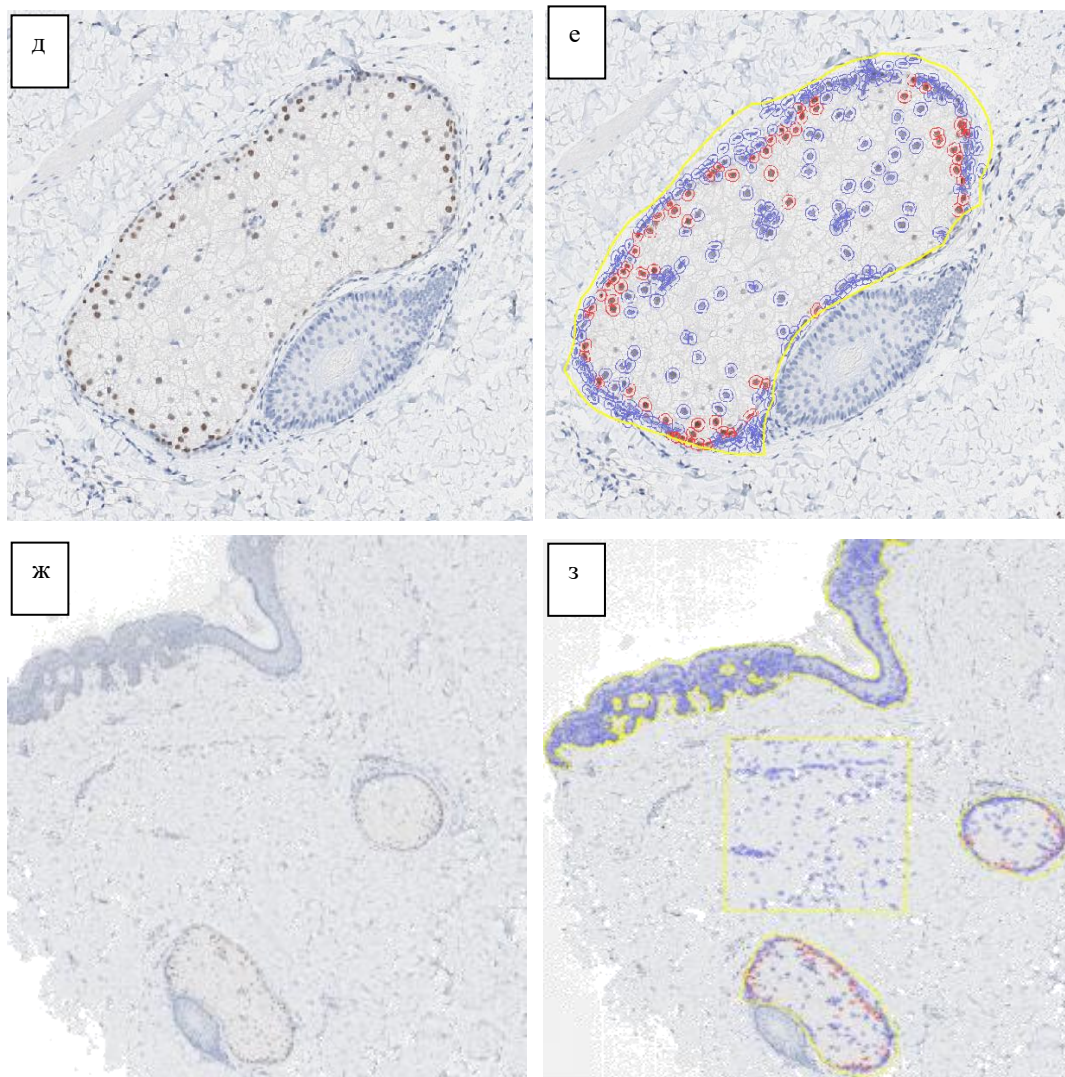
Как представлено в Таблице 3.53 морфологические изменения кожи (формирование комедонов, фолликулита, продуктивного воспаления и рубцовых изменений) у пациентов с акне тяжелого течения статистически значимо не различаются по полу ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенное нами исследование гистоморфологической структуры кожи пациентов акне тяжелого течения показало, что основными морфологическими признаками являются формирование комедонов, фолликулит, продуктивное воспаление и рубцовые изменения. Полученные нами данные свидетельствует об отсутствии корреляционной зависимости выявленных морфологических изменений при акне тяжелого течения от возраста и гендерных особенностей.

### 3.4.3. Иммуногистохимическое исследование рецепторов андрогенов в коже пациентов акне тяжелой степени тяжести

В единичных исследованиях была выдвинута гипотеза, что андрогены оказывают влияние не только на андрогеновые рецепторы СЖ, но и на дермальные фибробласты и другие клетки кожи, имеющие рецепторы андрогенов, что обуславливает anomальное ороговение выводного протока СВФ за счет взаимодействия кератиноцитов и фибробластов. Имеются данные, что рецепторы гормонов, экспрессируемые как себоцитами, так и кератиноцитами, могут быть более чувствительны к низким уровням андрогенов [104, 224, 238]. Экспрессия рецепторов андрогенов при иммуногистохимическом исследовании в основной группе в различных компартментах представлена на Рисунке 3.11 и Таблице 3.54.





*Примечание* – а) Экспрессия Androgen Receptor в кератиноцитах эпидермиса, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 150$ .

б) Экспрессия Androgen Receptor в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет- клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 150$ .

в) Экспрессия Androgen Receptor в себоцитах сальных желез, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 350$ .

г) Экспрессия Androgen Receptor в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами),  $\times 350$ .

д) Экспрессия Androgen Receptor в фибробластах дермы, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 250$ .

е) Экспрессия Androgen Receptor в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 21,6049%,  $\times 250$ .

ж) Экспрессия Androgen Receptor, общая позитивность, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 100$ .

з) Экспрессия Androgen Receptor, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 4,4621%,  $\times 100$ .

Рисунок 3.11– Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы андрогенов (Пациентка С., 15 лет, акне тяжелая степень тяжести)

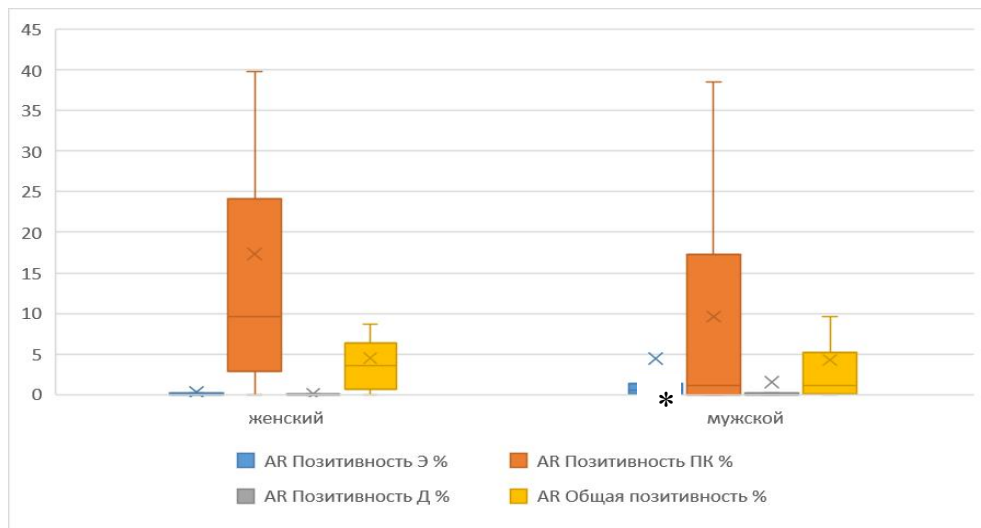
Таблица 3.54 – Экспрессия рецепторов андрогенов в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			p
	AR	абс.	%	AR	абс.	%	
AR Позитивность Э %	0,32 [0,02; 1,12]	53	100	0,1 [0,0; 0,18]	21	100	0,033
AR Позитивность ПК %	16,28 [2,33; 22,65]	39	73,6	16,25 [5,87; 19,79]	20	95,2	0,570
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,14]	53	100	0,0 [0,0; 0,0]	21	100	0,002
AR Общая позитивность %	1,96 [0,13; 5,65]	53	100	1,29 [0,88; 2,62]	21	100	0,848

*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, AR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов андрогенов

Как представлено в Таблице 3.54 при анализе экспрессии рецепторов андрогенов в основной группе и группе сравнения была выявлена экспрессия рецепторов андрогенов в 53 (100%) и 21 (100%) случаях в кератиноцитах эпидермиса, в 39 (73,6%) и 20 (95,2%) случаев в себоцитах сальных желез соответственно и в 53 (100%) случаев в фибробластах дермы в основной группе (Рисунок 3.11). Достоверно повышенная экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы была выявлена в основной группе (0,32 [0,02; 1,12] и 0,0 [0,0; 0,14], соответственно) относительно группы сравнения (0,1 [0,0; 0,18] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно) ( $p < 0,05$ ) при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез и общей позитивности в исследуемых группах (16,28 [2,33; 22,65] и 16,25 [5,87; 19,79],  $p=0,570$ ; 1,96 [0,13; 5,65] и 1,29 [0,88; 2,62],  $p=0,848$ ).

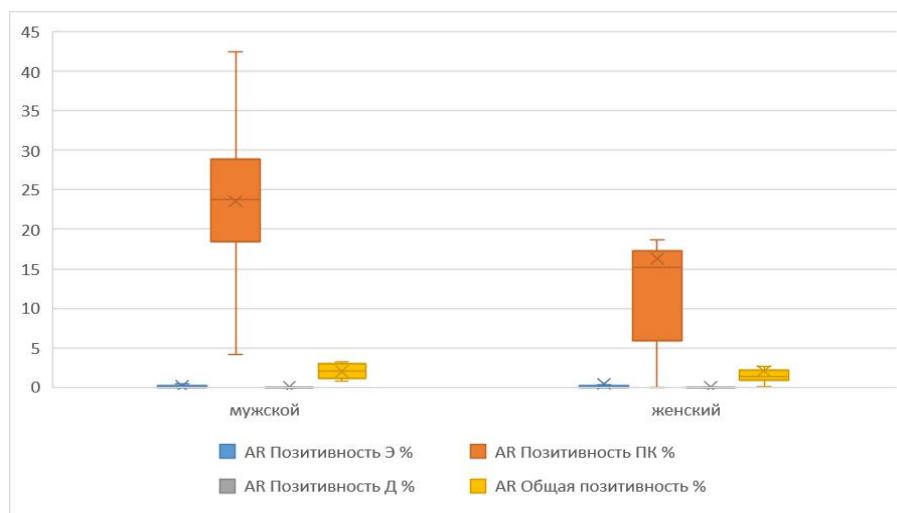
Анализ корреляционной зависимости экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне (основная группа) у пациентов мужского и женского пола показал статистически значимые различия экспрессии рецепторов андрогенов только в кератиноцитах эпидермиса у пациентов мужского пола (0,487 [0,049; 1,319]) относительно женского (0,032 [0,0; 0,143]) ( $p = 0,012$ ). Следует подчеркнуть, что в остальных компартментах экспрессия рецепторов андрогенов статистически значимо не отличалась у пациентов мужского и женского пола (Рисунок 3.12) [116].



*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, AR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов андрогенов; \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Рисунок 3.12 – Экспрессия рецепторов андрогенов при тяжелом течении акне в зависимости от пола в основной группе

Анализ корреляционной зависимости экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в группе сравнения у лиц мужского и женского пола не выявил статистически значимые различия экспрессии в зависимости от пола ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.13)



*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, AR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов андрогенов; \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Рисунок 3.13 – Экспрессия рецепторов андрогенов в группе сравнения в зависимости от пола

Анализ зависимости экспрессии рецепторов андрогенов в различных компартментах приведены в Таблице 3.55.

Таблица 3.55 – Анализ зависимости экспрессии рецепторов андрогенов в исследуемых компартментах

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
AR Позитивность Э %	0,32 [0,02; 1,12]	0,1 [0,0; 0,18]
AR Позитивность ПК %	16,28 [2,33; 22,65]	16,25 [5,87; 19,79]
p	p < 0,001	p < 0,001
AR Позитивность Э %	0,32 [0,02; 1,12]	0,1 [0,0; 0,18]
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,14]	0,0 [0,0; 0,0]
p	p < 0,001	p = 0,003
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,14]	0,0 [0,0; 0,0]
AR Позитивность ПК %	16,28 [2,33; 22,65]	16,25 [5,87; 19,79]
p	p < 0,001	p < 0,001

*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, AR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов андрогенов

Как следует из данных Таблицы 3.55, при сравнительном анализе экспрессии рецепторов андрогенов в исследуемых компартментах были установлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез (16,28 [2,33; 22,65]) относительно кератиноцитов эпидермиса (0,32 [0,02; 1,12]), в кератиноцитах эпидермиса (0,32 [0,02; 1,12]) и в себоцитах сальных желез (16,28 [2,33; 22,65]) относительно фибробластов дермы 0,0 [0,0; 0,14] как в основной группе, так и в группе сравнения (16,25 [5,87; 19,79] и 0,1 [0,0; 0,18]), 0,1 [0,0; 0,18] и 16,25 [5,87; 19,79]; 0,0 [0,0; 0,0], соответственно) (p < 0,005),

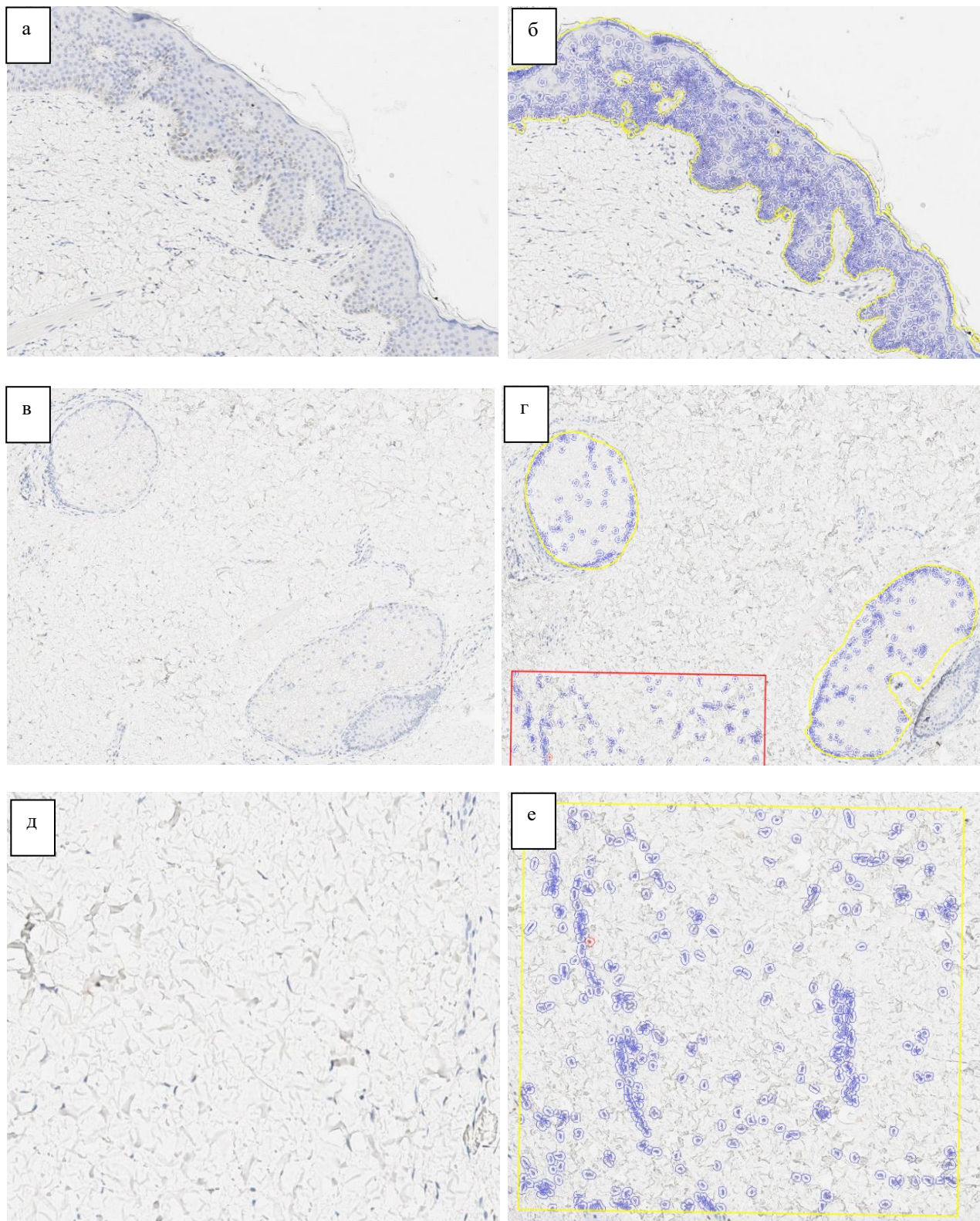
Таким образом, впервые установлена достоверно повышенная экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в основной группе относительно группы сравнения (p < 0,05) при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез и общей позитивности (p > 0,05). Анализ экспрессии рецепторов

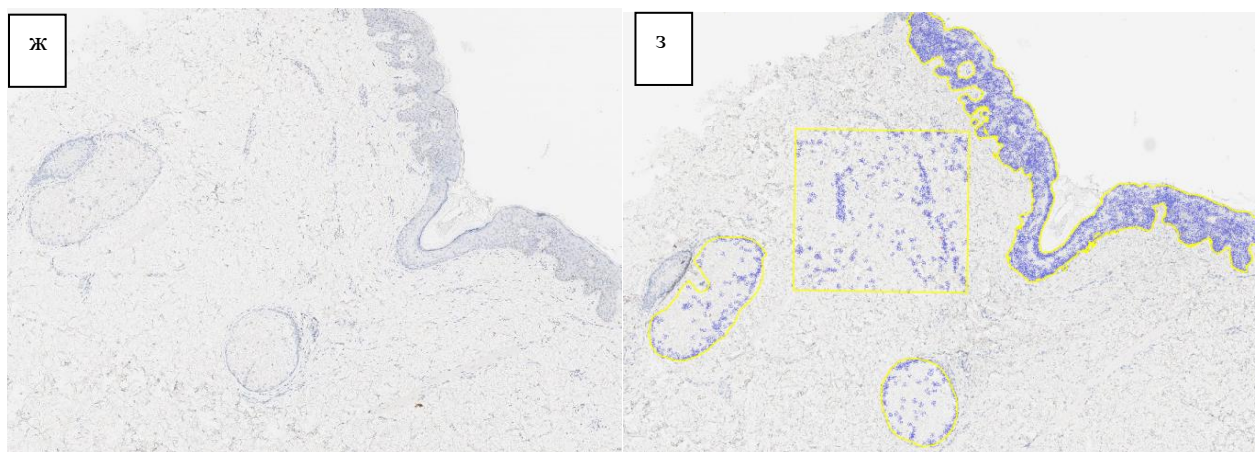
андрогенов показал статистически значимые различия экспрессии андрогенов в основной группе только в кератиноцитах эпидермиса у пациентов мужского пола ( $p < 0,05$ ). При этом в остальных компартментах (в фибробластах дермы и в себоцитах сальных желез) и общая позитивность экспрессии рецепторов андрогенов статистически значимо не отличалась у пациентов мужского и женского пола. Тогда как в группе сравнения отсутствовало статистически достоверное влияние пола на экспрессию рецепторов андрогенов в изученных компартментах. При сравнительном анализе экспрессии рецепторов андрогенов в исследуемых компартментах было установлено статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез относительно кератиноцитов эпидермиса, в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез относительно фибробластов дермы в каждой из изученных групп ( $p < 0,005$ ).

#### **3.4.4. Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов в коже пациентов акне тяжелой степени тяжести**

Известно, что эстрогены оказывают ингибирующее действие на СЖ, являясь антагонистами андрогенов. Приводятся сведения, что у пациентов с акне в сыворотке крови отмечается снижение уровня эстрогенов по сравнению с контрольной группой. Считается, что эстрогены противодействуют влиянию андрогенов на СЖ, что ведет к снижению синтеза кожного сала, ингибированию выработке андрогенов тканями половых желез и регулирует экспрессию генов, участвующих в морфогенезе СЖ. Однако в более поздних исследованиях приводятся противоречивые данные, в частности несмотря на то, что экспрессия рецептора эстрогена  $\alpha$  и  $\beta$  была описана в СЖ,  $17\beta$ -эстрадиол и прогестерон не оказали заметного влияния ни на пролиферацию, ни на продукцию липидов себоцитами SZ95 [303, 311].

Экспрессия рецепторов эстрогенов при иммуногистохимическом исследовании в основной группе в различных компартментах представлена на Рисунке 3.14 и в Таблице 3.56.





*Примечание* – а) Экспрессия Estrogen Receptor в кератиноцитах эпидермиса, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 150$ .

б) Экспрессия Estrogen Receptor в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 150$ .

в) Экспрессия Estrogen Receptor в себоцитах сальных желез, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 350$ .

г) Экспрессия Estrogen Receptor в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 350$ .

д) Экспрессия Estrogen Receptor в фибробластах дермы, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 250$ .

е) Экспрессия Estrogen Receptor в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0,2558%,  $\times 250$ .

ж) Экспрессия Estrogen Receptor, общая позитивность, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 100$ .

з) Экспрессия Estrogen Receptor, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0,0203%,  $\times 100$

Рисунок 3.14 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы эстрогенов (Пациентка К., 18 лет, акне тяжелая степень тяжести)

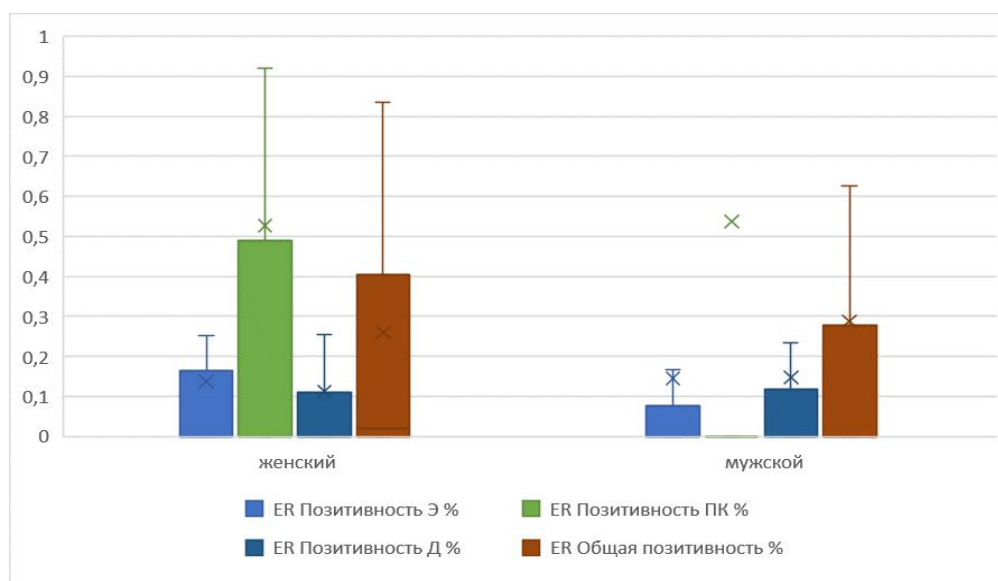
Таблица 3.56 – Экспрессия рецепторов эстрогенов в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			P
	ER	абс.	%	ER	абс.	%	
ER Позитивность Э %	0,0 [0,0; 0,079]	53	100	0,0 [0,0; 0,838]	21	100	0,298
ER Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,152]	39	73,6	0,0 [0,0; 0,0]	20	95,2	0,363
ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,124]	53	100	0,0 [0,0; 0,0]	21	100	0,019
ER Общая позитивность %	0,0 [0,0; 0,355]	53	100	0,019 [0,0; 0,084]	21	100	1,000

*Примечание* – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, ER Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов эстрогенов

Как представлено в Таблице 3.56, при анализе экспрессии рецепторов эстрогенов в основной группе и группе сравнения была выявлена экспрессия рецепторов эстрогенов в 53 (100%) и 21 (100%) случаях в кератиноцитах эпидермиса соответственно. При этом гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов в основной группе выявлена у 39 (73,6%) пациентов в себоцитах сальных желез и у 53 (100%) пациентов в фибробластах дермы, в группе сравнения установлена положительная общая позитивность. Достоверно значимое повышение экспрессии рецепторов эстрогенов в основной группе относительно группы сравнения было выявлено в фибробластах дермы (0,0 [0,0; 0,124] и 0,0 [0,0; 0,0], соответственно) ( $p < 0,05$ ) при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов эстрогенов в остальных изученных компартментах и общей позитивности ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.14)

Анализ корреляционной зависимости экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне (основная группа) у пациентов мужского и женского пола показал отсутствие статистически значимые различий ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.15).

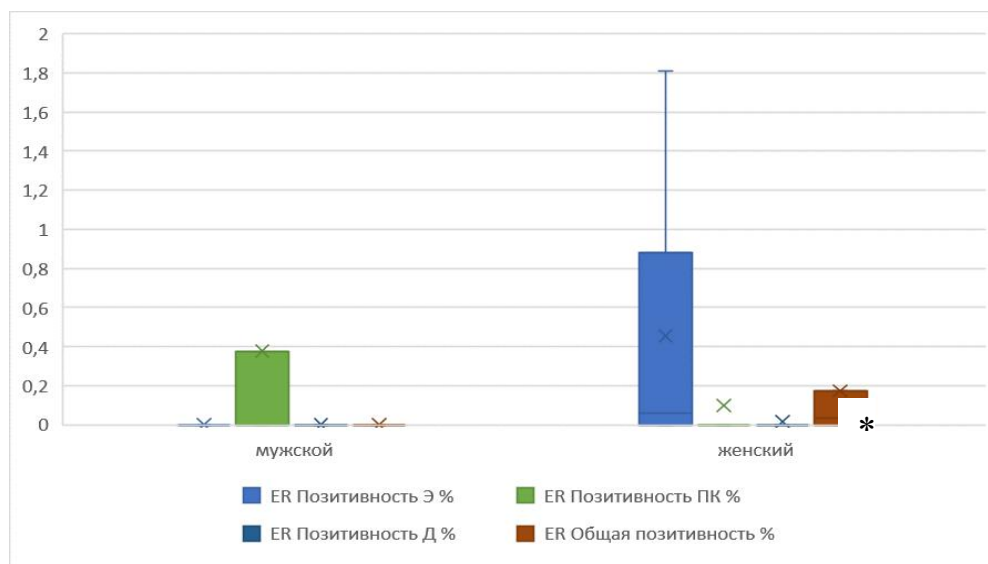


*Примечание* – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, ER Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов эстрогенов; \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Рисунок 3.15 – Экспрессия рецепторов эстрогенов при тяжелом течении акне в зависимости от пола

Анализ корреляционной зависимости экспрессии рецепторов эстрогенов в группе сравнения показал достоверное повышение общей позитивности по

экспрессии эстрогенов у лиц женского пола (0,0319 [0,0; 0,1752]) относительно лиц мужского пола (0,0 [0,0; 0,0) ( $p = 0,028$ ). При этом анализ экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в группе сравнения у лиц мужского и женского пола статистически значимых различий не выявил ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.16)



*Примечание* – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, ER Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов эстрогенов; \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

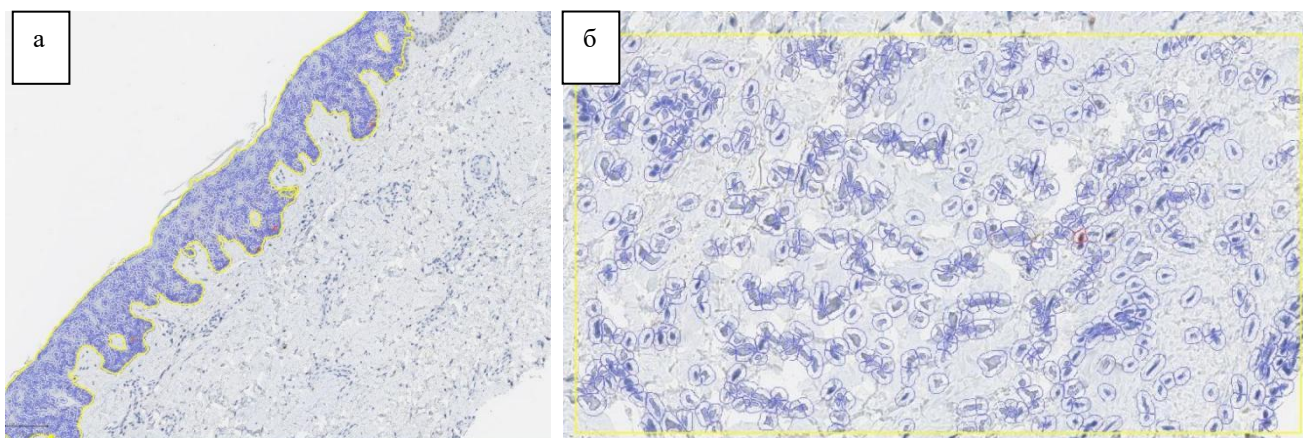
Рисунок 3.16 – Экспрессия рецепторов эстрогенов в группе сравнения в зависимости от пола

Анализ зависимости экспрессии рецепторов эстрогенов в различных компартментах приведены в Таблице 3.57. Как следует из данных Таблицы 3.57, при сравнительном анализе экспрессии рецепторов эстрогенов в исследуемых компартментах были установлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса (0,0 [0,0; 0,838]) относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения (0,0 [0,0; 0,0]) ( $p = 0,004$ ) при отсутствии статистически достоверных отличий в основной группе (0,0 [0,0; 0,079] и 0,0 [0,0; 0,124], соответственно;  $p = 0,665$ ) (Рисунок 3.17). Тогда как в остальных исследуемых компартментах как в основной группе, так и в группе сравнения статистически достоверных отличий по экспрессии рецепторов эстрогенов выявлено не было ( $p > 0,05$ ) [116].

Таблица 3.57 – Анализ зависимости экспрессии рецепторов эстрогенов в исследуемых компартментах

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
ER Позитивность Э %	0,0 [0,0; 0,079]	0,0 [0,0; 0,838]
ER Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,152]	0,0 [0,0; 0,0]
p	p = 0,232	p = 0,136
ER Позитивность Э %	0,0 [0,0; 0,079]	0,0 [0,0; 0,838]
ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,124]	0,0 [0,0; 0,0]
p	p = 0,665	p = 0,004
ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,124]	0,0 [0,0; 0,0]
ER Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,152]	0,0 [0,0; 0,0]
p	p = 0,768	p = 0,080

*Примечание* – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, ER Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов эстрогенов



*Примечание* – а) Экспрессия Estrogen Receptor в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0,0694%, ×150.

б) Экспрессия Estrogen Receptor в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0,0512%, ×250.

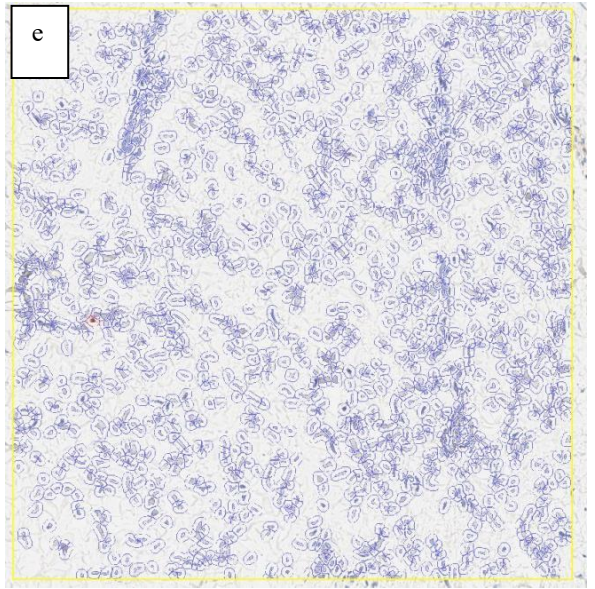
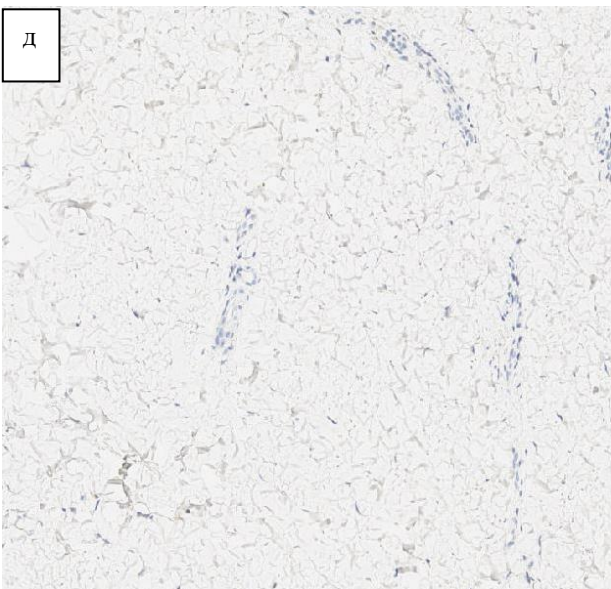
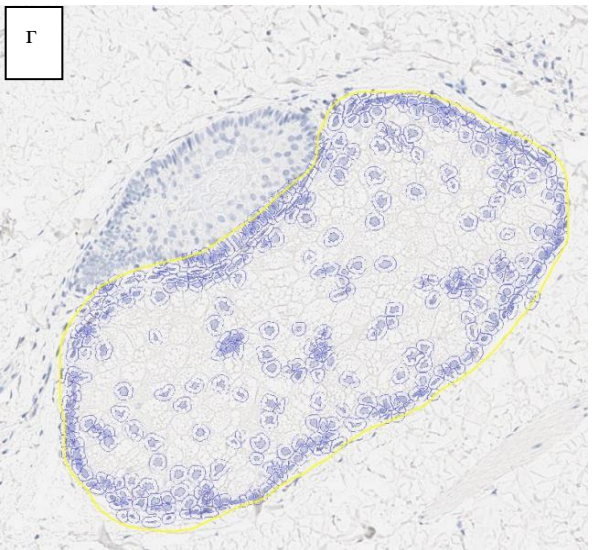
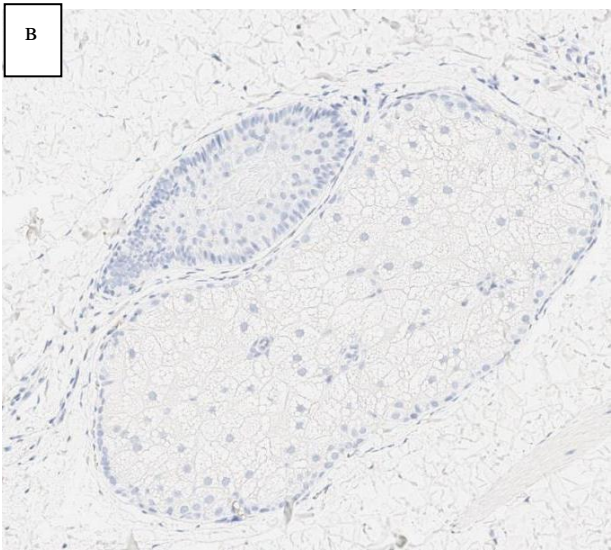
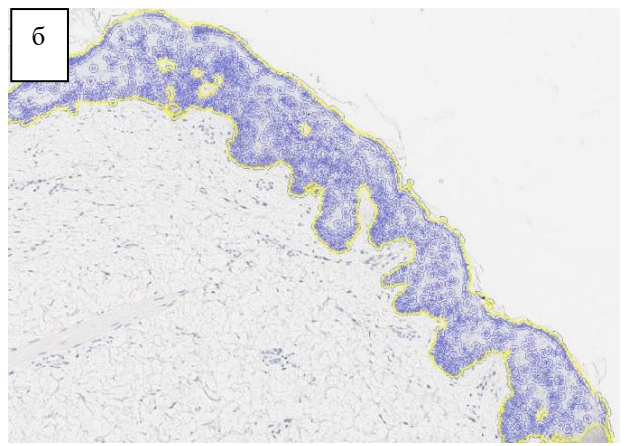
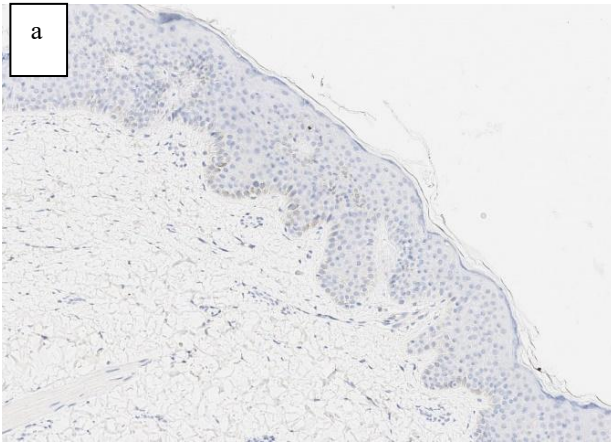
Рисунок 3.17 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы эстрогенов (Пациентка А., 21 год, акне тяжелая степень тяжести)

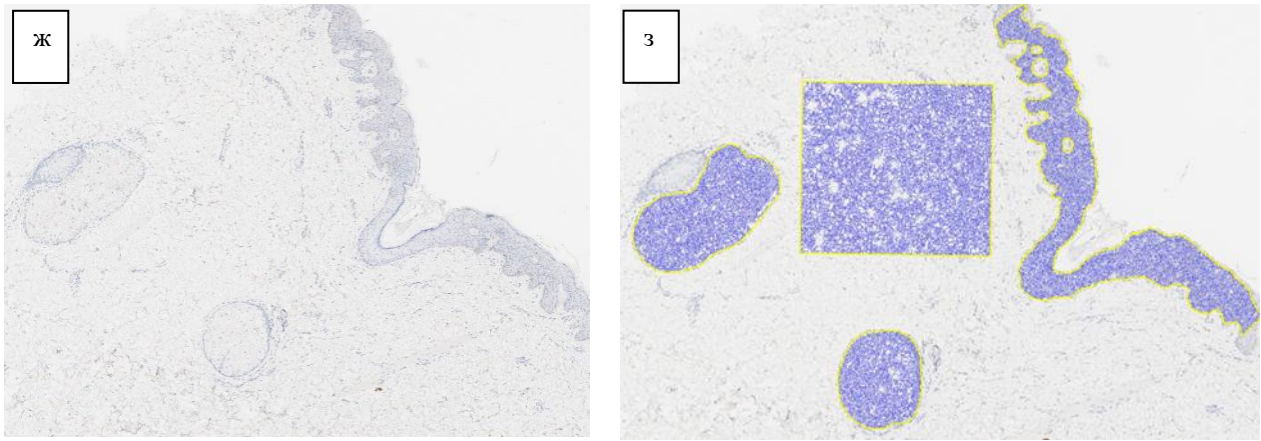
Таким образом, достоверно значимое повышение экспрессии рецепторов эстрогенов в основной группе относительно группы сравнения было выявлено в

фибробластах дермы ( $p < 0,05$ ) при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов эстрогенов в остальных изученных компартментах и общей позитивности ( $p > 0,05$ ). Впервые установлено отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне у пациентов мужского и женского пола. Тогда как в группе сравнения установлено достоверное повышение общей позитивности экспрессии рецепторов эстрогенов у лиц женского пола относительно лиц мужского пола ( $p = 0,028$ ). При этом анализ экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в группе сравнения у лиц мужского и женского пола статистически значимых различий не выявил ( $p > 0,05$ ). Впервые выявлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения при отсутствии статистически достоверных отличий в основной группе ( $p = 0,665$ ). Тогда как в остальных исследуемых компартментах как в основной группе, так и в группе сравнения статистически достоверных отличий по экспрессии рецепторов эстрогенов выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

#### **3.4.5. Иммуногистохимическое исследование рецепторов прогестерона в коже пациентов акне тяжелой степени тяжести**

Экспрессия рецепторов прогестерона при иммуногистохимическом исследовании в основной группе в различных компартментах представлен на Рисунке 3.18 и в Таблице 3.58.





*Примечание* –а) Экспрессия Progesteron Receptor в кератиноцитах эпидермиса, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 150$ .

б) Экспрессия Progesteron Receptor в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 150$ .

в) Экспрессия Progesteron Receptor в себоцитах сальных желез, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 350$ .

г) Экспрессия Progesteron Receptor в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 350$ .

д) Экспрессия Progesteron Receptor в фибробластах дермы, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 250$ .

е) Экспрессия Progesteron Receptor в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 250$ .

ж) Экспрессия Progesteron Receptor, общая позитивность, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 100$ .

з) Экспрессия Progesteron Receptor, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 100$

Рисунок 3.18 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы прогестерона (Пациентка Н., 25 лет, акне тяжелой степени тяжести)

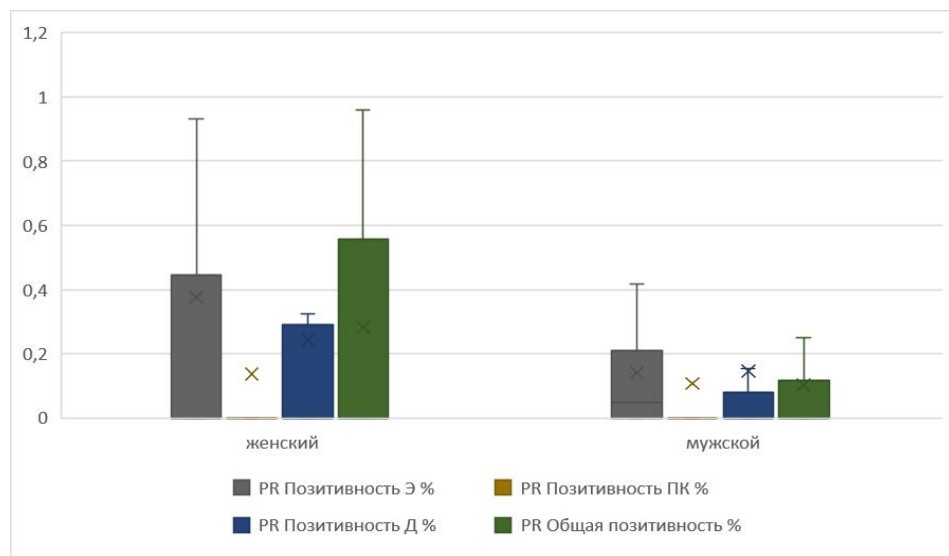
Таблица 3.58 – Экспрессия рецепторов прогестерона в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			p
	ER	абс.	%	ER	абс.	%	
PR Позитивность Э %	0,042 [0,0; 0,216]	53	100	0,064 [0,0; 0,190]	21	100	0,939
PR Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,0]	39	73,6	0,0 [0,0; 0,0]	20	95,2	0,419
PR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,100]	53	100	0,0 [0,0; 0,0]	21	100	0,106
PR Общая позитивность %	0,0 [0,0; 0,157]	53	100	0,024 [0,0; 0,073]	21	100	0,826

*Примечание* – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, ER Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов эстрогенов

Как представлено в Таблице 3.58 при анализе экспрессии рецепторов прогестерона в основной группе и группе сравнения была выявлена экспрессия рецепторов прогестерона в 53 (100%) и 21 (100%) случаях в кератиноцитах эпидермиса, гиперэкспрессия рецепторов прогестерона в себоцитах сальных желез в 39 (73,6%) и 21 (100%), гиперэкспрессия рецепторов прогестерона в фибробластах дермы – у 53 (100%) и 21 (100%) соответственно. При этом статистически значимых различий в экспрессии рецепторов прогестерона в изученных компартментах и общей позитивности между исследуемыми группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.18).

Анализ корреляционной зависимости экспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы, общей позитивности при тяжелом течении акне (основная группа) у пациентов мужского и женского пола показал отсутствие статистически значимые различий ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.19).

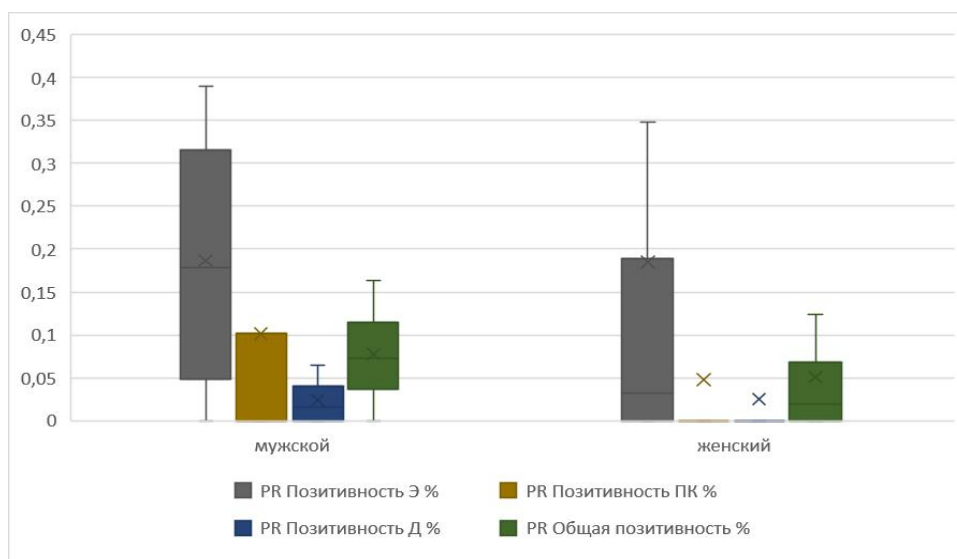


*Примечание* – PR – прогестерон, PR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса, PR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов прогестерона в себоцитах сальных желез, PR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов прогестерона в фибробластах дермы, PR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов прогестерона, \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Рисунок 3.19 – Экспрессия рецепторов прогестерона при тяжелом течении акне в зависимости от пола

Анализ экспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы, общей позитивности в группе сравнения у лиц мужского и женского пола показал отсутствие статистически

значимые различий ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.20) [116].



*Примечание* – PR – прогестерон, PR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса, PR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов прогестерона в себоцитах сальных желез, PR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов прогестерона в фибробластах дермы, PR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов прогестерона, \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Рисунок 3.20 – Экспрессия рецепторов прогестерона в группе сравнения в зависимости от пола

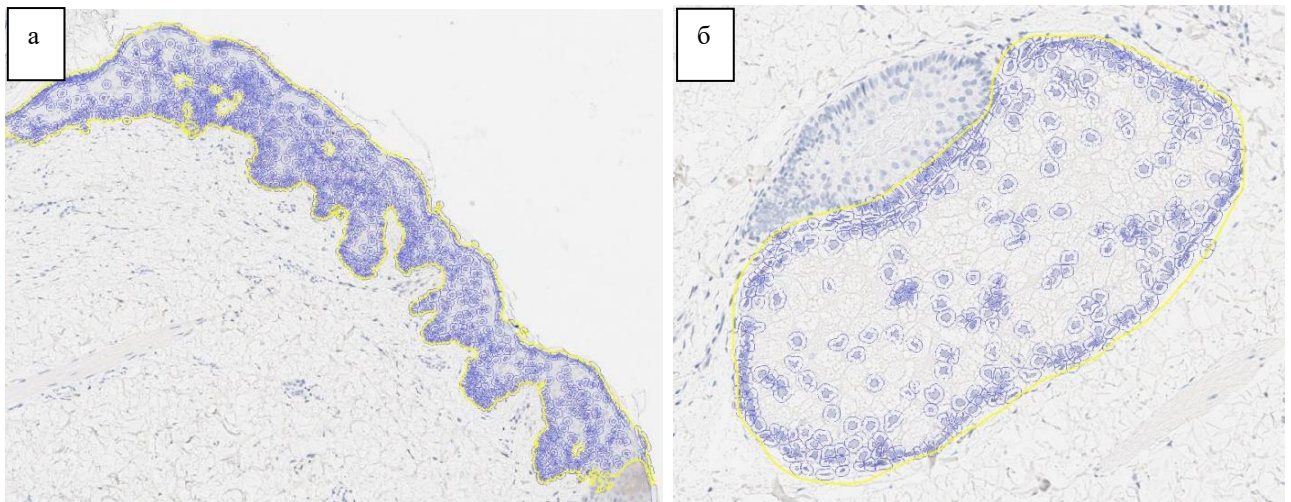
Анализ зависимости экспрессии рецепторов прогестерона в различных компартментах представлен в Таблице 3.59.

Таблица 3.59 – Анализ зависимости экспрессии рецепторов прогестерона в исследуемых компартментах

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
PR Позитивность Э %	0,042 [0,0; 0,216]	0,064 [0,0; 0,190]
PR Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
p	$p = 0,019$	$p = 0,050$
PR Позитивность Э %	0,042 [0,0; 0,216]	0,064 [0,0; 0,190]
PR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,100]	0,0 [0,0; 0,0]
p	$p = 0,222$	$p = 0,019$
PR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,100]	0,0 [0,0; 0,0]
PR Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
p	$p = 0,301$	$p = 0,463$

*Примечание* – PR – прогестерон, PR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса, PR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов прогестерона в себоцитах сальных желез, PR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов прогестерона в фибробластах дермы, PR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов прогестерона

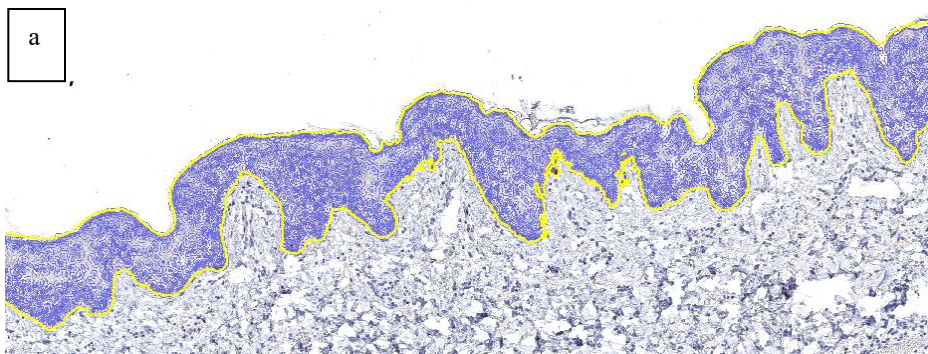
Как следует из данных Таблицы 3.59, при сравнительном анализе экспрессии рецепторов прогестерона в исследуемых компартментах были установлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в себоцитах сальных желез, как в основной (0,042 [0,0; 0,216] и 0,0 [0,0; 0,0], соответственно,  $p = 0,019$ ), так и в группе сравнения (0,064 [0,0; 0,190] и 0,0 [0,0; 0,0], соответственно,  $p = 0,050$ ). Статистически достоверные различия выявлены в экспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса (0,064 [0,0; 0,190]) относительно экспрессии в фибробластах дермы (0,0 [0,0; 0,0]) в группе сравнения ( $p = 0,019$ ) (Рисунки 3.21, 3.22).

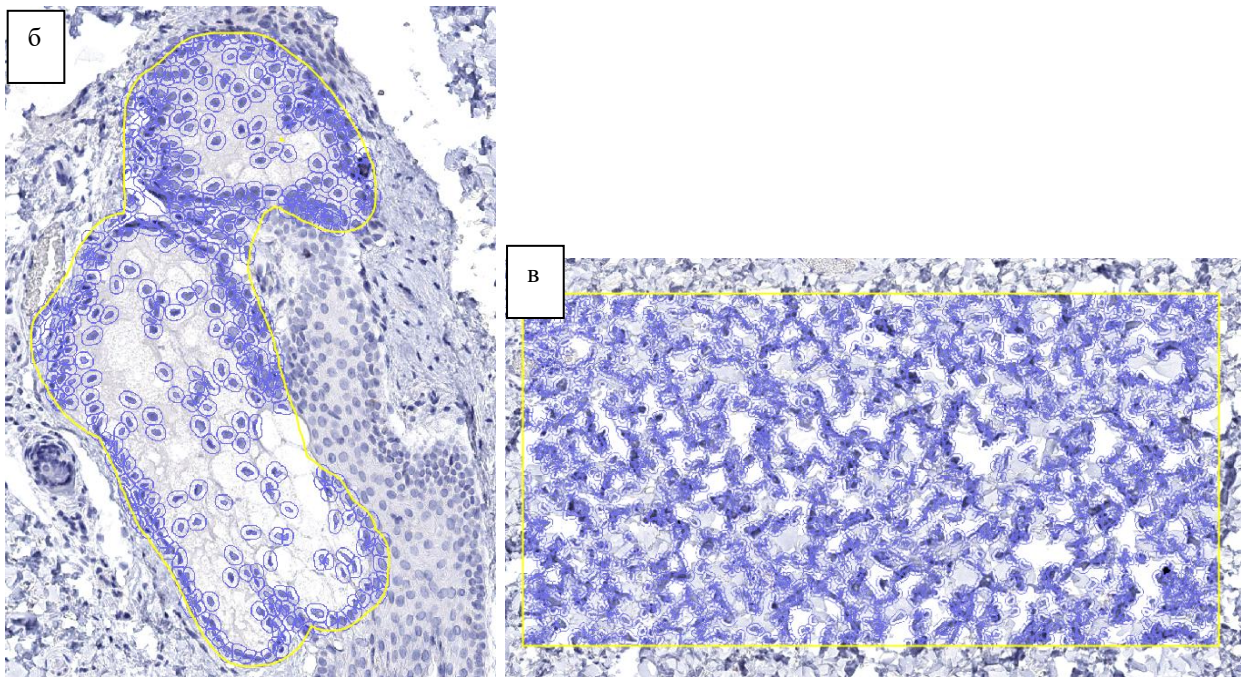


*Примечание* – а) Экспрессия Progesteron Receptor в эпителии, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 150$ .

б) Экспрессия Progesteron Receptor в сальных железах, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами),  $\times 350$

Рисунок 3.21 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы прогестерона (Пациент Р., 25 лет, акне тяжелая степень тяжести)





*Примечание* – а) Экспрессия Progesteron Receptor в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 150$ .

б) Экспрессия Progesteron Receptor в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 350$ .

в) Экспрессия Progesteron Receptor в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0%,  $\times 250$ .

Рисунок 3.22 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы прогестерона (женщина, 24 года)

Тогда как в остальных исследуемых компартментах, как в основной группе, так и в группе сравнения, статистически достоверных отличий по экспрессии рецепторов прогестерона выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

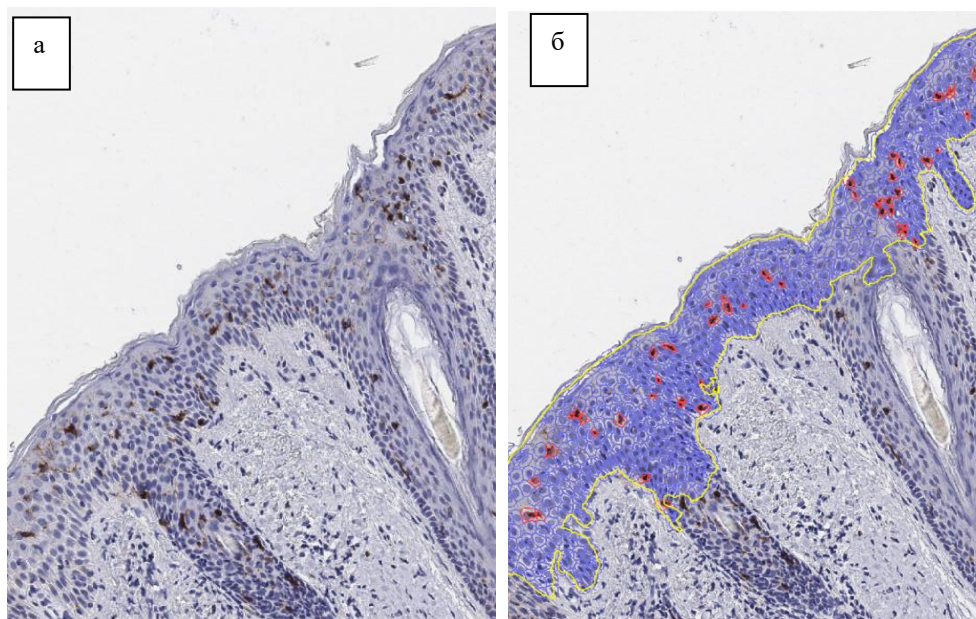
Таким образом, впервые установлено отсутствие статистически значимых различий экспрессии рецепторов прогестерона у лиц мужского и женского пола в изученных компартментах и общей позитивности между исследуемыми группами, а также в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в основной группе. Впервые выявлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в себоцитах сальных желез, как в основной, так и в группе сравнения ( $p = 0,019$  и  $p = 0,050$ ), Статистически достоверные различия выявлены в экспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах

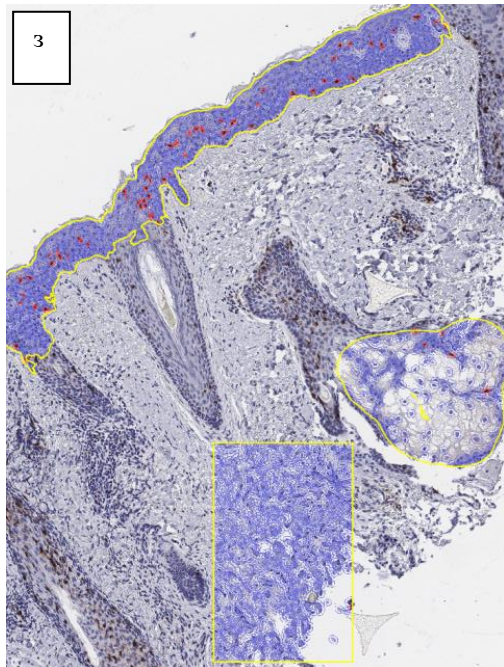
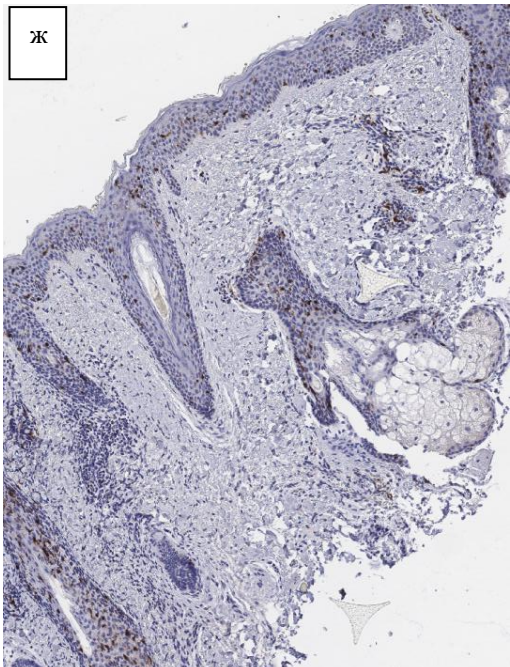
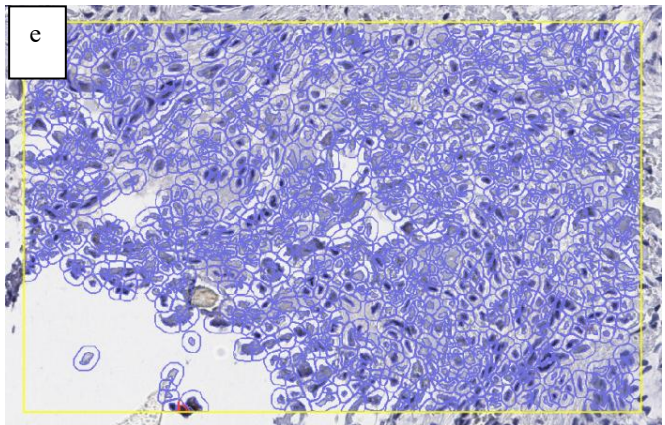
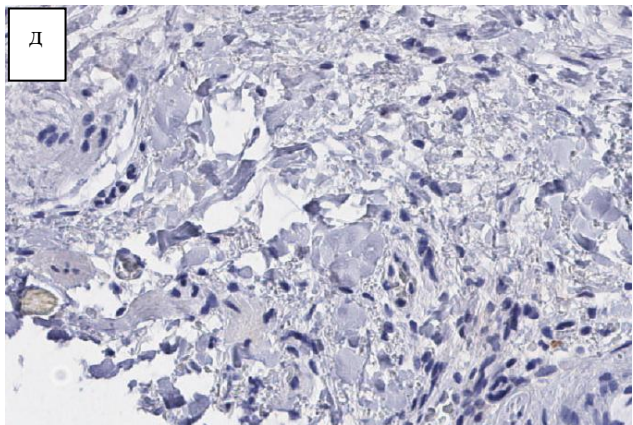
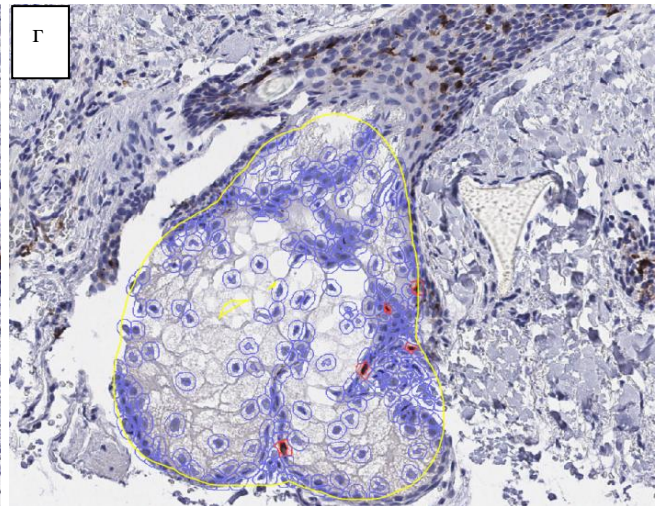
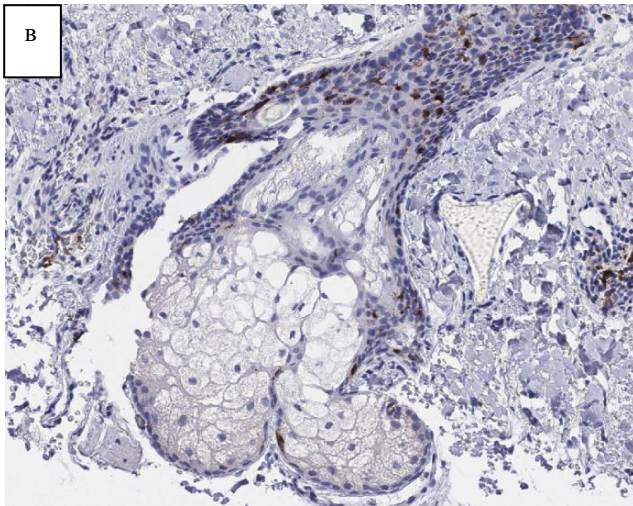
эпидермиса относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения ( $p = 0,019$ ). Тогда как в остальных исследуемых компартментах как в основной группе, так и в группе сравнения статистически достоверных отличий по экспрессии рецепторов прогестерона выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### **3.4.6. Иммуногистохимическое исследование мембранного рецептора клеток Лангерганса – лангерина**

Известно, что лангерин является трансмембранным белком II типа и относится к рецепторам лектинам С-типа. Лангерин представляет собой основной патоген-связывающий рецептор, способный регулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. Известно, что лангерин присутствует преимущественно в эпидермисе, в меньшем количестве – в дерме и подкожно-жировой клетчатке, что обуславливает высокую специфичность оценки экспрессии лангерина в коже при дерматозах, в частности акне [260, 304].

Экспрессия лангерина при иммуногистохимическом исследовании в основной группе в различных компартментах представлена на Рисунке 3.23 и в Таблице 3.60.





*Примечание – а) Экспрессия Langerin в КЛ эпидермиса, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 150$ .*

*б) Экспрессия Langerin в КЛ эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 5,4905%,  $\times 150$ .*

*в) Экспрессия Langerin КЛ вокруг сальных желез, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 350$ .*

г) Экспрессия Langerin КЛ вокруг сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки Позитивность 1,7065%, ×350.

д). Экспрессия Langerin в КЛ дермы, (положительная реакция в единичных клетках, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),×250.

е) Экспрессия Langerin в КЛ дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет –положительно окрашенные клетки). Позитивность 0,0908%, ×250.

ж) Экспрессия Langerin, общая позитивность, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), x100.

з) Экспрессия Langerin, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет –положительно окрашенные клетки). Позитивность 2,9348% ×100.

Рисунок 3.23 - Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на лангерин (Пациент Л., 21 год, акне тяжелая степень тяжести)

Таблица 3.60 – Экспрессия лангерина в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			P
	ER	абс.	%	ER	абс.	%	
Langerin Позитивность Э %	3,095 [2,221; 4,996]	53	100	3,917 [1,768; 6,056]	22	100	0,534
Langerin Позитивность ПК %	0,978 [0,358; 1,563]	33	62,3	0,442 [0,0; 3,256]	22	100	0,495
Langerin Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,063]	53	100	0,0 [0,0; 0,0209]	22	100	0,515
Langerin Общая позитивность %	1,604 [0,949; 2,634]	53	100	2,444 [0,757; 3,271]	22	100	0,309

*Примечание* – Langerin – лангерин, Langerin Позитивность Э % – экспрессия лангерина в КЛ эпидермиса, Langerin Позитивность ПК % – экспрессия лангерина в КЛ вокруг сальных желез, Langerin Позитивность Д % – экспрессия лангерина в КЛ дермы, Langerin Общая позитивность % – общая экспрессия лангерина

Как представлено в Таблице 3.60 при анализе экспрессии лангерина в основной группе и группе сравнения была выявлена экспрессия лангерина в КЛ эпидермиса в 53 (100%) случаях основной группе и 22 (100%) случаев группе сравнения, в КЛ вокруг сальных желез в 33 (63,3%) и 22 (100%) случаев соответственно и в КЛ дермы в 53 (100%) случаях основной группе и 22 (100%) случаев группе сравнения соответственно при отсутствии достоверны различий в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). При этом отмечалась тенденция к снижению экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса (3,095 [2,221; 4,996]) и общей позитивности (1,604 [0,949; 2,634]) в основной группе относительно группы сравнения (3,917 [1,768; 6,056] и 2,444 [0,757; 3,271], соответственно,  $p > 0,05$ ) и тенденция к повышению экспрессии лангерина в КЛ вокруг сальных желез (0,978 [0,358; 1,563]) и в КЛ дермы (0,0 [0,0; 0,063]) в основной группе относительно

группы сравнения (0,442 [0,0; 3,256] и 0,0 [0,0; 0,0209], соответственно,  $p > 0,05$ ).

Анализ корреляционной зависимости экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса, в КЛ вокруг сальных желез и в КЛ дермы в основной группе и группе сравнения у лиц мужского и женского пола показал отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Анализ зависимости экспрессии лангерина в различных компартментах приведены в Таблице 3.61.

Таблица 3.61 – Анализ зависимости экспрессии лангерина в исследуемых компартментах

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
Langerin Позитивность Э %	3.095 [2,221; 4,996]	3,917 [1,768; 6,056]
Langerin Позитивность ПК %	0,978 [0,358; 1,563]	0,442 [0,0; 3,256]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Langerin Позитивность Э %	3,095 [2,221; 4,996]	3,917 [1,768; 6,056]
Langerin Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,063]	0,0 [0,0; 0,021]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Langerin Позитивность ПК %	0,978 [0,358; 1,563]	0,442 [0,0; 3,256]
Langerin Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,063]	0,0 [0,0; 0,021]
p	$p < 0,001$	$p = 0,001$

*Примечание* – Langerin – лангерин, Langerin Позитивность Э % – экспрессия лангерина в КЛ эпидермиса, Langerin Позитивность ПК % – экспрессия лангерина в КЛ вокруг сальных желез, Langerin Позитивность Д % – экспрессия лангерина в КЛ дермы, Langerin Общая позитивность % – общая экспрессия лангерина

Как следует из данных Таблицы 3.61, при сравнительном анализе экспрессии лангерина в исследуемых компартментах была установлена статистически достоверная гиперэкспрессия лангерина в КЛ эпидермиса (3.095 [2,221; 4,996]) относительно экспрессии в КЛ дермы (0,0 [0,0; 0,063]), достоверно повышенная экспрессия лангерина в КЛ вокруг сальных желез (0,978 [0,358; 1,563]) относительно экспрессии в КЛ дермы (0,0 [0,0; 0,063]) и статистически достоверная гиперэкспрессия лангерина в КЛ эпидермиса (3,095 [2,221; 4,996]) относительно экспрессии в КЛ вокруг сальных желез (0,978 [0,358; 1,563]) у пациентов с акне (основная группа,  $p < 0,005$ ), В группе сравнения установлены

достоверные статистически значимые гиперэкспрессия лангерина в изученных компартментах (3,917 [1,768; 6,056] и 0,0 [0,0; 0,021]; 0,442 [0,0; 3,256] и 0,0 [0,0; 0,021]; 3,917 [1,768; 6,056] и 0,442 [0,0; 3,256], соответственно,  $p < 0,005$ ).

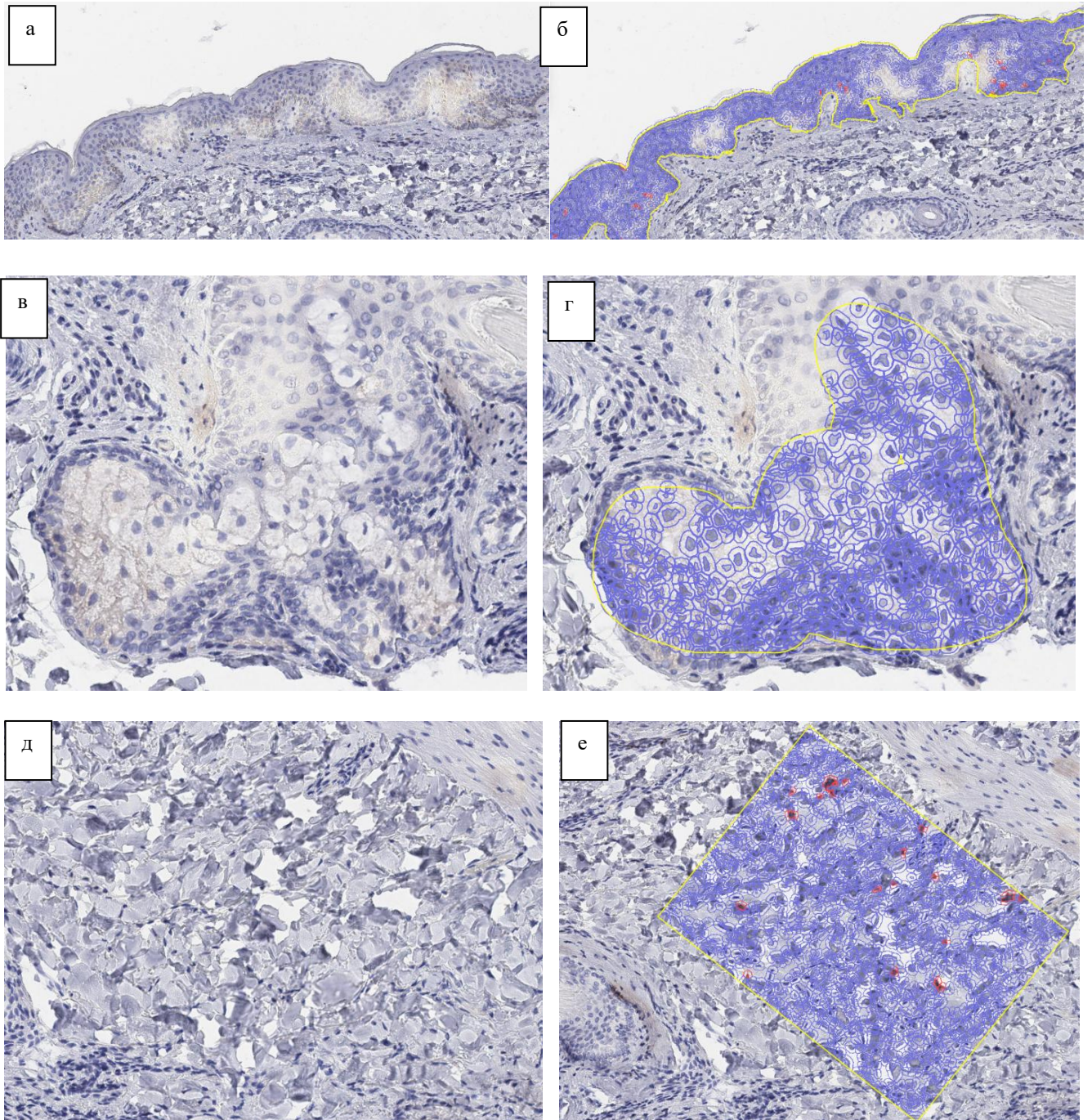
Таким образом, впервые выявлена тенденция к снижению экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса и общей позитивности и тенденция к повышению экспрессии лангерина в КЛ вокруг сальных желез и в КЛ дермы у пациентов с акне тяжелого течения ( $p > 0,05$ ). При этом в изученных компартментах (в КЛ эпидермиса, в КЛ вокруг сальных желез и в КЛ дермы) и общая позитивность экспрессии лангерина при тяжелом течении акне статистически значимо не отличалась у пациентов мужского и женского пола. При сравнительном анализе экспрессии лангерина в исследуемых компартментах впервые было установлено статистически достоверная гиперэкспрессия лангерина в КЛ эпидермиса относительно экспрессии в КЛ дермы и достоверно повышенная экспрессия лангерина в КЛ вокруг сальных желез относительно экспрессии в КЛ дермы у пациентов с акне и статистически достоверная гиперэкспрессия лангерина в КЛ эпидермиса относительно экспрессии в КЛ вокруг сальных желез в каждой из изученных групп ( $p < 0,005$ ).

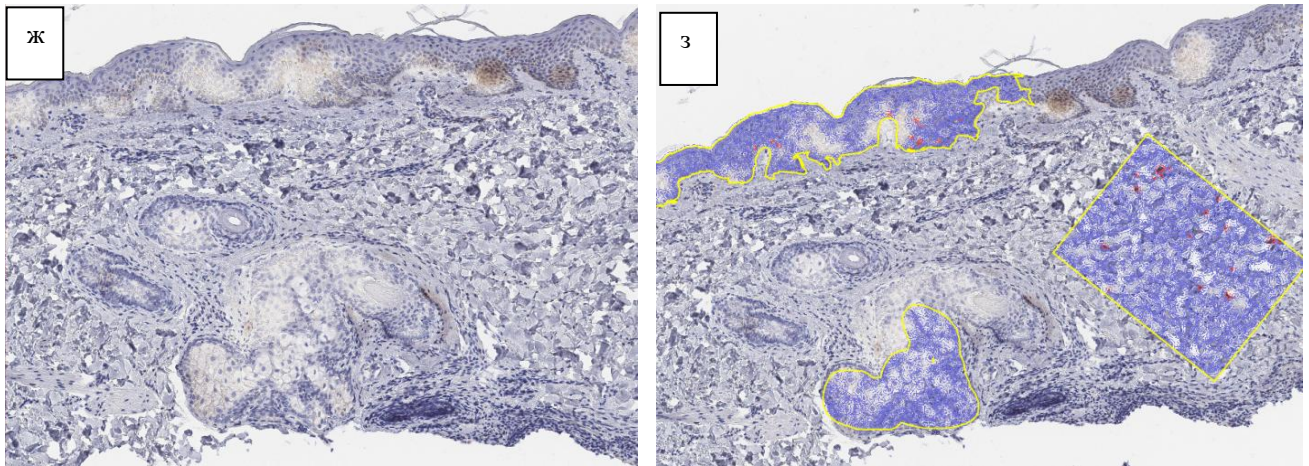
#### **3.4.7. Иммуногистохимическое исследование фактора транскрипции с-МҮС**

Показано, что основная функция с-МҮС заключается в регуляции транскрипции большого количества генов, включая гены, участвующие в пролиферации и дифференцировке клеток, апоптозе и регуляции метаболизма. Это обеспечивает ключевую функцию с-МҮС в контроле роста, дифференцировке и апоптозе клеток. Сверхэкспрессия с-МҮС повышает чувствительность клеток к апоптозу под действием различных стимулов. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было показано, что в норме с-МҮС регулирует как пролиферацию себоцитов, так и их дифференцировку. При этом одним из ключевых факторов, определяющих гиперплазию СЖ является именно с-МҮС. Также с-МҮС способствует транзиторной

активации меланоцитов, включая вступление в клеточный цикл, повреждение ДНК и миграцию клеток [107, 222, 240].

Экспрессия с-МУС при иммуногистохимическом исследовании в основной группе в различных компартментах представлена на Рисунке 3.24 и в Таблице 3.62.





Примечание – а) Экспрессия с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 150$ .

б) Экспрессия с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет- клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 1,7665 %,  $\times 150$ .

в) Экспрессия с-МҮС в себоцитах сальных желез, (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 350$ .

г) Экспрессия с-МҮС в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет- клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 0% ,  $\times 350$ .

д) Экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 250$ .

е) Экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 1,3351%,  $\times 250$ .

ж) Экспрессия с-МҮС, общая позитивность, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 100$ .

з) Экспрессия с-МҮС, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 1,2971%,  $\times 100$

Рисунок 3.24 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на с-МҮС (Пациент В., 24 года, акне тяжелой степени тяжести)

При иммуногистохимическом исследовании установлена экспрессия с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в 53 (100%) случаях основной группе и 22 (100%) случаев группы сравнения, в себоцитах сальных желез в 32 (60,4%) и 22 (100%) случаев соответственно. Достоверно повышенная экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы была выявлена в основной группе (0,237 [0,06; 0,51]) относительно группы сравнения (0,028 [0,001; 0,06],  $p < 0,001$ ) при отсутствии значимых различий по экспрессии с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, себоцитах сальных желез и общей позитивности ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.62).

Таблица 3.62 – Экспрессия с-МҮС в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			p
	с-МҮС	абс.	%	с-МҮС	абс.	%	
с-МҮС Позитивность Э %	0,097 [0,0; 0,26]	53	100	0,252 [0,06; 1,14]	22	100	0,069
с-МҮС Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,15]	32	60,4	0,257 [0,0; 4,02]	22	100	0,087
с-МҮС Позитивность Д %	0,237 [0,06; 0,51]	53	100	0,028 [0,001; 0,06]	22	100	0,001
с-МҮС Общая позитивность %	0,298 [0,12; 0,48]	53	100	0,583 [0,056; 2,00]	22	100	0,222

*Примечание* – с-МҮС Позитивность Э % – экспрессия с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, с-МҮС Позитивность ПК % – экспрессия с-МҮС в себоцитах сальных желез, с-МҮС Позитивность Д % – экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы, с-МҮС Общая позитивность % – общая экспрессия с-МҮС

Анализ корреляционной зависимости с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне (основная группа) у пациентов и в группе сравнения у лиц мужского и женского пола показал отсутствие статистически значимых различий экспрессии с-МҮС в изученных компартментах ( $p > 0,05$ )., Анализ зависимости экспрессии с-МҮС в различных компартментах приведен в Таблице 3.63.

Таблица 3.63 – Анализ зависимости экспрессии с-МҮС в исследуемых компартментах

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
с-МҮС Позитивность Э %	0,097 [0,0; 0,26]	0,252 [0,06; 1,14]
с-МҮС Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,15]	0,257 [0,0; 4,02]
p	p = 0,855	p = 0,167
с-МҮС Позитивность Э %	0,097 [0,0; 0,26]	0,252 [0,06; 1,14]
с-МҮС Позитивность Д %	0,237 [0,064; 0,51]	0,028 [0,001; 0,06]
p	p = 0,42	p = 0,002*
с-МҮС Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,15]	0,257 [0,0; 4,02]
с-МҮС Позитивность Д %	0,237 [0,064; 0,51]	0,028 [0,001; 0,06]
p	p = 0,441	p = 0,008*

*Примечание* – с-МҮС Позитивность Э % – экспрессия с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, с-МҮС Позитивность ПК % – экспрессия с-МҮС в себоцитах сальных желез, с-МҮС Позитивность Д % – экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы, с-МҮС Общая позитивность % – общая экспрессия с-МҮС; \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

При сравнительном анализе экспрессии с-МҮС в исследуемых

компартаментах было установлено статистически достоверные различия гиперэкспрессии с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса (0,252 [0,06; 1,14]) относительно фибробластов дермы (0,028 [0,001; 0,06],  $p = 0,002$ ) и в себоцитах сальных желез (0,257 [0,0; 4,02]) относительно фибробластов дермы в группе сравнения (0,028 [0,001; 0,06],  $p = 0,008$ ) при отсутствии статистически достоверных различий в основной группе (Таблица 3.63).

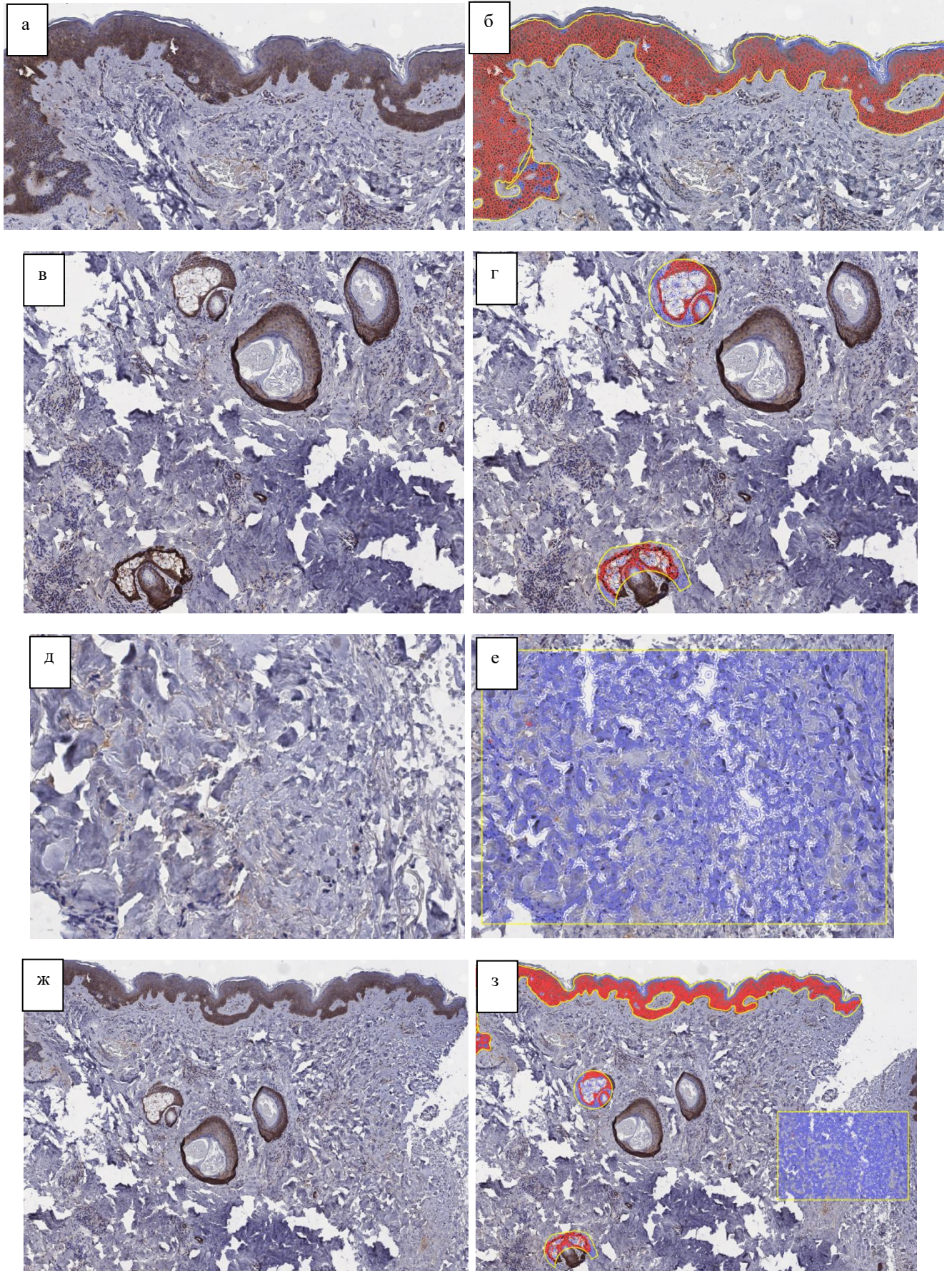
Таким образом, впервые установлена достоверно повышенная экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы в основной группе относительно группы сравнения ( $p < 0,001$ ) при отсутствии значимых различий по экспрессии с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, себоцитах сальных желез и общей позитивности ( $p > 0,05$ ). Экспрессия с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне у пациентов мужского и женского пола показала отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). При сравнительном анализе экспрессии с-МҮС в исследуемых компартаментах были установлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии с-МҮС в кератиноцитах эпидермиса относительно фибробластов дермы и в себоцитах сальных желез относительно фибробластов дермы в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) при отсутствии статистически достоверных различий в основной группе.

### **3.4.8. Иммуногистохимическое исследование EGFR**

Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) – трансмембранный гликопротеин, обладающий тирозинкиназной активностью. EGFR (или HER1) относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста. Установлено, что эпидермальный фактор роста (EGF) может оказывать прямое влияние на себоциты, которые экспрессируют его рецептор (EGFR) [315].

Экспрессия EGFR при иммуногистохимическом исследовании у пациентов с акне тяжелого течения (основная группа) в различных компартаментах представлен на

Рисунке 3.25 и в Таблице 3.64.



*Примечание* – а) Экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 200$ .

- б) Экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 89,7055%, ×200.
- в) Экспрессия EGFR в себоцитах сальных желез, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), ×250.
- г) Экспрессия EGFR в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 59,6226%, ×250.
- д) Экспрессия EGFR в фибробластах дермы, (положительная реакция в единичных клетках, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), ×250.
- е) Экспрессия EGFR в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 0,0972%, ×250.
- ж) Экспрессия EGFR, общая позитивность, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), ×100.
- з) Экспрессия EGFR, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 0,0972%, ×100.

Рисунок 3.25– Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на EGFR  
(Пациентка С., 19 лет, акне тяжелая степень тяжести)

Таблица 3.64 – Экспрессия EGFR в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			P
	EGFR	абс.	%	EGFR	абс.	%	
EGFR Позитивность Э %	81,057 [70,157; 89,860]	53	100	64,986 [42,884; 79,899]	22	100	0,011
EGFR Позитивность ПК %	59,622 [41,615; 64,910]	33	63,3	49,347 [37,017; 63,216]	22	100	0,386
EGFR Позитивность Д %	0,036 [0,0; 0,183]	53	100	0,026 [0,0; 0,154]	22	100	0,618
EGFR Общая позитивность %	38,656 [27,570; 46,110]	53	100	32,478 [19,075; 43,862]	22	100	0,138

*Примечание* – EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, EGFR Позитивность Э % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в кератиноцитах эпидермиса, EGFR Позитивность ПК % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в себоцитах сальных желез, EGFR Позитивность Д % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в фибробластах дермы, EGFR Общая позитивность % – общая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста

Как представлено в Таблице 3.64 при иммуногистохимическом исследовании анализ экспрессии EGFR выявил экспрессию в кератиноцитах эпидермиса в 53 (100%) случаях основной группе и 22 (100%) случаев группы сравнения, в себоцитах сальных желез в 33 (63,3%) и 22 (100%) случаев соответственно и в фибробластах дермы 53 (100%) случаях основной группе и 22 (100%) в основной группе. Анализ экспрессии EGFR показал достоверное повышение экспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса в основной группе (81,057 [70,157; 89,860]) относительно группы сравнения (64,986 [42,884; 79,899])

( $p < 0,05$ ). При этом отмечалась тенденция к повышению экспрессии EGFR в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и общей позитивности у пациентов с акне тяжелого течения ( $p > 0,05$ ).

Анализ корреляционной зависимости экспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в основной группе и группе сравнения у лиц мужского и женского пола показал отсутствие статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Анализ зависимости экспрессии EGFR в различных компартментах приведен в Таблице 3.65.

Таблица 3.65 – Анализ зависимости экспрессии EGFR в исследуемых компартментах

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
EGFR Позитивность Э %	81,057 [70,157; 89,860]	64,986 [42,884; 79,899]
EGFR Позитивность ПК %	59,622 [41,615; 64,910]	49,347 [37,017; 63,216]
p	$p < 0,001$	$p = 0,004$
EGFR Позитивность Э %	81,057 [70,157; 89,860]	64,986 [42,884; 79,899]
EGFR Позитивность Д %	0,036 [0,0; 0,183]	0,026 [0,0; 0,154]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$
EGFR Позитивность ПК %	59,622 [41,615; 64,910]	49,347 [37,0175; 63,216]
EGFR Позитивность Д %	0,036 [0,0; 0,183]	0,026 [0,0; 0,154]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*Примечание* – EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, EGFR Позитивность Э % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в кератиноцитах эпидермиса, EGFR Позитивность ПК % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в себоцитах сальных желез, EGFR Позитивность Д % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в фибробластах дермы, EGFR Общая позитивность % – общая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста

Как следует из данных Таблицы 3.65, при сравнительном анализе экспрессии EGFR в исследуемых компартментах в основной группе было установлено статистически достоверные различия гиперэкспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса (81,057 ([70,157; 89,860]) относительно экспрессии EGFR в себоцитах сальных желез (59,622 [41,615; 64,910],  $p < 0,001$ ), гиперэкспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса (81,057 [70,157; 89,860]) относительно экспрессии в фибробластах дермы (0,036 [0,0; 0,183],  $p < 0,001$ ) и гиперэкспрессии EGFR в

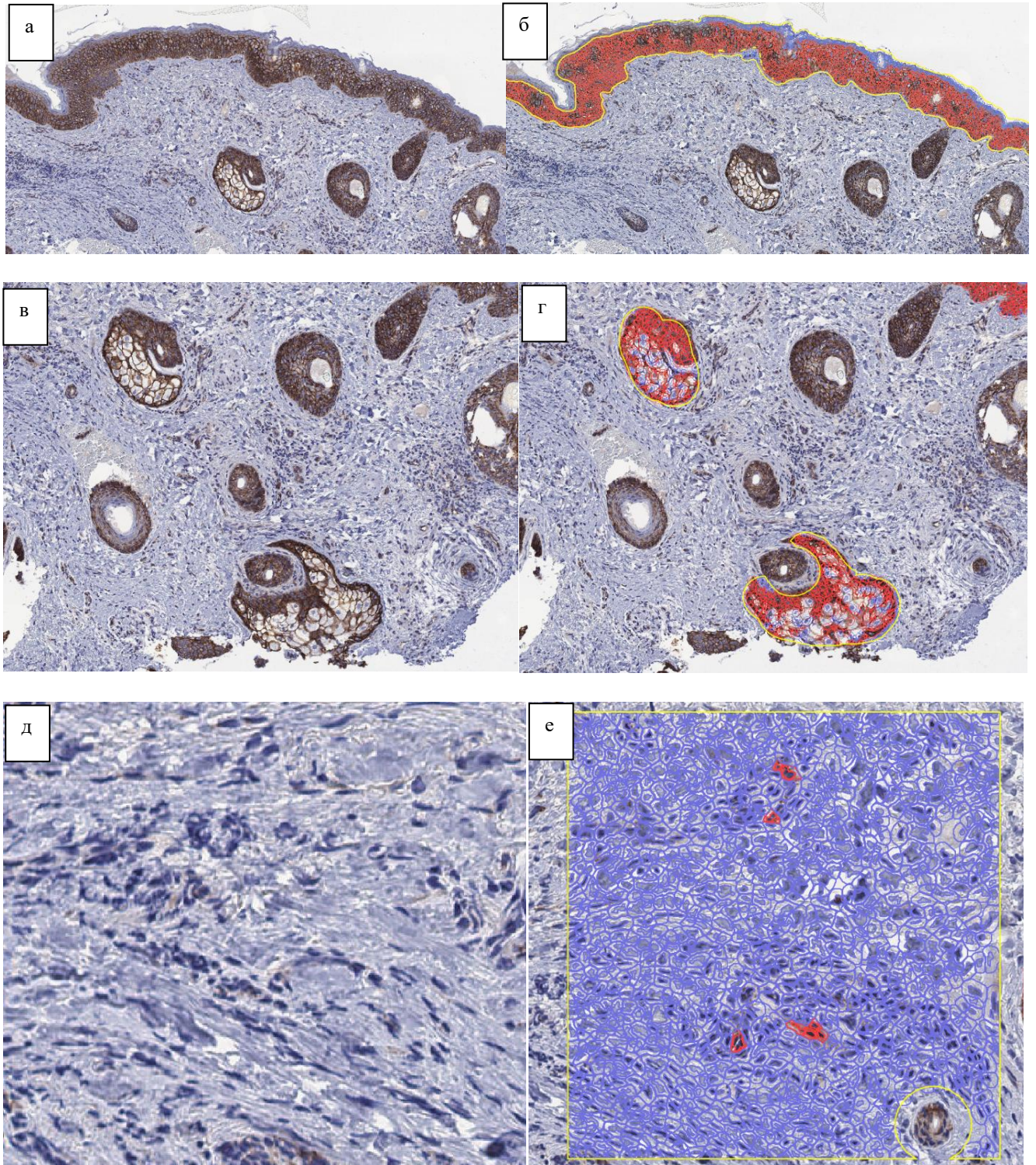
себоцитах сальных желез (59,622 [41,615; 64,910]) относительно экспрессии в фибробластах дермы (0,036 [0,0; 0,183],  $p < 0,001$ ). В группе сравнения выявлено достоверное значимая гиперэкспрессия EGFR в изученных компартментах (64,986 [42,884; 79,899] и 49,347 [37,017; 63,216],  $p = 0,004$ ; 64,986 [42,884; 79,899] и 0,026 [0,0; 0,154],  $p < 0,001$ ; соответственно).

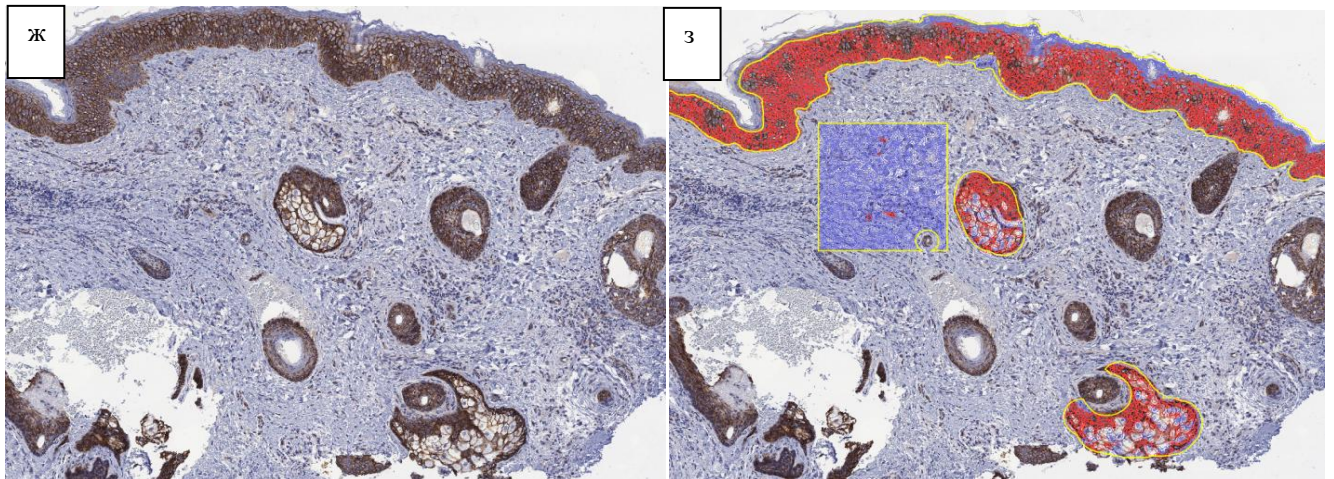
Таким образом, впервые выявлено достоверное повышение экспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса у пациентов с акне тяжелого течения ( $p < 0,05$ ). При этом отмечалась тенденция к повышению экспрессии EGFR в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и общей позитивности у пациентов с акне тяжелого течения ( $p > 0,05$ ). Впервые при сравнительном анализе экспрессии EGFR в исследуемых компартментах были установлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в себоцитах сальных желез, гиперэкспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в фибробластах дермы и гиперэкспрессии EGFR в себоцитах сальных желез относительно экспрессии в фибробластах дермы в изученных группах ( $p < 0,005$ ). При этом в изученных компартментах (в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы) экспрессия EGFR статистически значимо у лиц мужского и женского пола.

### **3.4.9. Иммуногистохимическое исследование бета-катенина**

Бета-катенина представляет собой белок двойной функции, участвующий в регуляции и координации межклеточной адгезии и транскрипции генов. На клеточной мембране бета-катенин связывается с комплексом, регулирующим E-кадгерин-опосредованную адгезию эпителиальных клеток. В ядре бета-катенин связывается с членами семейства белков Т-клеточного фактора (T-cell factor, TCF) / лейкоцит энхансерного фактора (leukocyte enhancer factor, LEF) для формирования гетеродимерного транскрипционного комплекса, который после сигналов WNT активирует экспрессию генов [87, 319]. Экспрессия бета-катенина

при иммуногистохимическом исследовании в основной группе в различных компартментах представлен на Рисунке 3.26 и в Таблице 3.66.





Примечание – а) Экспрессия beta-Catenin в эпидермисе, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 150$ .

б) Экспрессия beta-Catenin в эпидермисе, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 86,8901%,  $\times 150$ .

в) Экспрессия beta-Catenin в сальных железах, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 350$ .

г) Экспрессия beta-Catenin в сальных железах, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 79,2929%,  $\times 350$ .

д) Экспрессия beta-Catenin в дерме, (положительная реакция в единичных клетках, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 250$ .

е) Экспрессия beta-Catenin в дерме, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 0,7313%,  $\times 250$ .

ж) Экспрессия beta-Catenin, общая позитивность, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 100$ .

з) Экспрессия beta-Catenin, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 62,4722%,  $\times 100$

Рисунок 3.26 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на бета-катенин (Пациент К., 18 лет, акне тяжелая степень тяжести)

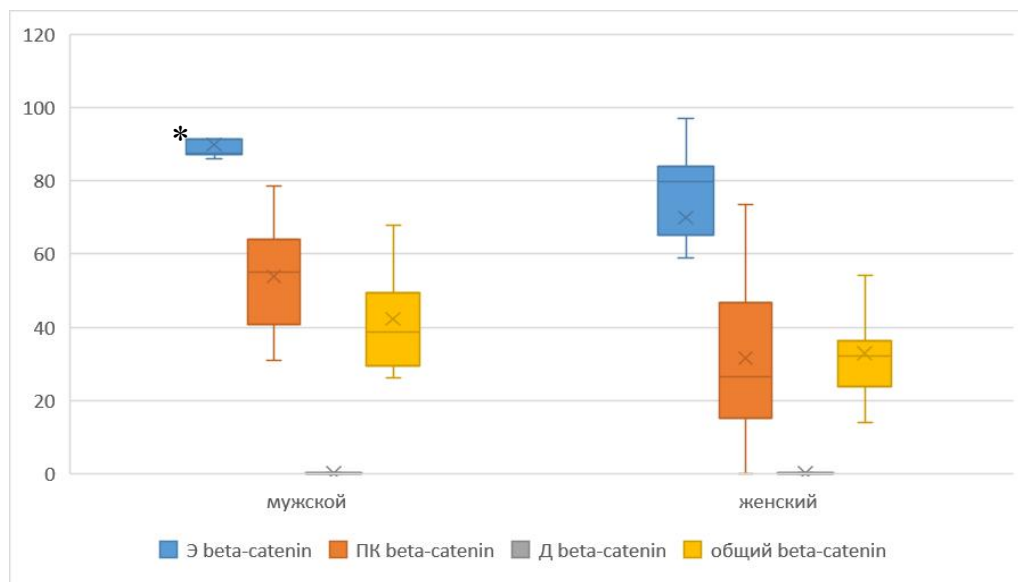
Таблица 3.66 – Экспрессия бета-катенина в исследуемых группах

Компартмент	Основная группа			Группа сравнения			p
	бета-катенин	абс.	%	бета-катенин	абс.	%	
beta-Catenin Позитивность Э %	87,5 [78,854; 93,561]	53	100	82,070 [67,435; 87,400]	21	95,5	0,070
beta-Catenin Позитивность ПК %	52,418 [32,854; 64,526]	33	63,3	36,542 [20,270; 53,191]	22	100	0,045
beta-Catenin Позитивность Д %	0,184 [0,0; 0,57]	53	100	0,0299 [0,0; 0,109]	22	100	0,007
beta-Catenin Общая позитивность %	39,783 [34,238; 50,915]	53	100	33,400 [26,350; 38,576]	22	100	0,018

Примечание – beta-Catenin – бета-катенин, beta-Catenin Позитивность Э % – экспрессия beta-Catenin в кератиноцитах эпидермиса, beta-Catenin Позитивность ПК % – экспрессия beta-Catenin в себоцитах сальных желез, beta-Catenin Позитивность Д % – экспрессия beta-Catenin в фибробластах дермы, beta-Catenin Общая позитивность % – общая экспрессия beta-Catenin

Как представлено в Таблице 3.66 при иммуногистохимическом исследовании анализ экспрессии бета-катенина выявил экспрессию бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса в 53 (100%) случаях основной группе и 21 (95,5%) случаев группы сравнения, в себоцитах сальных желез в 33 (63,3%) и 22 (100%) случаев соответственно и в фибробластах дермы в 53 (100%) и 22 (100%) случаев соответственно. При анализе была выявлена достоверно повышенная экспрессия бета-катенина в себоцитах сальных желез в основной группе (52,418 [32,854; 64,526]) относительно группы сравнения (36,542 [20,270; 53,191]) ( $p < 0,05$ ), в фибробластах дермы (0,184 [0,0; 0,57] и 0,0299 [0,0; 0,1095]) соответственно ( $p < 0,05$ ) и достоверно повышенная общая позитивность по бета-катенину в основной группе (39,783 [34,238; 50,915]) относительно группы сравнения (33,400 [26,350; 38,576]) ( $p < 0,05$ ). При этом выявлена тенденция к повышению экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса у пациентов с акне тяжелого течения (основная группа).

Анализ корреляционной зависимости экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне (основная группа) у пациентов мужского и женского пола показал, что эти показатели статистически значимо не отличались у пациентов мужского и женского пола ( $p > 0,05$ ). Анализ корреляционной зависимости экспрессии бета-катенина в изученных компартментах в группе сравнения в зависимости от пола показал достоверно повышенную экспрессию бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса у лиц мужского пола (87,619 [87,400; 91,342]) относительно лиц женского пола (80,552 [66,797; 84,766]) ( $p < 0,05$ ). Тогда как в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы экспрессия бета-катенина не зависела от пола в группе сравнения ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 3.27).



*Примечание.* beta-Catenin – бета-катенин, beta-Catenin Позитивность Э % – экспрессия beta-Catenin в кератиноцитах эпидермиса, beta-Catenin Позитивность ПК % – экспрессия beta-Catenin в себоцитах сальных желез, beta-Catenin Позитивность Д % – экспрессия beta-Catenin в фибробластах дермы, beta-Catenin Общая позитивность % – общая экспрессия beta-Catenin \* – статистически значимые различия,  $p < 0,05$

Рисунок 3.27 – Экспрессия бета-катенина в группе сравнения в зависимости от пола

Анализ зависимости экспрессии бета-катенина в различных компартментах приведены в Таблице 3.67.

Таблица 3.67 – Анализ зависимости экспрессии бета-катенина в исследуемых компартментах

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
beta-Catenin Позитивность Э %	87,5 [78,854; 93,561]	82,070 [67,435; 87,400]
beta-Catenin Позитивность ПК %	52,418 [32,854; 64,526]	36,542 [20,270; 53,191]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$
beta-Catenin Позитивность Э %	87,5 [78,854; 93,561]	82,0707 [67,4353; 87,4006]
beta-Catenin Позитивность Д %	0,184 [0,0; 0,57]	0,0299 [0,0; 0,109]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$
β-катенин Позитивность ПК %	52,418 [32,854; 64,526]	36,542 [20,270; 53,191]
β-катенин Позитивность Д %	0,184 [0,0; 0,57]	0,0299 [0,0; 0,109]
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*Примечание* – beta-Catenin – бета-катенин, beta-Catenin Позитивность Э % – экспрессия beta-Catenin в кератиноцитах эпидермиса, beta-Catenin Позитивность ПК % – экспрессия beta-Catenin в себоцитах сальных желез, beta-Catenin Позитивность Д % – экспрессия beta-Catenin в фибробластах дермы, beta-Catenin; Общая позитивность % – общая экспрессия beta-Catenin

Как видно из данных Таблице 3.67, при сравнительном анализе экспрессии бета-катенина в исследуемых компартментах в основной группе было установлено статистически достоверная гиперэкспрессия бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса (87,5 [78,854; 93,561]) относительно экспрессии в фибробластах дермы (0,184 [0,0; 0,57],  $p < 0,001$ ), гиперэкспрессия бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса (87,5 [78,854; 93,561]) относительно экспрессии в себоцитах сальных желез (52,418 [32,854; 64,526],  $p < 0,001$ ) и достоверно повышенная экспрессия бета-катенина в себоцитах сальных желез (52,418 [32,854; 64,526]) относительно экспрессии бета-катенина в фибробластах дермы (0,184 [0,0; 0,57],  $p < 0,001$ ). В группе сравнения отмечена достоверная гиперэкспрессия в изученных компартментах (82,0707 [67,4353; 87,4006] и 0,0299 [0,0; 0,109],  $p < 0,001$ ; 82,0707 [67,4353; 87,4006] и 36,542 [20,270; 53,191],  $p < 0,001$ ; 36,542 [20,270; 53,191] и 0,0299 [0,0; 0,109],  $p < 0,001$ ) соответственно.

Таким образом, впервые выявлена достоверно повышенная экспрессия бета-катенина в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и повышенная общая позитивность по бета-катенину у пациентов с акне тяжелого течения. При этом выявлена тенденция к повышению экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса у пациентов с акне тяжелого течения. В изученных компартментах экспрессия бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне статистически значимо не отличались у пациентов мужского и женского пола. Тогда как в группе сравнения установлена достоверно повышенная экспрессия бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса у лиц мужского пола относительно лиц женского пола.

### **3.5. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ**

#### **3.5.1. Молекулярно-генетические факторы эффективности терапевтического ответа у пациентов с акне тяжелого течения**

##### **3.5.1.1. Молекулярно-генетические прогностические маркеры терапевтического ответа на препараты системного изотретиноина**

К настоящему времени известно, что терапевтический эффект СИ при акне обеспечивается нормализацией десквамации, уменьшением секреции себума, ингибированием роста *C. acnes* и противовоспалительным действием, что предполагает регресс клинических симптомов акне и ремиссию дерматоза. Однако имеются сведения, что после курса СИ в ряде случаев отмечается рецидив заболевания у 20–69% пациентов. Анализ литературных данных и собственные исследования показали, что причинами рецидива акне после курса СИ являются отсутствие набора кумулятивной дозы, тяжелое течение заболевания, мужской пол, молодой возраст, отягощённый наследственный анамнез по акне. Также сообщается о возможной невосприимчивости пациентов к СИ, что создает трудности при выборе терапевтической тактики у данной группы пациентов. В настоящее время механизм терапевтического действия СИ обусловлен противовоспалительным эффектом за счет взаимодействия с TLR2 и ядерными рецепторами ретиноевой кислоты, что регулирует транскрипционную активность ДНК в клетках [50, 117, 144, 169, 343, 352].

При этом публикации о механизме генетической регуляции данного процесса

в доступной литературе нами не обнаружены. Это определило целесообразность поиска молекулярно-генетических маркеров и фармакогенетической эффективности СИ. Учитывая роль рецепторов ретиноевой кислоты в метаболизме СИ, нами проанализированы гены, регулирующие ответ на ретиноевую кислоту и ее метаболиты.

В данной работе установлены ассоциации 19 SNPs в 6 генах-кандидатах *NSDI*, *PTCH1*, *PDGFRB*, *SP110*, *ABCA1*, *RET*, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные (<http://www.genecards.org/>, <http://biogps.org/>) [177, 197], из которых 6 SNPs (2 SNPs гена *NSDI* (rs1363405 ОШ = 5,28; 95%-й ДИ = 1,511–18,484; p = 0,009; rs28932178 ОШ = 4,11; 95%-й ДИ = 1,165–14,502; p = 0,027) в экзонах, 1 SNP rs574688 *PTCH1* (ОШ = 2,85; 95%-й ДИ = 1,018–8,023; p = 0,045) в интроне, 1 SNP (.) *PDGFRB* (ОШ = 5,03; 95%-й ДИ = 1,938–13,028; p = 0,0009) в регионе upstream, 1 SNP rs2777801 *ABCA1* (ОШ = 2,54; 95%-й ДИ = 1,026–6,283; p = 0,044) в интроне, 1 SNPs –(.) *RET* (ОШ = 2,33; 95%-й ДИ = 1,067–5,098; p = 0,033) в интроне достоверно ассоциированы с повышенным риском акне. При этом 1 SNP rs7601176 *SP110* (ОШ = 0,41; 95%-й ДИ = 0,179–0,970; p = 0,042) в интроне оказывает протективное действие на акне тяжелого течения [6].

Для оценки взаимодействия 6 генов-кандидатов *NSDI*, *PTCH1*, *PDGFRB*, *SP110*, *ABCA1*, *RET*, ассоциированных с повышенным риском акне тяжелого течения и 20 наиболее значимо взаимодействующих с ними генов изучена генетическая сеть взаимодействия с помощью биоинформатического программного обеспечения GeneMANIA (<http://genemania.org>) [180]. Сведения о гене *NSDI* в данной программе не представлены. При анализе генетических сетей 5 генов-кандидатов было установлено, что их взаимодействия обеспечиваются посредством физического взаимодействия (77,64%), ко-экспрессии (8,01%), предикторных (5,37%) и генетических (2,87%) взаимодействий, ко-локализации (3,63%), общими биологическими путями (1,88%) и общими белковыми доменами (0,60%). При оценке межгенных взаимодействий наиболее значимые выявлены между генами *PTEN* и *PDGFRB* (показатель веса (weight) ко-локализации равен 0,66), *SMO* и *PTCH1* (общие биологические пути - 0,5). Наиболее значимые

физические взаимодействия установлены между генами *SMO* и *PTCH1* (weight – 1), *PDGFD* и *PDGFRB* (weight – 0,66), *GFRA1* и *RET* (weight – 0,7), *APOA1* и *ABCA1* (weight – 0,79), *SHH* и *PTCH1* (weight – 0,77). Общими биологическими путями объединены гены *PDGFB* и *PDGFRB* (weight – 0,71), *CCNB1* и *PTCH1* (weight – 0,59), предикторными взаимодействиями гены *PDGFB* и *PDGFRB* (weight – 0,58), *NR1H2* и *ABCA1* (weight – 0,92), *GFRA1* и *RET* (weight – 0,69), *SHH* и *PTCH1* (weight – 0,79) (Рисунок 3.28).

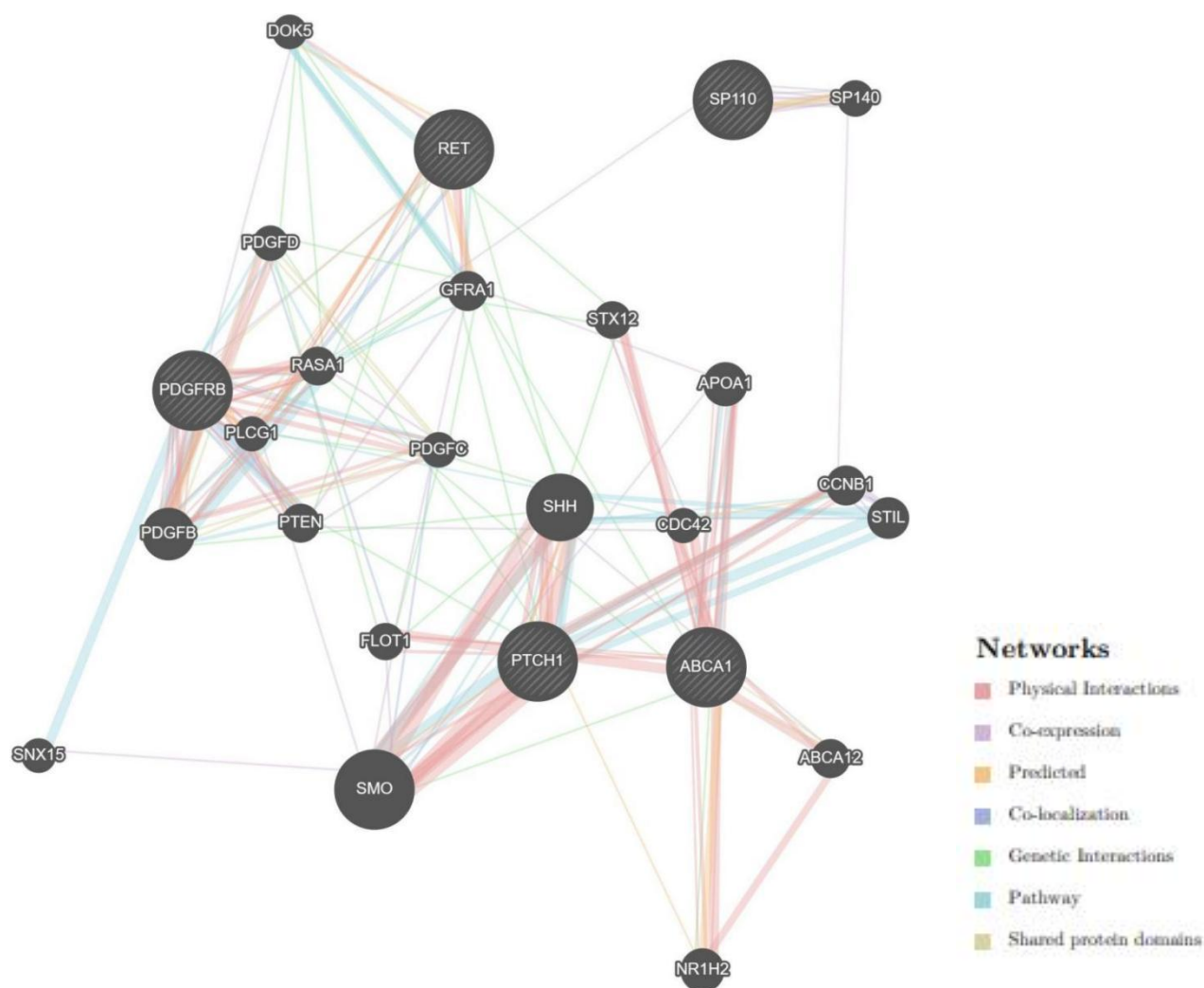


Рисунок 3.28 – Взаимодействие генов-кандидатов, ассоциированных с акне тяжелого течения, в сетях, полученных с помощью онлайн программы GeneMANIA (<http://genemania.org>) (штриховкой указаны гены, ассоциированные с развитием акне по данным нашего исследования)

Как следует из данных Рисунка 3.28, реализация эффекта 6 генов-кандидатов, ассоциированных с акне обеспечивается посредством общих

биологических путей (4 патогенетических пути: ко-локализация, общие биологические пути, физические взаимодействия, предикторными взаимодействия).

Нами проанализированы гены репарации ДНК и транскрипционных факторов, достоверно значимо ассоциированных с риском развития акне тяжелого течения ( $ОШ > 3$ ,  $p < 0,05$ ). При этом было установлено, что 3 SNPs гена репарации ДНК *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) в экзонах достоверно повышают риск развития акне в 2,93, 3,70 и 3,56 раза соответственно. Ген факторов транскрипции *-(.) STAT3* в интронах достоверно повышает риск развития акне в 3,01 раза. Анализ распределения частот генотипов исследованных вариантов генов *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) и *-(.) STAT3* в основной группе и группе сравнения представлен в Таблице 3.68.

Таблица 3.68 – Распределение частот генотипов генов *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) и *-(.) STAT3* в исследуемых группах

Ген, полиморфный локус (SNP), генотип	Основная группа, n	Группа сравнения, n	p
rs13181 <i>ERCC2</i>			
GG	2 (4%)	1 (5%)	0,322
TG	4 (8%)	2 (10%)	0,322
TT	44 (88%)	16 (80%)	0,322
rs1052555 <i>ERCC2</i>			
AA	2 (4%)	1 (5%)	0,5
GA	4 (8%)	1 (5%)	0,5
GG	44 (88%)	18 (90%)	0,5
rs1799787 <i>ERCC2</i>			
AA	2 (4%)	1 (5%)	0,5
GA	4 (8%)	1 (5%)	0,5
GG	44 (88%)	18 (90%)	0,5
<i>-(.) STAT3</i>			
AA	8 (16%)	7 (40%)	< 0,001
AC	42 (84%)	13 (65%)	< 0,001

Как следует из данных Таблицы 3.68, частота генотипов исследованных вариантов гена *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) была сопоставима в основной группе и группе сравнения и не достигала статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). Анализ распределения генотипов гена *STAT3* показал, что в основной группе достоверно чаще встречался генотип AC *STAT3* - у 42 (84%) относительно группы сравнения – у 13 (65%) ( $p < 0,05$ ). Тогда как в группе сравнения достоверно преобладал генотип AA *STAT3* относительно пациентов акне тяжелого течения – 7 (40%) и 8 (16%) соответственно ( $p < 0,05$ )

Для определения значения генетической регуляции липидного обмена у пациентов с акне тяжелого течения и роли его нарушения в метаболизме СИ и, как следствие, клинической эффективности нами проанализирована роль генотипов гена rs1050239 *SMPD1*, имеющего по нашим данным предикторное значение в развитии акне тяжелого течения. Анализ распределения частот генотипов исследованного варианта гена rs1050239 *SMPD1* в исследуемых группах представлен в Таблице 3.69.

Таблица 3.69 – Распределение частот генотипов гена rs1050239 *SMPD1* в исследуемых группах

Ген, полиморфный локус (SNP), генотип	Основная группа, n	Группа сравнения, n	p
rs1050239 <i>SMPD1</i>			
AA	1 (2%)	0 (0%)	< 0,001
GA	39 (78%)	1 (5%)	< 0,001
GG	10 (20%)	19 (95%)	< 0,001

Как представлено в Таблице 3.69, анализ распределения генотипов гена rs1050239 *SMPD1* показал, что в основной группе достоверно чаще встречался генотип GA rs1050239 *SMPD1* – у 39 (78%) относительно группы сравнения – у 1 (5%) ( $p < 0,001$ ). Тогда как в группе сравнения достоверно преобладал генотип GG rs1050239 *SMPD1* относительно основной группа – 19 (95%) и 10 (20%) соответственно ( $p < 0,001$ ) [6].

Таким образом, в результате проведенных нами исследований впервые установлено, что гены, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее

производные: rs1363405 *NSDI* в экзонах, rs28932178 *NSDI* в экзонах, rs574688 *PTCH1* в интроне, -(.) *PDGFRB* в регионе upstream, rs2777801 *ABCA1* в интроне, -(.) *RET* в интроне достоверно повышают риск развития акне в 5,28; 4,11; 2,85; 5,03; 2,54 и 2,33 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Полученные нами данные показали, что реализация эффекта 6 генов-кандидатов, ассоциированных с акне обеспечивается посредством общих биологических путей (4 патогенетических пути: ко-локализация, общие биологические пути, физические взаимодействия, предикторными взаимодействия). Впервые установлено, что частота генотипов исследованных вариантов гена *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) была сопоставима в основной группе и группе сравнения. При этом анализ распределения генотипов генов *STAT3* -(.) и rs1050239 *SMPD1* показал, что у пациентов с акне тяжелого течения достоверно чаще встречались генотипы AC -(.) *STAT3* и GA rs1050239 *SMPD1*.

### **3.5.1.2. Молекулярно-генетические прогностические маркеры терапевтического ответа на препараты комбинированных оральных контрацептивов**

В данной работе изучены 7 генов (*TBXA2R*, *NSDI*, *STAT3*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *ITGA2*, *SMARCA4*), регулирующие работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол (<http://www.genecards.org/>, <http://biogps.org/>) [177, 197] и проведен детализированный анализ их влияния на патогенетические механизмы терапевтического ответа на препараты КОК. Показано, что 4 SNPs в 3 генах-кандидатах -(.) *TBXA2R* в зоне 5'UTR (ОШ = 3,01 95%-й ДИ = 1,214–7,482;  $p = 0,017$ ), *NSDI* (rs1363405 ОШ = 5,28 95%-й ДИ = 1,511–18,484,  $p = 0,009$  и rs28932178 ОШ = 4,11 95%-й ДИ = 1,165–14,502,  $p = 0,027$ ) в экзонах, -(.) *STAT3* (ОШ = 3,01 95%-й ДИ = 1,214–7,482,  $p = 0,017$ ) в интроне достоверно ассоциированы с повышенным риском акне. Тогда как для 11 SNPs в 5 генах-кандидатах: 5 SNPs гена *DNMT3A* -(.), rs1997797, rs6058892, rs2424928, rs2065576)

в интронах, 2 SNPs гена *DNMT3B* (rs6058891, rs2424922) в экзонах, по одному SNPs генов rs2303126 *ITGA2* в интроне и rs20218021 *ITGA2* в зоне 3'UTR, rs36092560 *TBXA2R* в интроне, -(.) *SMARCA4* в интроне отсутствует ассоциация с развитием акне тяжелого течения ( $ОШ < 1$ ,  $p < 0,05$ ). Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне.

Для оценки взаимодействия 7 генов-кандидатов *TBXA2R*, *NSD1*, *STAT3*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *ITGA2*, *SMARCA4*, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиола и 20 наиболее значимо взаимодействующих с ними генов изучена генетическая сеть взаимодействия с помощью биоинформатического программного обеспечения GeneMANIA (<http://genemania.org>) [180]. Сведения о гене *NSD1* в данной программе не представлены. При анализе генетических сетей 7 генов-кандидатов было установлено, что их взаимодействия обеспечиваются посредством физического взаимодействия (69,12%), ко-экспрессии (3,31%), предикторных взаимодействий (8,39%) и общими белковыми доменами (19,18%).

При оценке межгенных взаимодействий наиболее значимые выявлены между генами *DNMT3B* и *DNMT3A* (показатель веса (weight) физические взаимодействия равен 0.94), *ZFX* и *ZFY* (физические взаимодействия – 0.73). Наиболее значимые предикторные взаимодействия установлены между генами *DNMT3L* и *DNMT3B* (weight – 0,28), *HELLS* и *DNMT3A* (weight – 0,31), *HELLS* и *DNMT3B* (weight – 0,35), *DNMT3L* и *DNMT3B* (weight –0,35), *TRDMT1* и *DNMT3B* (weight –0,33); общими белковыми доменами *DNMT3L* и *DNMT3A* (weight – 0,27), *DNMT3L* и *DNMT3B* (weight – 0,27) (Рисунок 3.29). Полученные нами данные показали, что реализация эффекта 7 генов-кандидатов, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол обеспечивается посредством общих биологических путей (4 патогенетических пути: физического взаимодействия, ко-экспрессии, предикторных взаимодействий и общими белковыми доменами).

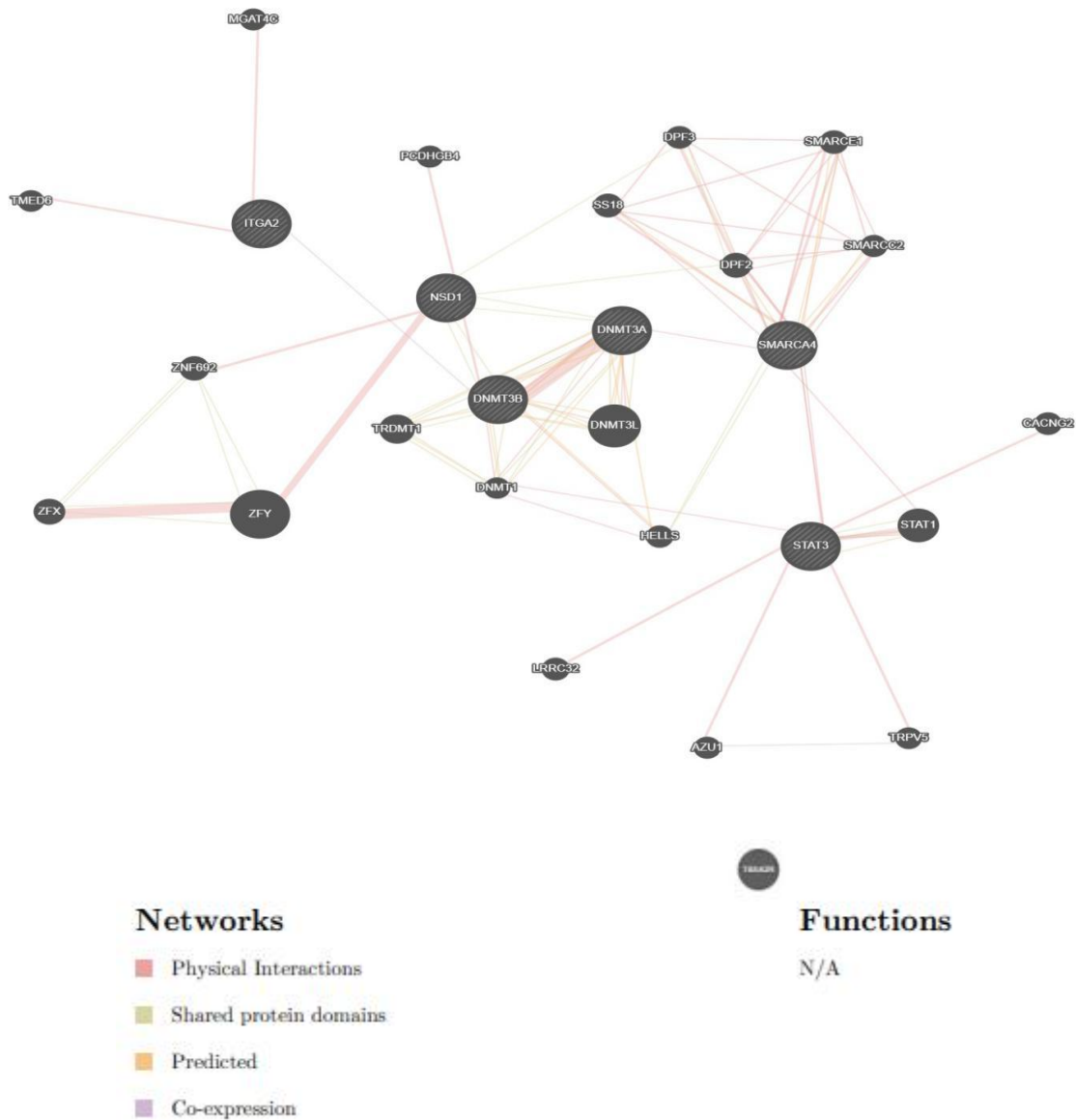


Рисунок 3.29 – Взаимодействие генов-кандидатов, ассоциированных с акне тяжелого течения, в сетях, полученных с помощью онлайн программы GeneMANIA (<http://genemania.org>) (штриховкой указаны гены, ассоциированные с развитием акне по данным нашего исследования)

Нами проанализирован ген *NSD1*, обеспечивающий активацию рецепторов андрогенов, связывание рецепторов эстрогенов и рецепторов ретиноевой кислоты. По данным нашего исследования 2 полиморфных локуса гена *NSD1* (rs1363405 и rs28932178) в экзонах ассоциированы с тяжелым течением акне и достоверно повышают риск развития дерматоза в 5,28 и 4,11 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Анализ распределения частот генотипов исследованных вариантов гена rs1363405 *NSD1* и rs28932178 *NSD1* в исследуемых группах представлен в таблице 3.70.

Таблица 3.70 – Распределения частот генотипов гена rs1363405 *NSDI* и rs28932178 *NSDI* в исследуемых группах

Ген, полиморфный локус (SNP), генотип	Основная группа, n	Группа сравнения, n	p
<i>rs1363405 NSDI</i>			
CC	18 (36,0%)	14 (70,0%)	< 0,001
CT	31 (62,0%)	6 (30,0%)	< 0,001
TT	1 (2,0%)	0 (0%)	< 0,001
<i>rs28932178 NSDI</i>			
CC	1 (2%)	0 (0%)	< 0,001
TC	27 (54%)	1 (5,0%)	< 0,001
TT	22 (44,0%)	19 (95,0%)	< 0,001

Как следует из данных Таблицы 3.70, анализ частоты генотипов исследованных вариантов rs1363405 *NSDI* показал, что в основной группе достоверно чаще встречался генотип CT rs1363405 *NSDI* – у 31 (62,0%) пациентов относительно группы сравнения – у 6 (30,0%) ( $p < 0,001$ ). Тогда как в группе сравнения достоверно преобладал генотип CC rs1363405 *NSDI* относительно основной группы – у 14 (70,0%) и 18 (36,0%) соответственно ( $p < 0,001$ ). Анализ распределения генотипов rs2893217 *NSDI* показал, что в основной группе достоверно чаще встречался генотип TC rs2893217 *NSDI* – у 27 (54%) относительно группы сравнения – у 1 (5,0%) ( $p < 0,001$ ). В группе сравнения достоверно преобладал генотип TT rs2893217 *NSDI* относительно основной группы – у 19 (95,0%) и 22 (44,0%) соответственно ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в результате проведенных нами исследований впервые установлено, что гены, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол -(.) *TBXA2R* в зоне 5'UTR, rs1363405 *NSDI*, rs28932178 *NSDI* в экзонах, -(.) *STAT3* достоверно повышают риск развития акне в 3,01; 5,28; 4,11; 3,01 раза. Тогда как для 11 SNPs в 5 генах-кандидатах: 5 SNPs гена *DNMT3A* -(.), rs1997797, rs6058892, rs2424928, rs2065576) в интронах, 2 SNPs гена *DNMT3B* (rs6058891, rs2424922) в экзонах, по одному SNPs rs2303126 *ITGA2* в интроне и rs20218021 *ITGA2* в зоне 3'UTR, rs36092560 *TBXA2R* в интроне, -(.) *SMARCA4* в

интроне отсутствует ассоциация с развитием акне тяжелого течения. Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне. Реализация эффекта 7 генов-кандидатов, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол обеспечиваются посредством общих биологических путей (4 патогенетических пути: физического взаимодействия, ко-экспрессии, предикторных взаимодействий и общими белковыми доменами). Проведенный нами впервые анализ распределения генотипов гена *NSDI* показал, что у пациентов с акне тяжелого течения достоверно чаще встречались генотипы CT rs1363405 *NSDI* и TC rs2893217 *NSDI*.

### **3.5.2. Иммуногистохимические паттерны тяжелого течения акне в прогнозировании терапевтического ответа**

Проведенное нами исследование гистоморфологической структуры кожи пациентов акне тяжелого течения показало, что основными морфологическими признаками являются формирование комедонов, фолликулит, продуктивное воспаление и рубцовые изменения. Полученные нами данные свидетельствует об отсутствии корреляционной зависимости выявленных морфологических изменений при акне тяжелого течения от возраста и гендерных особенностей.

Определенный интерес представлял анализ особенностей экспрессии рецепторов андрогенов и эстрогенов у пациентов с акне тяжелого течения женского пола для выявления иммуногистохимических паттернов тяжелого течения акне в прогнозировании терапевтического ответа.

Анализ экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез в изученных группах у лиц женского пола представлена в Таблице 3.71.

Таблица 3.71 – Экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез в изученных группах у лиц женского пола

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
AR Позитивность Э %	0,032 [0,0; 0,143], (n = 15/100%)	0,103 [0,0; 0,182], (n = 17/100%)
AR Позитивность ПК %	13,085 [4,295; 24,559], (n = 14/26,4%)	15,322 [5,873; 17,339], (n = 16/76,2%)
p	p = 0,002	p < 0,001
<i>Примечание</i> – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез		

Как видно из данных Таблицы 3.71, экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез достоверно повышена относительно экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса как в основной группе (13.085 [4,295; 24,559] и 0,032 [0,0; 0,143], p = 0,002), так и в группе сравнения (15,322 [5,873; 17,339] и 0,103 [0,0; 0,182], p < 0,001).

Анализ экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в изученных группах у лиц женского пола представлена в Таблице 3.72.

Таблица 3.72 – Экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в изученных группах у лиц женского пола

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
AR Позитивность Э %	0,032 [0,0; 0,143], (n = 15/100%)	0,103 [0,0; 0,182], (n = 17/100%)
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,099], (n = 15/100%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 17/100%)
p	p = 0,534	p = 0,007
<i>Примечание</i> – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы		

Экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса достоверно выше экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы в группе сравнения у лиц женского пола (0,103 [0,0; 0,182] и 0,0 [0,0; 0,0] соответственно, p = 0,007), при отсутствии статистических различий в основной группе (0,032 [0,0; 0,143] и 0,0 [0,0; 0,099] соответственно, p = 0,534) (Таблица

3.72).

Анализ экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы и в себоцитах сальных желез в изученных группах у лиц женского пола представлена в Таблице 3.73.

Таблица 3.73 – Экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы и в себоцитах сальных желез в изученных группах у лиц женского пола

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,099], (n = 15/100%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 17/100%)
AR Позитивность ПК %	13,085 [4,295; 24,559], (n = 14/26,4%)	15,322 [5,873; 17,339], (n = 16/76,2%)
p	p = 0,002	p < 0,001
<i>Примечание</i> – AR – андрогены, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы		

Как видно из данных Таблицы 3.73, экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез достоверно повышена относительно экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы как в основной группе (13,084 [4,295; 24,559] и 0,0 [0,0; 0,099], p = 0,002), так и в группе сравнения (15,322 [5,873; 17,339] и 0,0 [0,0; 0,0], p < 0,001).

Анализ экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез в изученных группах у лиц женского пола представлена в Таблице 3.74.

Таблица 3.74 – Экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез в изученных группах у лиц женского пола

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
ER Позитивность Э %	0,0 [0,0; 0,165], 15/100%)	0,059 [0,0; 0,881], (n = 17/100%)
ER Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,706], (n = 14/26,4%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 16/76,2%)
p	p = 0,263	p = 0,033
<i>Примечание</i> – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез		

Как представлено в Таблице 3.74, экспрессия рецепторов эстрогенов в

кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез у пациентов с акне женского пола статистически не отличалась (0,0 [0,0; 0,165] и 0,0 [0,0; 0,706],  $p = 0,263$ ). Тогда как в группе сравнения у лиц женского пола экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса была достоверно выше, чем в себоцитах сальных желез (0,059 [0,0; 0,881] и 0,0 [0,0; 0,0],  $p = 0,033$ ).

Анализ экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в исследуемых группах у лиц женского пола представлена в Таблице 3.75.

Таблица 3.75 – Экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в исследуемых группах у лиц женского пола

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
ER Позитивность Э %	0,0 [0,0; 0,165], 15/100%)	0,059 [0,0; 0,881], (n = 17/100%)
ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,110], 15/100%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 17/100%)
p	$p = 0,674$	$p = 0,004$
<i>Примечание</i> – ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы		

Как представлено в Таблице 3.75, экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы у пациентов с акне женского пола статистически не отличалась (0,0 [0,0; 0,165] и 0,0 [0,0; 0,110],  $p = 0,674$ ). Тогда как в группе сравнения у лиц женского пола экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса была достоверно выше, чем в фибробластах дермы (0,059 [0,0; 0,881] и 0,0 [0,0; 0,0],  $p = 0,004$ ).

Анализ экспрессии рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в исследуемых группах у лиц женского пола представлен в Таблице 3.76. Как видно из данных Таблицы 3.76, экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы как в основной группе (0,0 [0,0; 0,706] и 0,0 [0,0; 0,110],  $p = 0,374$ ), так и в группе сравнения (0,0 [0,0; 0,0] и 0,0 [0,0; 0,0],  $p = 0,144$ ) у лиц женского пола статистически не отличалась.

Таблица 3.76 – Экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в исследуемых группах у лиц женского пола

Компартмент	Основная группа	Группа сравнения
ER Позитивность ПК %	0,0 [0,0; 0,706], (n = 14/26,4%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 16/76,2%)
ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,110], 15/100%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 17/100%)
p	p = 0,374	p = 0,144
<i>Примечание</i> – ER – эстрогены, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы		

Таким образом, проведенные сравнительные исследования экспрессии рецепторов половых гормонов у лиц женского пола показали достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез относительно экспрессии в кератиноцитах эпидермиса как в основной группе, так и в группе сравнения, экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса была достоверно выше экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения при отсутствии статистических различий в основной группе, экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез была достоверно повышена относительно экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы в обеих исследуемых группах. Экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез, в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы у пациентов с акне женского пола статистически не отличалась. Тогда как в группе сравнения в кератиноцитах эпидермиса экспрессия рецепторов эстрогенов была достоверно выше, чем в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы. Экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в исследуемых группах у лиц женского пола статистически не отличалась.

## **ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

### **4.1. Корреляционная характеристика изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с тяжелым течением акне**

#### **4.1.1. Корреляционная характеристика изученных клинических, биохимических и иммунологических данных у пациентов с тяжелым течением акне**

Для изучения патогенетической взаимосвязи изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения проведен корреляционный анализ (в анализ включены показатели при наличии корреляционной связи). Корреляционная взаимосвязь анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения представлена в Таблице 4.1. Анализ корреляции анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения показал прямую достоверно высокую корреляционную связь между возрастом и длительностью заболевания ( $r=0,852$ ;  $p<0.001$ ), заметную достоверную корреляцию между наличием отягощенного семейного анамнез по акне у матери и брата ( $r=0,599$ ;  $p<0.001$ ), умеренную достоверную корреляционную связь между наличием акне у отца и брата ( $r=0,485$ ;  $p<0.001$ ) [6]. Другие анамнестические корреляционные взаимоотношения имели слабые прямые и обратные связи (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Корреляционная взаимосвязь анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель 1	Показатель 2	Rm	p
Возраст, лет	Возраст начала заболевания, лет	0,283	< 0,001
Возраст, лет	Длительность заболевания, лет	0,852	< 0,001
Возраст, лет	Антибиотики, количество курсов	0,155	0,006
Возраст начала заболевания, лет	Длительность заболевания, лет	-0,178	0,002
Возраст начала заболевания, лет	Антибиотики, количество курсов	0,189	0,001
Акне у отца	Акне у матери	0,150	0,017
Акне у отца	Акне у брата	0,485	< 0,001
Акне у отца	Акне у сестры	0,248	< 0,001
Акне у матери	Акне у брата	0,599	< 0,001
Акне у матери	Акне у сестры	0,043	,437

Анализ корреляции анамнестически выявленной коморбидной патологии у пациентов с акне тяжелого течения показал достоверные прямые корреляционные связи высокой степени между Классом XIV. Болезни мочеполовой системы (N00-N99) и хроническим сальпингитом и оофоритом (N70.1) ( $r=0,881$ ;  $p<0.001$ ), заметной - между синдромом поликистоза яичников (E28.2) и гирсутизмом (L68.0) ( $r=0,710$ ;  $p<0.001$ ), гирсутизмом (L68.0) и аденогенитальным нарушением неуточненным (E25.9) ( $r=0,535$ ;  $p<0.001$ ), умеренной - между синдромом поликистоза яичников (E28.2) и аденогенитальным нарушением неуточненным (E25.9) ( $r=0,496$ ;  $p<0.001$ ), гастродуоденитом неуточненным (K29.9) и другими неинфекционными гастроэнтеритами и колитами (K52) ( $r=0,372$ ;  $p<0.001$ ). Другие корреляционные взаимоотношения имели слабые прямые и обратные связи (рисунок 4.1).

Корреляционная взаимосвязь клинико-анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения представлена на рисунке 4.1.

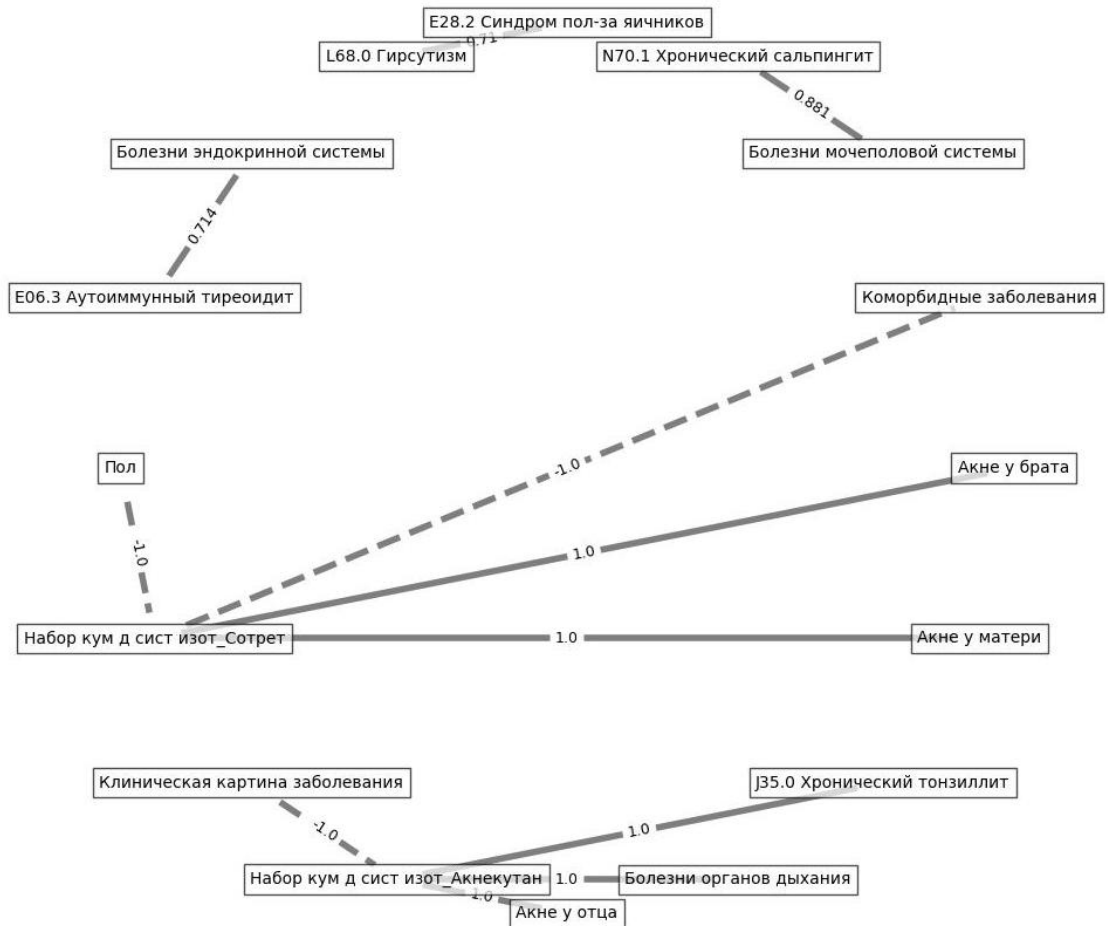


Рисунок 4.1 – Корреляционная взаимосвязь клинико-анамнестических данных у пациентов с акне тяжелого течения ( $r_m > 0,7$ ).

Корреляционная взаимосвязь основных биохимических и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения представлена в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Корреляционная взаимосвязь основных биохимических и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель 1	Показатель 2	Rm	p
АЛТ	АСТ	0,797	< 0,001
АЛТ	Билирубин прямой	0,263	< 0,001
АЛТ	Глюкоза	-0,284	< 0,001
АСТ	Глюкоза	-0,227	< 0,001
Билирубин прямой	Билирубин общий	0,853	< 0,001
IL-2	АЛТ	-0,39	< 0,001
IL-2	АСТ	-0,351	< 0,001
IL-2	Глюкоза	0,514	< 0,001
IL-10	IL-12 (p70)	0,405	< 0,001
IL-10	Глюкоза	0,395	< 0,001

Продолжение таблицы 4.2

Показатель 1	Показатель 2	Rm	p
IL-12 (p40)	АЛТ	-0,459	< 0,001
IL-12 (p40)	АСТ	-0,469	< 0,001
IL-12 (p40)	Билирубин прямой	-0,391	< 0,001
IL-12 (p70)	АЛТ	-0,543	< 0,001
IL-12 (p70)	АСТ	-0,479	< 0,001
IL-12 (p70)	Билирубин прямой	-0,392	< 0,001
IL-12 (p70)	Глюкоза	0,426	< 0,001
IL-19	АЛТ	-0,468	< 0,001
IL-19	АСТ	-0,393	< 0,001
IL-19	Глюкоза	0,416	< 0,001
IL-20	АЛТ	-0,441	< 0,001
IL-20	АСТ	-0,329	< 0,001
IL-20	Билирубин прямой	-0,329	< 0,001
IL-20	Глюкоза	0,443	< 0,001
IL-22	АЛТ	-0,419	< 0,001
IL-22	АСТ	-0,341	< 0,001
IL-22	Глюкоза	0,5	< 0,001
IL-27 (p28)	АЛТ	-0,497	< 0,001
IL-27 (p28)	АСТ	-0,467	< 0,001
IL-27 (p28)	Билирубин прямой	-0,308	< 0,001
IL-27 (p28)	Холестерин	-0,3	< 0,001
IL-28A / IFN-λ2	АЛТ, Ед/л	-0,326	< 0,001
IL-28A / IFN-λ2	Билирубин прямой	-0,482	< 0,001
IL-28A / IFN-λ2	Билирубин общий	-0,339	< 0,001
IL-29 / IFN-λ1	АЛТ	-0,415	< 0,001
IL-29 / IFN-λ1	АСТ	-0,342	< 0,001
IL-35	АЛТ	-0,393	< 0,001
IL-35	Билирубин прямой	-0,337	< 0,001
IL-35	Глюкоза	0,311	< 0,001

Анализ корреляционной взаимосвязи основных биохимических и иммунологических показателей (Таблица 4.2) у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые корреляционные связи: высокой степени между билирубином прямым и билирубином общим ( $r_m = 0,853$ ;  $p < 0,001$ ), АЛТ и АСТ ( $r_m = 0,797$ ;  $p < 0,001$ ); заметной степени между IL-2 и глюкозой ( $r_m = 0,514$ ;  $p < 0,001$ ), IL-22 и глюкозой ( $r_m = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) и обратную умеренную корреляционную связь между IL-12 (p70) и АЛТ ( $r_m = -0,543$ ;  $p < 0,001$ ). Другие корреляционные взаимоотношения биохимических и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения имели умеренные и слабые прямые и обратные связи.

#### **4.1.2. Корреляционная характеристика изученных молекулярно-генетических показателей у пациентов с тяжелым течением акне**

При оценке корреляционных взаимодействий молекулярно-генетических показателей в анализ отобранные гены rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1*, которые по результатам наших исследований достоверно ассоциированы с тяжелым течением акне ( $ОШ > 1$ ;  $p < 0,05$ ) и имеют предикторный потенциал «Deleterious» («Опасный»): варианты *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* (по базе данных SIFT); «Probably Damaging» («Вероятно, вредный»): варианты rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* (по базе данных PolyPhen-2) (Таблицы 4.3, 4.4).

Анализ корреляционной взаимосвязи наследственной отягощенности по акне и молекулярно-генетических показателей (Таблица 4.3) у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые корреляционные связи слабой степени между наличием наследственной отягощенности в анамнезе и генотипами TC rs28932178 *NSD1*, GG rs16891982 *SLC45A2* и GA rs1050239 *SMPD1* и аллелем А rs1050239 *SMPD1* ( $r_m < 3$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 4.3 – Корреляционная взаимосвязь наследственной отягощенности и молекулярно-генетических показателей у пациентов с акне тяжелого течения

Наличие наследственной отягощенности по акне в анамнезе	Генотип и аллели. Полиморфный локус (SNP). Ген	Rm	p
Наследственность по акне отягощена	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,200	< 0,001
Наследственность по акне отягощена	GG rs16891982 <i>SLC45A2</i>	0,109	0,009
Наследственность по акне отягощена	GA rs1050239 <i>SMPD1</i>	0,290	< 0,001
Наследственность по акне отягощена	A rs1050239 <i>SMPD1</i>	0,299	< 0,001

Корреляционная взаимосвязь молекулярно-генетических показателей со значимым предикторным потенциалом у пациентов с акне тяжелого течения представлена в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Корреляционная взаимосвязь молекулярно-генетических показателей у пациентов с акне тяжелого течения

Генотип и аллели. Полиморфный локус (SNP). Ген	Генотип и аллели. Полиморфный локус (SNP). Ген	Rm	p
AA rs7209291 <i>STAT5B</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,747	< 0,001
AA rs7209291 <i>STAT5B</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	0,756	< 0,001
AA rs7209291 <i>STAT5B</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,756	< 0,001
AC rs7209291 <i>STAT5B</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,754	< 0,001
AC rs7209291 <i>STAT5B</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,763	< 0,001
AC rs7209291 <i>STAT5B</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,763	< 0,001
C rs7209291 <i>STAT5B</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,747	< 0,001
C rs7209291 <i>STAT5B</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,756	< 0,001
C rs7209291 <i>STAT5B</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,756	< 0,001
CC rs10062086 <i>NSUN2</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,654	< 0,001
CC rs10062086 <i>NSUN2</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	0,661	< 0,001
CC rs10062086 <i>NSUN2</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,661	< 0,001
CT rs10062086 <i>NSUN2</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,658	< 0,001
CT rs10062086 <i>NSUN2</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,657	< 0,001
CT rs10062086 <i>NSUN2</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,657	< 0,001
T rs10062086 <i>NSUN2</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,654	< 0,001
T rs10062086 <i>NSUN2</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,661	< 0,001

Продолжение таблицы 4.4

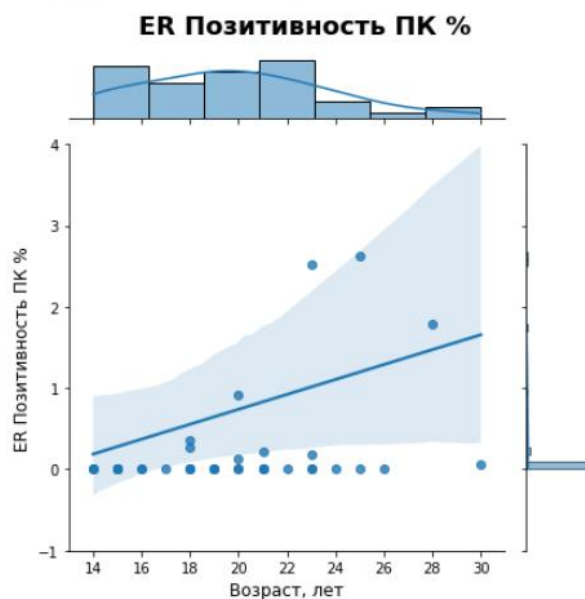
Генотип и аллели. Полиморфный локус (SNP). Ген	Генотип и аллели. Полиморфный локус (SNP). Ген	Rm	p
T rs10062086 <i>NSUN2</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,661	< 0,001
CT rs4702373 <i>NSUN2</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,663	< 0,001
CT rs4702373 <i>NSUN2</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,662	< 0,001
CT rs4702373 <i>NSUN2</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,662	< 0,001
CC rs1363405 <i>NSDI</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,640	< 0,001
CC rs1363405 <i>NSDI</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	0,653	< 0,001
CC rs1363405 <i>NSDI</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,653	< 0,001
CT rs1363405 <i>NSDI</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,637	< 0,001
CT rs1363405 <i>NSDI</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,621	< 0,001
CT rs1363405 <i>NSDI</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,621	< 0,001
T rs1363405 <i>NSDI</i>	TC rs28932178 <i>NSDI</i>	0,640	< 0,001
T rs1363405 <i>NSDI</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,653	< 0,001
TC rs28932178 <i>NSDI</i>	TT rs28932178 <i>NSDI</i>	-0,984	< 0,001
TC rs28932178 <i>NSDI</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	0,984	< 0,001
TC rs28932178 <i>NSDI</i>	GA rs1050239 <i>SMPDI</i>	0,616	< 0,001
TC rs28932178 <i>NSDI</i>	GG rs1050239 <i>SMPDI</i>	-0,604	< 0,001
TC rs28932178 <i>NSDI</i>	A rs1050239 <i>SMPDI</i>	0,604	< 0,001
TT rs28932178 <i>NSDI</i>	C rs28932178 <i>NSDI</i>	-1,000	< 0,001
TT rs28932178 <i>NSDI</i>	GA rs1050239 <i>SMPDI</i>	-0,613	< 0,001
TT rs28932178 <i>NSDI</i>	GG rs1050239 <i>SMPDI</i>	0,600	< 0,001
TT rs28932178 <i>NSDI</i>	A rs1050239 <i>SMPDI</i>	-0,600	< 0,001
C rs28932178 <i>NSDI</i>	GA rs1050239 <i>SMPDI</i>	0,613	< 0,001
C rs28932178 <i>NSDI</i>	GG rs1050239 <i>SMPDI</i>	-0,600	< 0,001
C rs28932178 <i>NSDI</i>	A rs1050239 <i>SMPDI</i>	0,600	< 0,001
GG rs16891982 <i>SLC45A2</i>	C rs16891982 <i>SLC45A2</i>	-1,000	< 0,001
GG rs1050239 <i>SMPDI</i>	A rs1050239 <i>SMPDI</i>	-1,000	< 0,001

Анализ корреляционной взаимосвязи молекулярно-генетических показателей со значимым предикторным потенциалом (Таблица 4.4) у пациентов

с акне тяжелого течения показал прямые сильные корреляционные связи между TC rs28932178 *NSDI* и C rs28932178 *NSDI* ( $r_m = 0,984$ ;  $p < 0,001$ ); корреляционные связи высокой степени между AA rs7209291 *STAT5B* и TT rs28932178 *NSDI* ( $r_m = 0,756$ ;  $p < 0,001$ ), AC rs7209291 *STAT5B* и TC rs28932178 *NSDI* ( $r_m = 0,754$ ;  $p < 0,001$ ), AC rs7209291 *STAT5B* и C rs28932178 *NSDI* ( $r_m = 0,763$ ;  $p < 0,001$ ), C rs7209291 *STAT5B* и TC rs28932178 *NSDI* ( $r_m = 0,747$ ;  $p < 0,001$ ), C rs7209291 *STAT5B* и C rs28932178 *NSDI* ( $r_m = 0,756$ ;  $p < 0,001$ ) и обратную сильную корреляционную связь между TC rs28932178 *NSDI* и TT rs28932178 *NSDI* ( $r_m = -0,984$ ;  $p < 0,001$ ), TT rs28932178 *NSDI* и C rs28932178 *NSDI* ( $r_m = -1,000$ ;  $p < 0,001$ ), GG rs16891982 *SLC45A2* и C rs16891982 *SLC45A2* ( $r_m = -1,000$ ;  $p < 0,001$ ), GG rs1050239 *SMPDI* и A rs1050239 *SMPDI* ( $r_m = -1,000$ ;  $p < 0,001$ ), обратную корреляционную связь высокой степени AA rs7209291 *STAT5B* и TC rs28932178 *NSDI* ( $r_m = -0,747$ ;  $p < 0,001$ ), AA rs7209291 *STAT5B* и C rs28932178 *NSDI* ( $r_m = -0,756$ ;  $p < 0,001$ ), AC rs7209291 *STAT5B* и TT rs28932178 *NSDI* ( $r_m = -0,763$ ;  $p < 0,001$ ), C rs7209291 *STAT5B* и TT rs28932178 *NSDI* ( $r_m = -0,756$ ;  $p < 0,001$ ), Другие корреляционные взаимоотношения молекулярно-генетических показателей со значимым предикторным потенциалом у пациентов с акне тяжелого течения имели заметные прямые и обратные связи.

#### **4.1.3. Корреляционные характеристики изученных клинических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне**

Анализ корреляции возраста пациентов акне тяжелого течения и изученных иммуногистохимических показателей выявил статистически значимую корреляцию возраста и экспрессии рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез ( $r_s = 0,367$ ,  $p = 0,022$ ) (Рисунок 4.2). Данный аспект, вероятно, обусловлен возрастным физиологическим снижением синтеза эстрогенов и, как следствие, увеличением количества рецепторов для обеспечения сбалансированной работы эстрогенового потенциала организма.

Коэффициент корреляции Спирмена  $R_s = 0.3671$   $p = 0.0215$ 

*Примечание* – ER – эстрогены, ER Позитивность ПК % – экспрессии рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез

Рисунок 4.2 – Корреляция возраста и экспрессии рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез

Корреляционный анализ наиболее значимых клинических симптомов дисбаланса андрогенов и эстрогенов (гирсутизм L68.0, другая андрогенная алопеция L64.8) и статистически достоверно повышенных показателей экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы, и экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы показал отсутствие значимых корреляций ( $p > 0,05$ ) (Таблицы 4.5, 4.6).

Таблица 4.5 – Корреляционная взаимосвязь гирсутизма и экспрессии рецепторов андрогенов и эстрогенов в коже у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель	Наличие гирсутизма, n = 6	Отсутствие гирсутизма, n = 47	p
AR Позитивность Э %	0,2673 [0,059075; 0,4393]	0,3186 [0,0181; 1,19935]	0,703
AR Позитивность Д %	0,05255 [0,0; 0,138925]	0,0 [0,0; 0,13965]	0,794
ER Позитивность Д %	0,14915 [0,0; 0,309175]	0,0 [0,0; 0,0736]	0,280

*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, ER – эстрогены, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы

Таблица 4.6– Корреляционная взаимосвязь другой андрогенной алопеции и экспрессии рецепторов андрогенов и эстрогенов в коже у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель	Наличие другой андрогенной алопеции, n = 7	Отсутствие другой андрогенной алопеции, n = 46	p
AR Позитивность Э %	0,6565 [0,0133; 0,7708]	0,29845 [0,0256; 1,318475]	0,722
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,08055]	0,0 [0,0; 0,147375]	0,829
ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,02215]	0,0 [0,0; 0,135825]	0,603

*Примечание* –AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, ER – эстрогены, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы

Полученные данные об отсутствии корреляционных взаимодействий клинических симптомов дисбаланса андрогенов и эстрогенов и экспрессией их рецепторов в коже пациентов акне тяжелого течения свидетельствуют о вероятном снижении экспрессии соответствующих рецепторных белков в коже.

Корреляционная взаимосвязь основных иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения представлена в Таблице 4.7.

Анализ корреляционной взаимосвязи основных иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые корреляционные связи высокой степени между экспрессией рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса и экспрессией рецепторов прогестерона в фибробластах дермы ( $r_s = 0,743 [0,459; 0,914]$ ;  $p = 0,002$ ) (Таблица 4.7). По остальным показателям достоверно значимой корреляционной взаимосвязи выявлено не было [116].

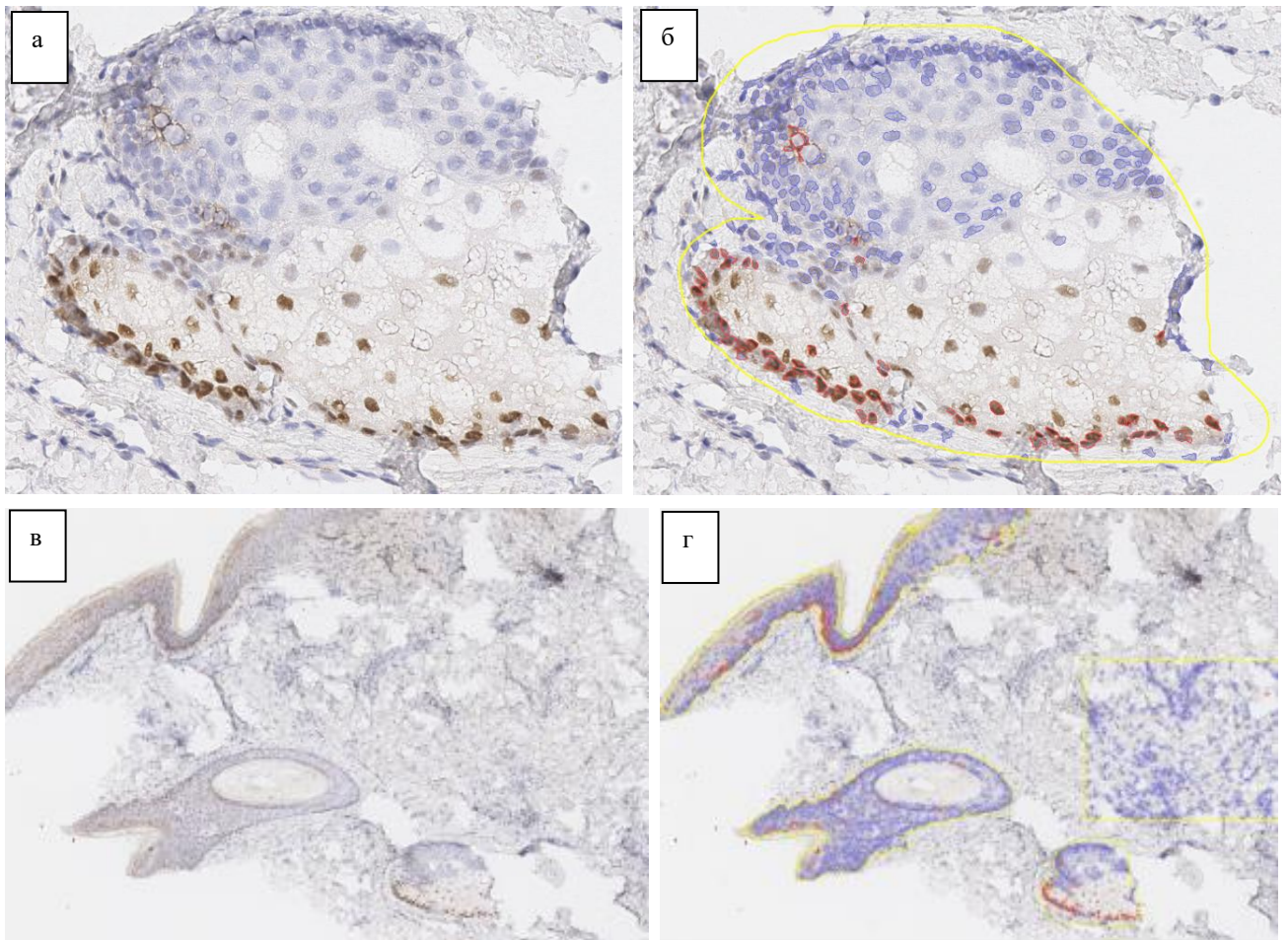
Таблица 4.7 – Корреляционная взаимосвязь иммуногистогимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения

Показатель 1	Показатель 2	Основная группа		Группа сравнения	
		Rs	p	Rs	p
AR Позитивность Э %	AR Позитивность ПК %	0,083 [-0,451; 0,522]	0,777	0,160 [-0,377; 0,616]	0,555
AR Позитивность Э %	AR Позитивность Д %	0,214 [-0,247; 0,725]	0,444	0,264 [0,105; 0,526]	0,305
AR Позитивность ПК %	AR Позитивность Д %	0,006 [-0,527; 0,459]	0,984	-0,196 [-0,417; 0,000]	0,467
ER Позитивность Э %	ER Позитивность ПК %	0,153 [-0,269; 0,706]	0,601	0,000 [-0,537; 0,533]	1,000
ER Позитивность Э %	ER Позитивность Д %	0,213 [-0,308; 0,626]	0,445	0,145 [-0,421; 0,612]	0,578
ER Позитивность ПК %	ER Позитивность Д %	-0,373 [-0,576; 0,037]	0,189	0,394 [-0,148; 1,000]	0,131
PR Позитивность Э %	PR Позитивность ПК %	0,444 [-0,173; 0,843]	0,112	0,470 [0,172; 0,727]	0,066
PR Позитивность Э %	PR Позитивность Д %	0,743 [0,459; 0,914]	0,002	-0,032 [-0,379; 0,273]	0,903
PR Позитивность ПК %	PR Позитивность Д %	0,444 [0,199; 1,000]	0,112	0,330 [-0,172; 0,600]	0,212

*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, ER – эстрогены, ER Позитивность Э % – экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, ER Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов эстрогенов в себоцитах сальных желез, ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы, PR – прогестерон, PR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса, PR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов прогестерона в себоцитах сальных желез, PR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов прогестерона в фибробластах дермы

Нами был проведен детализированный анализ взаимосвязи выявленных морфологических признаков (комедоны, фолликулит, продуктивное воспаление, рубцовых изменений) и экспрессии рецепторов андрогенов.

Анализ корреляции комедонов при иммуногистохимическом исследовании показал повышенную экспрессию рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез и повышенную общую позитивность (Рисунок 4.3).



*Примечание* – а) Экспрессия Androgen Receptor в себоцитах сальных желез (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 350$ .

б) Экспрессия Androgen Receptor в себоцитах сальных желез, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 22,0532%,  $\times 350$ .

в) Экспрессия Androgen Receptor, общая позитивность, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 100$ .

г) Экспрессия Androgen Receptor, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 5,0207%,  $\times 100$ .

Рисунок 4.3 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы андрогенов (Пациент К., 21 год, акне тяжелой степени тяжести).

Анализ взаимосвязи наличия комедонов и экспрессии рецепторов андрогенов представлен в Таблице 4.8. Как представлено в Таблице 4.8. у пациентов с акне тяжелой степени тяжести при морфологически диагностированных комедонах (31/58,5%) регистрировалась достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенная экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез (18,2049 [12,3114; 24,0883]) у 24 (45,3%) пациентов и повышенная общая позитивность (4,4621 [0,2288; 6,6712]) – у 31

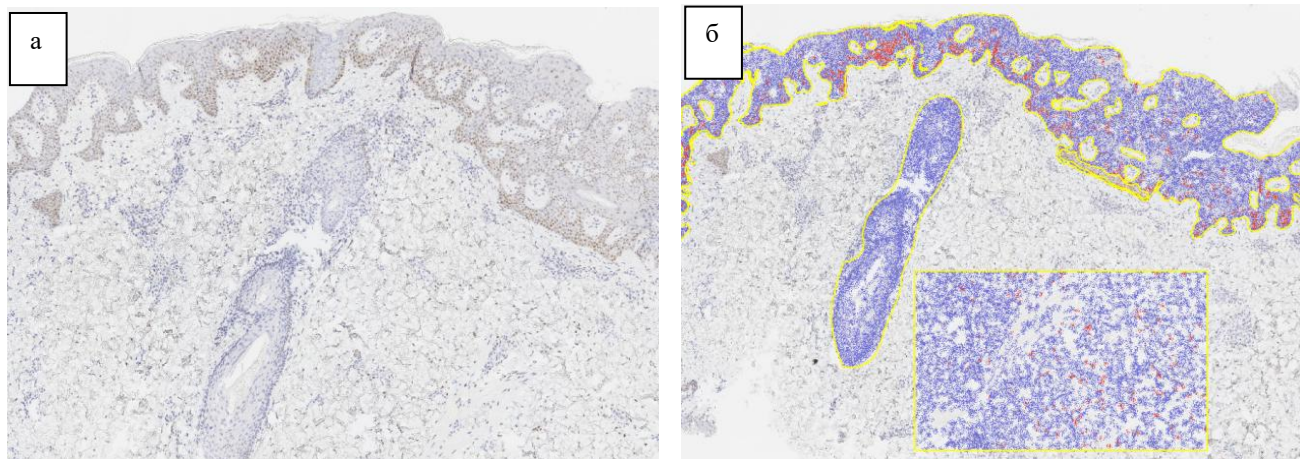
(58,5%). В остальных изученных компартментах статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.8 – Анализ взаимосвязи наличия комедонов и экспрессии рецепторов андрогенов

Компартмент	Наличие комедонов (n = 31/58,5%)	Отсутствие комедонов (n = 22/41,5%)	p
AR Позитивность Э %	0,1733 [0,0181; 1,2266]	0,3568 [0,0279; 0,8882]	p = 1,000
AR Позитивность ПК %	18,2049 [12,3114; 24,0883]	4,359 [1,0823; 12,9585],	p = 0,023
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,0872]	0,0754 [0,0; 0,2178]	p = 0,108
AR Общая позитивность %	4,4621 [0,2288; 6,6712]	0,6751 [0,0454; 2,5145]	p = 0,018

*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, AR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов андрогенов

При наличии фолликуллита иммуногистохимически определялась повышенная общая позитивность экспрессии рецепторов андрогенов (Рисунок 4.4).



*Примечание* – а) Экспрессия Androgen Reseptor, общая позитивность, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии),  $\times 100$ .

б) Экспрессия Androgen Reseptor, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 25,6405%,  $\times 100$ .

Рисунок 4.4 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы андрогенов (Пациентка Л., 23 года, акне тяжелая степень тяжести)

Анализ взаимосвязи наличия фолликуллита и экспрессии рецепторов андрогенов представлен в Таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Анализ взаимосвязи фолликулита и экспрессии рецепторов андрогенов

Компартмент	Наличие фолликулита (n = 23/43,4%)	Отсутствие фолликулита (n = 30/56,6%)	p
AR Позитивность Э %	0,1733 [0,0437; 1,4263]	0,3568 [0,0059; 0,859]	0,570
AR Позитивность ПК %	17,0746 [9,5197; 24,5532]	8,9888 [0,5158; 20,0258]	0,057
AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,4346]	0,0 [0,0; 0,132]	0,589
AR Общая позитивность %	5,2587 [1,0596; 7,0307]	0,6751 [0,0389; 3,838]	0,009

*Примечание* – AR – андрогены, AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса, AR Позитивность ПК % – экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез, AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы, AR Общая позитивность % – общая экспрессия рецепторов андрогенов

Как представлено в Таблице 4.9 у пациентов с акне тяжелой степени тяжести при морфологически диагностированном фолликулите (23/43,4%) регистрировалось достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) повышение общей позитивности по экспрессии рецепторов андрогенов (5,2587 [1,0596; 7,0307]) в сравнении с пациентами (n = 30/56,6%) без морфологического признака фолликулита (0,6751 [0,0389; 3,838]). В остальных изученных компартментах статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При продуктивном воспалении и рубцовых изменениях статистически значимых корреляций иммуногистохимически диагностированной экспрессии андрогенов в изученных компартментах выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, нами впервые выявлено достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов при морфологически диагностированных комедонах и фолликулите: повышенная экспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез (комедоны) и повышение общей позитивности по экспрессии рецепторов андрогенов (комедоны и фолликулит) при отсутствии статистически значимых корреляции продуктивного воспаления и рубцовых изменений с экспрессией рецепторов андрогенов в изученных компартментах.

При детализированном анализе взаимосвязи выявленных морфологических признаков (комедоны, фолликулит, продуктивное воспаление, рубцовых изменений) и экспрессии рецепторов эстрогенов, экспрессии рецепторов

прогестерона в изученных компартментах и общей позитивности достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

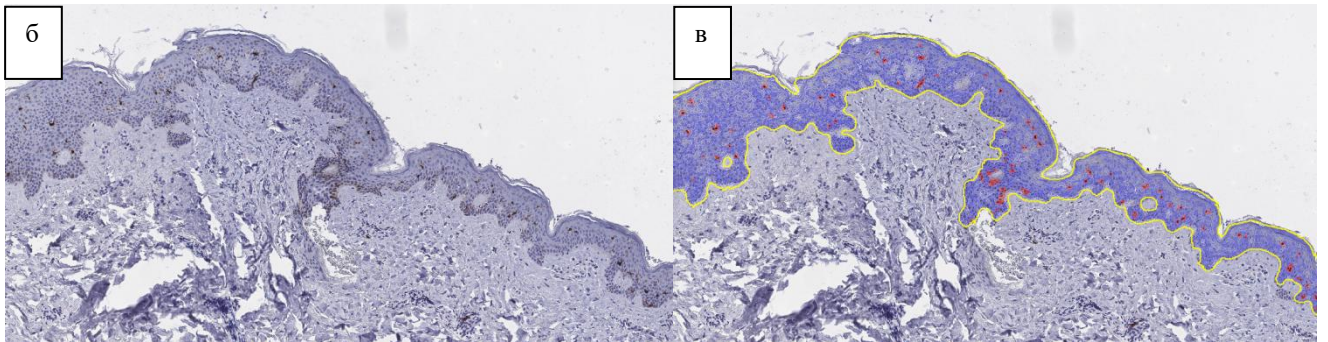
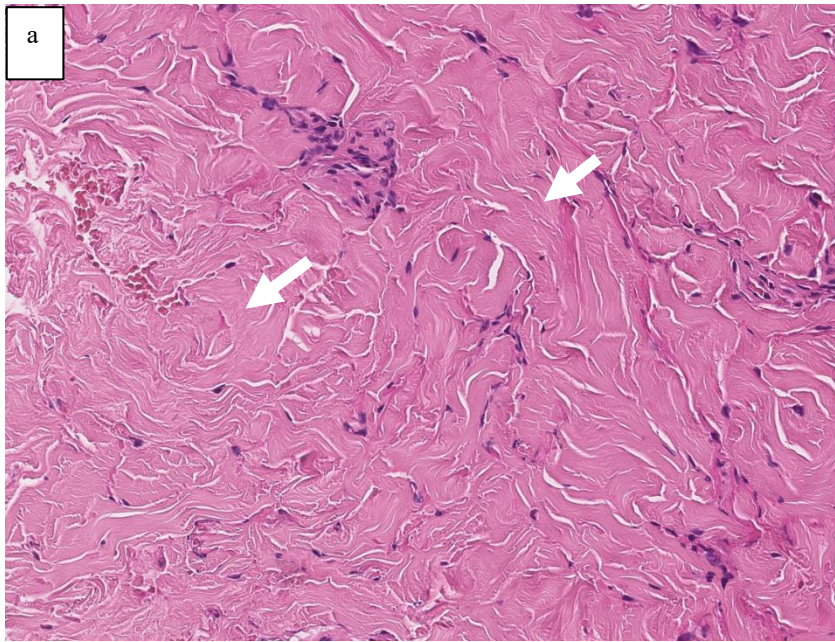
При детализированном анализе взаимосвязи выявленных морфологических признаков (комедоны, фолликулит, продуктивное воспаление) и экспрессии лангерина в изученных компартментах и общей позитивности достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Анализ взаимосвязи рубцовых изменений и экспрессии лангерина представлен в Таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Анализ взаимосвязи рубцовых изменений и экспрессии лангерина

Компартмент	Наличие рубцовых изменений (39/73,6%)	Отсутствие рубцовых изменений (14/26,4%)	p
Langerin Позитивность Э %	3,7776 [2,2815; 5,38285]	2,4444 [1,856; 3,167125]	0,037
Langerin Позитивность ПК %	1,2195 [0,26185; 1,6822]	0,8813 [0,790625; 1,316225]	0,799
Langerin Позитивность Д %	0,0126 [0,0; 0,067]	0,0 [0,0; 0,0129]	0,136
Langerin Общая позитивность %	1,9823 [0,93425; 2,7959]	1,09365 [0,952225; 1,5135]	0,081

*Примечание* – Langerin – лангерин, Langerin Позитивность Э % – экспрессия лангерина в КЛ эпидермиса, Langerin Позитивность ПК % – экспрессия лангерина в КЛ вокруг сальных желез, Langerin Позитивность Д % – экспрессия лангерина в КЛ дермы, Langerin Общая позитивность % – общая экспрессия лангерина

Как представлено в Таблице 4.10 у пациентов с акне тяжелой степени тяжести при рубцовых изменениях (39/73,6%) регистрировалось достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) повышение экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса (3,7776 [2,2815; 5,38285]) (Рисунок 4.5) в сравнении с пациентами акне (14/26,4%) при отсутствии рубцовых изменений (2,4444 [1,856; 3,167125]). В остальных изученных компартментах статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).



*Примечание* – а) Рубцовые изменения дермы: неупорядоченное расположение выражено утолщенных коллагеновых волокон в структуре рубца (стрелки), веретеноклеточные фибробласты, слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином,,  $\times 350$ .

б) Экспрессия Langerin в КЛ эпидермиса, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 150$ .

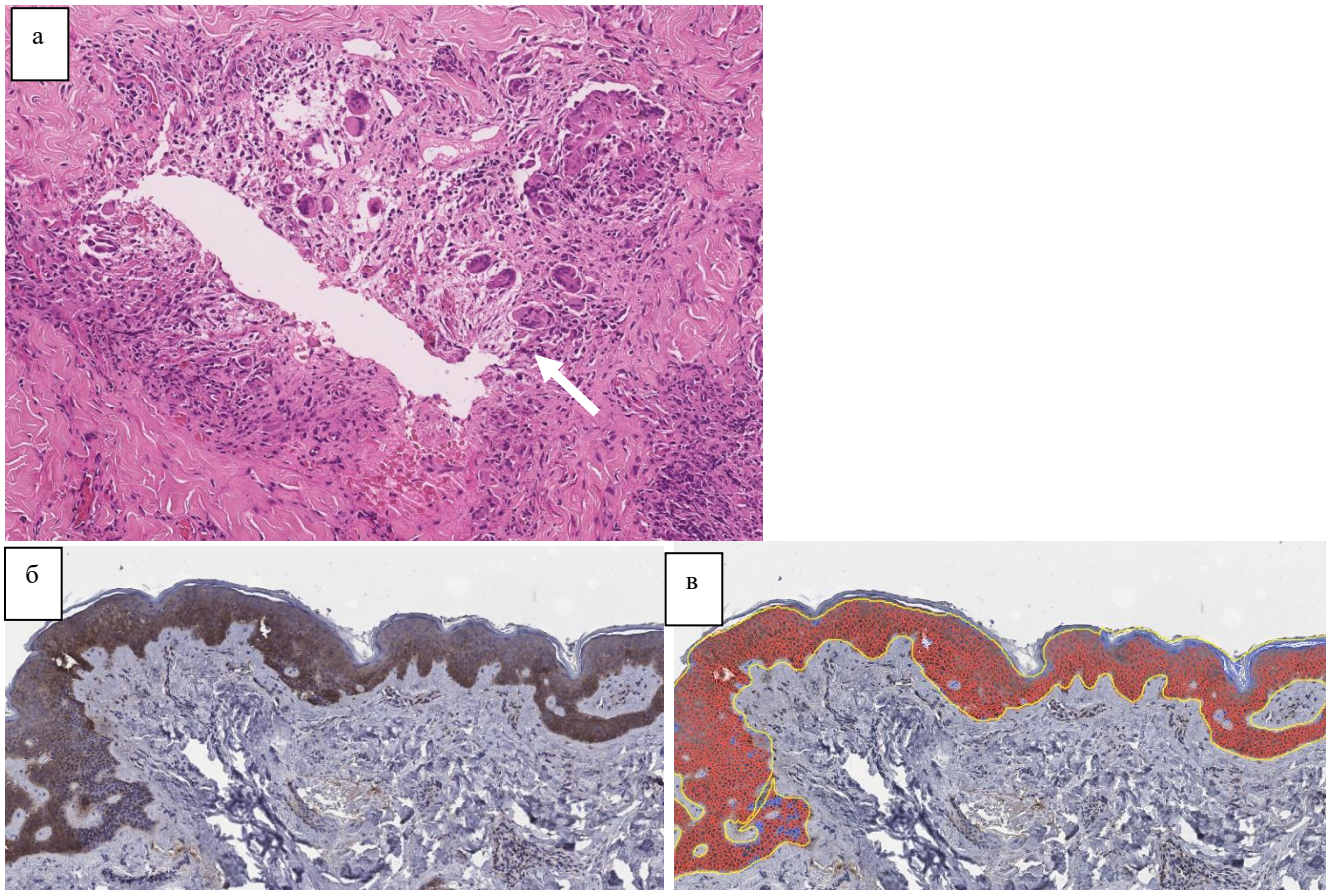
в) Экспрессия Langerin в КЛ эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет – клетки с положительно окрашенными ядрами). Позитивность 4,024%,  $\times 150$ .

Рисунок 4.5 – Гистологическая картина (а) и иммуногистохимическое исследование: окрашивание на лангерин (Пациент О., 25 лет, акне тяжелой степени тяжести)

При детализированном анализе взаимосвязи выявленных морфологических признаков (комедоны, фолликулит, продуктивное воспаление, рубцовых изменений) и экспрессии с-МУС в изученных компартментах и общей позитивности достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При детализированном анализе взаимосвязи выявленных морфологических признаков (комедоны, фолликулит, рубцовых изменений) и экспрессии

рецепторов экспрессии EGFR в изученных компартментах и общей позитивности достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Анализ взаимосвязи продуктивного воспаления и экспрессии EGFR представлен на Рисунке 4.6 и в Таблице 4.11.



*Примечание* – а) Продуктивное воспаление. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация с очаговой гигантоклеточной реакцией (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 250$ .

б) Экспрессия EGFR в эпидермисе, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 150$ .

в) Экспрессия EGFR в эпидермисе, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 96,9044%,  $\times 150$ .

Рисунок 4.6 – Гистологическая картина (а) и иммуногистохимическое исследование: окрашивание на EGFR (б,в) (Пациентка Н., 18 лет, акне тяжелой степени тяжести)

Как представлено в Таблице 4.11 у пациентов с акне тяжелого течения при морфологически диагностированном продуктивном воспалении ( $n = 31/58,5\%$ ) установлено достоверное повышение экспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса (86,5066 [74,3986; 91,9262]) и общей позитивности (42,4189 [37,47485; 48,9228]) по сравнению с пациентами акне без морфологического признака

продуктивного воспаления ( $n = 22/41,5\%$ ) (75,3023 [65,18295; 82,2194] и 29,45315 [23,7131; 38,5379] соответственно). В остальных изученных компартментах статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

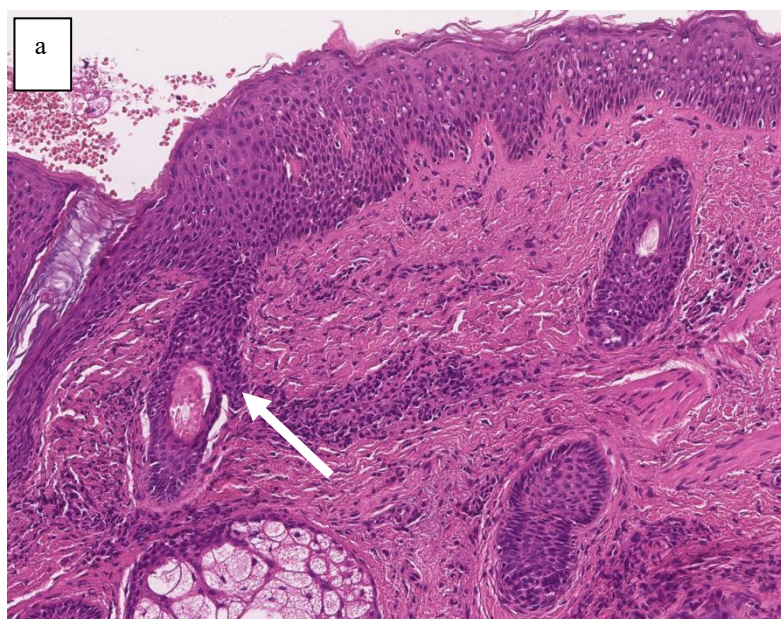
Таблица 4.11 – Анализ взаимосвязи продуктивного воспаления и экспрессии EGFR

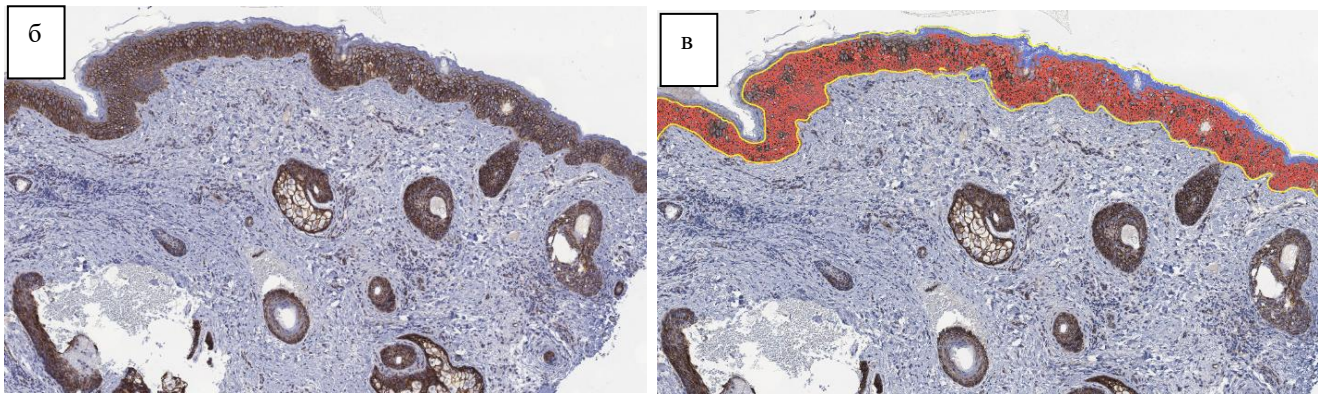
Компартмент	Наличие продуктивного воспаления ( $n = 31/58,5\%$ )	Отсутствие продуктивного воспаления ( $n = 22/41,5\%$ )	p
EGFR Позитивность Э %	86,5066 [74,3986; 91,9262]	75,3023 [65,18295; 82,2194]	0,014
EGFR Позитивность ПК %	60,71865 [43,512925; 71,7694]	49,2228 [38,9943; 64,13425]	0,278
EGFR Позитивность Д %	0,059 [0,0; 0,2386]	0,02195 [0,0; 0,088825]	0,235
EGFR Общая позитивность %	42,4189 [37,47485; 48,9228]	29,45315 [23,7131; 38,5379]	0,003

*Примечание* – EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, EGFR Позитивность Э % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в кератиноцитах эпидермиса, EGFR Позитивность ПК % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в себоцитах сальных желез, EGFR Позитивность Д % – экспрессия рецептора эпидермального фактора роста в фибробластах дермы, EGFR Общая позитивность % – общая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста

При детализированном анализе взаимосвязи выявленных морфологических признаков (комедоны, рубцовых изменений) и экспрессии бета-катенина в изученных компартментах и общей позитивности достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При наличии фолликуллита иммуногистохимически определялась повышенная экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса (Рисунок 4.7).





*Примечание* – а) Фолликулит. Умеренно выраженная полиморфноклеточная инфильтрация эпителия волосяного фолликула на всём протяжении (стрелка), обзорный снимок. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 160$ .

б) Экспрессия beta-Catenin в эпидермисе, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 150$ .

в) Экспрессия beta-Catenin в эпидермисе, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки). Позитивность 86,8901%,  $\times 150$ .

Рисунок 4.7 – Гистологическая картина (а) и иммуногистохимическое исследование: окрашивание на бета-катенин (б, в) (Пациент П. 29 лет, акне тяжелой степени тяжести)

Анализ взаимосвязи наличия фолликулита и экспрессии бета-катенина представлен в Таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Анализ взаимосвязи фолликулита и экспрессии бета-катенина

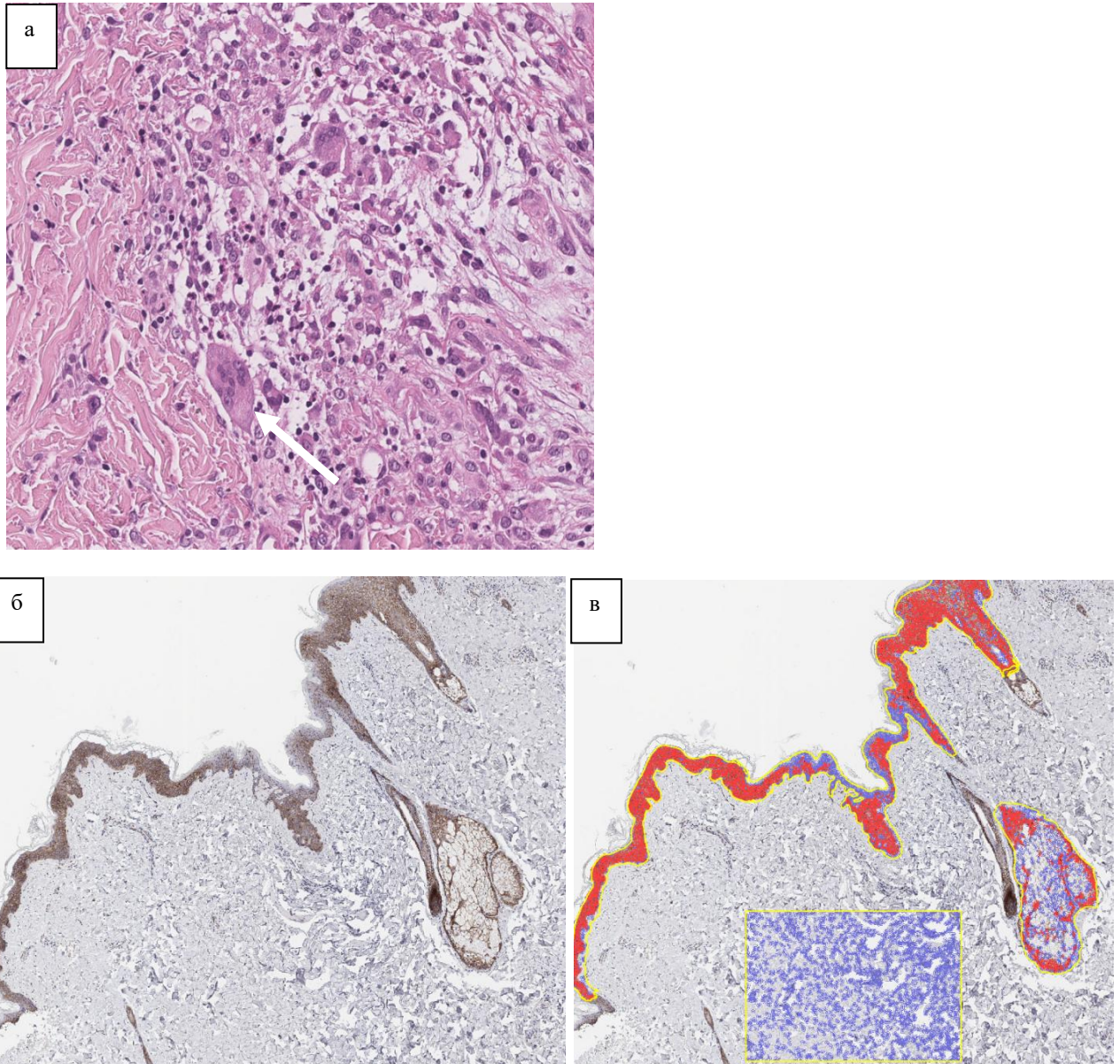
Компартмент	Наличие фолликулита (23/43,4%)	Отсутствие фолликулита (30/56,6%)	p
beta-Catenin Позитивность Э %	83,2687 [73,44915; 89,0758]	90,8965 [82,743675; 94,647475]	0,033
beta-Catenin Позитивность ПК %	49,93565 [31,796775; 64,32345]	58,2174 [34,4553; 64,49875]	0,786
beta-Catenin Позитивность Д %	0,0878 [0,0; 0,3528]	0,2651 [0,089225; 0,71175]	0,099
beta-Catenin Общая позитивность %	39,7119 [37,3212; 50,90845]	41,9275 [27,71515; 50,894775]	0,560

*Примечание* – beta-Catenin Позитивность Э % – экспрессия beta-Catenin в кератиноцитах эпидермиса, beta-Catenin Позитивность ПК % – экспрессия beta-Catenin в себоцитах сальных желез, beta-Catenin Позитивность Д % – экспрессия beta-Catenin в фибробластах дермы, beta-Catenin Общая позитивность % – общая экспрессия beta-Catenin

Нами установлено, что у пациентов с акне тяжелой степени тяжести при морфологически диагностированном фолликулите (23/43,4%) регистрировалось достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) повышение экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса (83,2687 [73,44915; 89,0758]) в сравнении с пациентами ( $n = 30/56,6\%$ ) без морфологического признака фолликулита (90,8965 [82,743675; 94,647475]). В остальных изученных компартментах статистически значимых отличий выявлено не

было ( $p > 0,05$ ) (Таблица 4.12).

При продуктивном воспалении иммуногистохимически определялась повышенная экспрессия бета-катенина в фибробластах дермы и общая позитивность (Рисунок 4.8).



*Примечание* – а) Продуктивное воспаление. Выявленная полиморфноклеточная инфильтрация на месте разрушенного волосяного фолликула с примесью в инфильтрате большого количества нейтрофилов и гигантоклеточной реакцией (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 350$

б) Экспрессия beta-Catenin, общая позитивность, (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии),  $\times 100$ .

в) Экспрессия beta-Catenin, общая позитивность, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет- негативно окрашенные клетки, красный цвет –положительно окрашенные клетки). Позитивность 46,7961%,  $\times 100$ .

Рисунок 4.8 – Гистологическая картина (а) и иммуногистохимическое исследование: окрашивание на бета-катенин (б, в) (Пациентка К., 18 лет, акне тяжелой степени тяжести)

Анализ взаимосвязи продуктивного воспаления и экспрессии бета-катенина представлен в Таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Анализ взаимосвязи продуктивного воспаления и экспрессии бета-катенина

Компартмент	Наличие продуктивного воспаления (31 (58,5%))	Отсутствие продуктивного воспаления (n = 22/41,5%)	p
beta-Catenin Позитивность Э %	89,3265 [74,30385; 95,4196]	86,0694 [80,48695; 91,24135]	0,411
beta-Catenin Позитивность ПК %	54,247 [33,841575; 64,272575]	45,6954 [34,4553; 64,6823]	0,986
beta-Catenin Позитивность Д %	0,2935 [0,0941; 1,24105]	0,0769 [0,0; 0,255225]	0,026
beta-Catenin Общая позитивность %	45,0245 [38,34545; 52,4194]	37,02635 [26,802825; 45,335]	0,012

*Примечание* – beta-Catenin – бета-катенин, beta-Catenin Позитивность Э % – экспрессия beta-Catenin в кератиноцитах эпидермиса, beta-Catenin Позитивность ПК % – экспрессия beta-Catenin в себоцитах сальных желез, beta-Catenin Позитивность Д % – экспрессия beta-Catenin в фибробластах дермы, beta-Catenin Общая позитивность % – общая экспрессия beta-Catenin

Как представлено в Таблице 4.13 у пациентов с акне тяжелой степени тяжести при наличии продуктивного воспаления у 31 (58,5%) пациентов регистрировалось достоверно значимое ( $p < 0,05$ ) повышение экспрессии бета-катенин в фибробластах дермы (0,2935 [0,0941; 1,24105]) у пациентов с акне при наличии продуктивного воспаления в сравнении с пациентами без продуктивного воспаления n (22/41,5%) (0,0769 [0,0; 0,255225],  $p = 0,026$ ), повышение общей позитивности по бета-катенину у пациентов с акне при наличии продуктивного воспаления (45,0245 [38,34545; 52,4194]) в сравнении с пациентами без продуктивного воспаления (37,02635 [26,802825; 45,335],  $p = 0,012$ ). В остальных изученных компартментах статистически значимых отличий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Корреляционные взаимосвязи основных биохимических, иммунологических и иммуногистохимических показателей высокой степени значимости представлены на Рисунке 4.9.

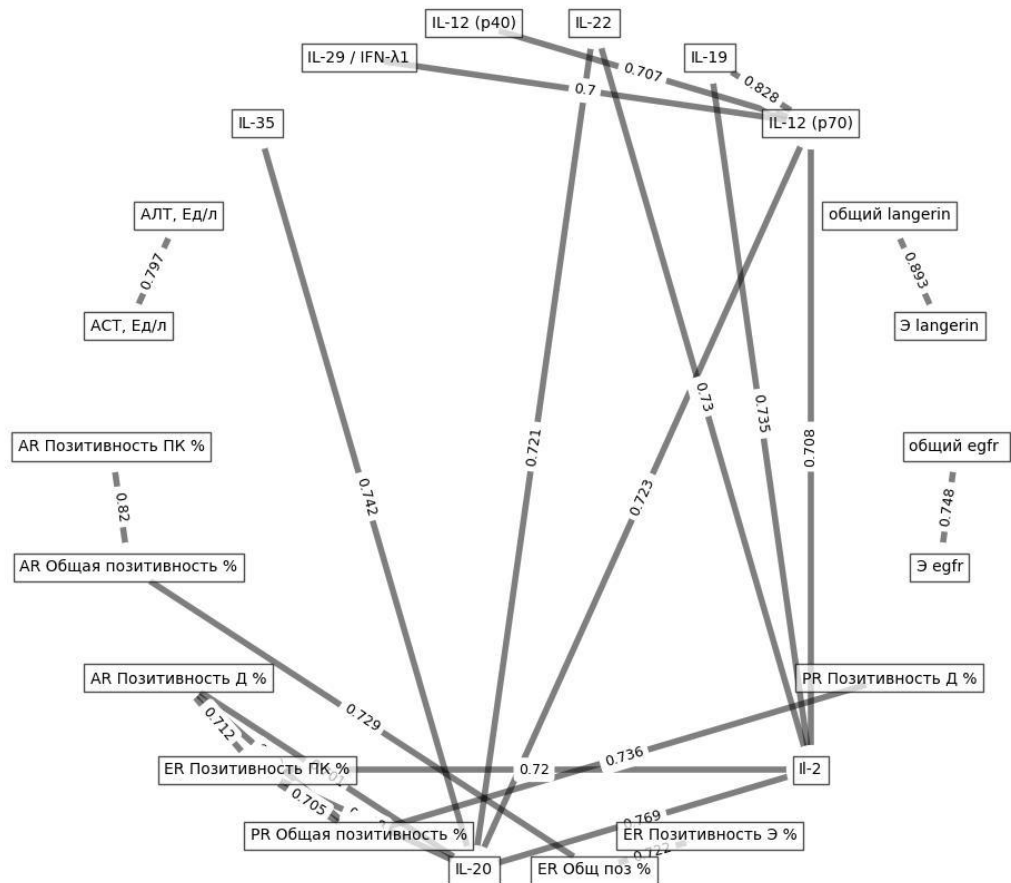


Рисунок 4.9 – Корреляционные взаимосвязи основных биохимических, иммунологических и иммуногистохимических показателей высокой степени значимости ( $r_s > 0,7$ )

Таким образом, данные исследования показали наличие сложной патогенетической взаимосвязи изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения.

#### 4.2. Иммунологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические детерминанты тяжелого течения акне

Патогенез акне является сложным и включает взаимодействие иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических факторов. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе патогенеза акне, до сих

пор остаются неясными [8, 116].

#### 4.2.1. Иммунные механизмы воспаления при тяжелой степени акне

В патогенезе акне первым этапом воспалительной реакции является активация кератиноцитов, которая начинается с распознавания *S. acnes* TLR. Стимуляция TLRs вызывает активацию белковых сигнальных каскадов, включая киназный путь, ассоциированный с ILR-1, что приводит к активации NFκB. Кроме того, во внутрифолликулярных протоках и сальных железах *S. acnes* через TLR2 стимулируют клетки Лангерганса, кератиноциты устья СВФ и себоциты, что приводит к выработке IL-12, IL-8, IL-6, IFNγ и TNF-α. *S. acnes* активирует кератиноциты, макрофаги и себоциты через TLR2, что приводит к выработке TNFα, IL-1β, IL-8 и MMP через AP1 и NF-κB [239]. Эти цитокины диффундируют из эпидермиса в фолликулы в дерме, усиливая местное воспаление в глубоких слоях дермы с разрывом СВФ. Цитокины секретируются по MyD88-зависимому пути через TLR2 и TLR4. Лиганды TLR2 и TLR4 включают белок группы B1 с высокой подвижностью (high-mobility group B1 protein, HMGB1), белок теплового шока 60 (heat shock protein, HSP60), HSP70, эндотоксин, гиалуроновую кислоту, конечные продукты гликирования и компоненты внеклеточного матрикса. Компоненты грамположительных бактерий, таких как *S. acnes*, связываются с TLR4. В совокупности эти лиганды и кофакторы заметно повышают функциональность TLR [43].

Дисбаланс активации факторов воспаления при тяжелом течении акне способствует стойкой хронической активации врожденного иммунитета, поддерживая активацию и пролиферацию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с формированием компенсаторной реакции на выраженное воспаление с недостаточным ингибированием цитокинового каскада и снижением иммунного ответа к грибковой инфекции. Приводятся данные, что на начальном этапе развития акне CD4<sup>+</sup> инфильтрируют перифолликулярную область, тогда как на этапе

формирования микрокомедона определяются макрофаги, CD3+, CD4+ в синергизме с активацией молекул адгезии сосудов, E-селектина и интегрина. При этом важным аспектом является направленность иммунного ответа больного акне как на развивающееся воспаление, так и на *S. acnes*, результатом которого является секреция провоспалительных регуляторных факторов. Однако имеются весьма противоречивые данные о роли факторов воспаления в патогенезе акне. Так, данные ряда исследований свидетельствуют о повышении секреции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , опосредованном TLR2. Другие исследователи сообщают о снижении провоспалительных факторов, включая IFN- $\gamma$ , IL-12p40 и IL-8mRNA [43]. Имеются данные о повышении противовоспалительного цитокина IL-10 на фоне сниженной секреции IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-12. Приводятся сведения об отсутствии повышения IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 или IL-12p70 в сыворотке крови пациентов акне. Сообщается о повышении IL-1 и IL-12 на фоне снижения IL-10 [272, 301].

Активация врожденного иммунитета инициирует провоспалительную реакцию с целью элиминации патогена, регулируемая цитокинами. В последующем активируются противовоспалительные факторы, необходимые для завершения воспалительной реакции. Этот комплекс обеспечивает восстановление гомеостаза иммунной системы для развития репаративных процессов, блокировки гиперреактивности и повреждения собственных тканей. Важно отметить, что в этом процессе активация TLR вызывает секрецию как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

Одним из первых цитокинов на ранней стадии воспалительного ответа секретируется IL-2 активированными T-клетками, которые в свою очередь также синтезируют IL-2 и его рецептор. Другой эффект IL-2 реализуется в стимуляции NK-клеток. Нами установлена повышенная экспрессия провоспалительного цитокина IL-2 ( $24,15 \pm 0,296$  пг/мл,  $< 0,0001$ ), характеризующий иммунный ответ Th-1 (CD4), что способствует стойкой хронической активации врожденного иммунитета, поддерживая активацию и пролиферацию CD4+ T-лимфоцитов вокруг фолликула и в эпидермисе. Полученные нами впервые данные свидетельствуют о

последовательном участии цитокинов семейства IL-12 на разных этапах костимуляции Т-клеток в воспалительном ответе при акне тяжелого течения, что в целом обуславливает Th-1 направленность иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL-27 и IL-35, свидетельствуя о продолжающемся хроническом воспалении [12]. Полученные нами данные о повышении синтеза IL-2 свидетельствуют о развитии воспалительной реакции и в результате избыток IL-2 способствует генерации, выживаемости и функциональной активности регуляторных Т-клеток Foxp3+. Показано, что одним из патогенетических механизмов *S. acnes* при акне является проявления свойств суперантигена и развитие токсической реакции преимущественно при тяжелой степени тяжести, что формируется при избыточной секреции цитокинов, включая IL-2. Соответственно полученный нами результат повышенного синтеза IL-2 является фактором реализации свойств суперантигена *S. acnes*. В последующем бактериальные компоненты клетки путем связывания с TLR индуцируют секрецию IL-12, повышенный уровень которого был нами диагностирован. При этом IL-12 детерминирует Th-1-ответ, обеспечивающего защиту от внутриклеточных патогенов. В результате IL-2 способствует стойкой хронической активации врожденного иммунитета, поддерживая активацию и пролиферацию CD4+ Т-лимфоцитов вокруг фолликула и в эпидермисе.

Имеются сведения, что семейство IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35) играет важное значение при воспалительных реакциях и является связующим звеном между врожденной и адаптивной иммунной системами. IL-12p40 (p40) представляет собой субъединицу семейства цитокинов IL-12, которая связывается с субъединицей p35 с образованием IL-12p70 (IL-12) и с субъединицей p19 с образованием IL-23. Повышение секреции IL-12 (p40 и p70), выявленное нами у пациентов тяжелой степени акне обеспечивает усиление цитотоксической активности NK-клеток и за счет антиангиогенной активности блокирует образование новых кровеносных сосудов в очагах поражения. Полученные нами данные повышенной секреции IL-12p40 у пациентов с акне тяжелого течения согласуются с результатами, полученными Han R, et al. (2018) [165]. В свою

очередь, IL-12 активирует преобразователь сигнального фактора транскрипции и активатор транскрипции 4 (STAT4), индуцируя продукцию IFN- $\gamma$  клетками Th-1, в то время как IFN- $\gamma$  способствует дифференцировке клеток Th-1 и индуцирует секрецию хемокинов для миграции иммунных клеток.

IL-12 стимулирует секрецию INF- $\gamma$  и, вероятно, как выявлено нами, интерферонов III типа, инициирующий бактериальную активность фагоцитарных клеток и, следовательно, усиливающий врожденный иммунный ответ. Последующая избыточная секреция IL-12 активирует дендритные клетки с дальнейшей секрецией ими IL-12 и созреванием клеток Лангерганса. При этом отмечается антагонистическое влияние IL-12 и интерферонов на дифференцировку Th2. Подобно IL-12, IL-23 также индуцирует выработку IFN в Т-клетках и дендритных клетках. Основными продуцентами IL-27 являются дендритные клетки и макрофаги. Учитывая, что IL-27 способствует активному росту активированных наивных Т-клеток, обеспечивающих включение IL-27 в быструю инициацию ответа на воспалительную реакцию, диагностированное нами отсутствие статистически значимого повышения IL-27 свидетельствует об продолжающемся хроническом воспалении. Показано, что T<sub>reg</sub> секретируют IL-10 и IL-35. Полученные нами данные об отсутствии статистически значимого повышения IL-35 свидетельствуют о нереализации иммуносупрессивного эффекта IL-35 на Т-клетки (Th-1, Th-17) путем прекращения клеточного цикла в фазе G1. Это подтверждает отсутствие противовоспалительного эффекта IL-35 при тяжелом акне, что поддерживает вялотекущее воспаление [12].

Важным представлялось исследование роли в патогенезе акне семейства IL-10, включающего IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26 и более отдаленно связанных интерферонов III типа IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 [44]. IL-10 – противовоспалительный цитокин, который продуцируется несколькими типами клеток, включая T<sub>reg</sub>, Th2-хелперы и моноциты. В большинстве исследований было установлено снижение IL-10 при акне, что, объяснялось угнетением противовоспалительной активности и, как следствие, отмечалось развитие воспаления [18, 272]. Однако в нашем исследовании у пациентов тяжелой степени

тяжести акне выявлено достоверное повышение IL-10, что, по нашему мнению, является компенсаторной реакцией на интенсивное воспаление. Повышенный уровень IL-10 ингибирует функцию антигенпрезентирующих клеток и, таким образом, активацию как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Высокая экспрессия IL-10 может способствовать развитию хронического воспаления, поддерживаемого присутствием *S. acnes* [44]. Полученные нами данные о повышении IL-10 согласуются с результатами Rahmayani T. и соавт. (2019). Высокая секреция IL-10 может способствовать развитию хронического воспаления, поддерживаемого присутствием резистентных штаммов *S. acnes*. С точки зрения предполагаемой роли IL-10 в патогенезе акне, необходимо подчеркнуть, что этот цитокин индуцирует дифференцировку моноцитов в макрофаги CD209<sup>+</sup> CD163<sup>+</sup> и было показано, что макрофаги CD209<sup>+</sup> фагоцитируют *S. acnes*, а CD163 является рецептором-поглотителем гема [228, 289, 301].

Результаты нашего исследования о повышении IL-10 позволяют предположить модель, в которой IL-10 может частично ингибировать воспалительную реакцию при акне, индуцируя дифференцировку моноцитов в макрофаги, которые поглощают как *S. acnes*, так и клеточный детрит. При этом повышенное содержание IL-10 увеличивает Th2-поляризацию иммунного ответа, который ингибирует клеточно-опосредованный иммунитет и синтез макрофагами провоспалительных медиаторов: цитокинов, эйкозаноидов, активных метаболитов кислорода и азота. Отметим, что IL-2 и IL-10 являются маркерами врожденного иммунитета. Однако, несмотря на диагностированную нами повышенную секрецию IL-10 при тяжелой степени акне, активность его ингибирующего действия на воспаление и цитокиновый каскад, вероятно, недостаточно, что подтверждается выявленным нами избыточным синтезом IL-12, который должен был быть снижен под воздействием IL-10. Кроме того, повышение уровня IL-10 является одним из маркеров слабовыраженного иммунного ответа к инфекционным агентам, что соответствует полученным нами данным гистологического исследования. Согласно нашим результатам

гистоморфологически определялось гнойное воспаление с признаками организации с очаговой гигантоклеточной реакцией вокруг кератина разрушенного комедона, присутствовали колонии микроорганизмов. Как следствие гранулематозного воспаления происходит относительная изоляция патогенов от внутренней среды организма, однако данный процесс является патофизиологическим механизмом хронизации воспалительного процесса при акне. Одной из возможных причин хронического воспаления являются высокая иммуногенность патогенов, их повышенная устойчивость к гидролазам, лейкоцитам и макрофагам, что в нашем исследовании подтверждено сохранением микроорганизмов в структуре дермы.

Имеются сведения, что IL-19 экспрессируется эпителиальными клетками под влиянием *S. acnes*. Этот путь опосредован активацией TLR2 с секрецией IL-1 $\beta$ , который индуцирует IL-19 [270]. Полученные нами данные повышенной секреции IL-19 согласуются с результатами Saleh H.M. et al (2021) и Bazid H. et al. (2022). Учитывая, что при воспалительном процессе IL-19 секретируется кератиноцитами, очевидна его роль в поддержании хронического течения воспаления при акне. При этом IL-19 изменяет соотношение Th-1/Th2 в сторону Th2 и повышает выработку регуляторов апоптоза (молекул bcl-2) клетками. В дополнении повышенная секреция IL-19 вызывает дифференцировку Th-клеток посредством синтеза IL-10 с последующей активацией собственной секреции через активацию гетеродимерного комплекса, включающего цитокиновые рецепторы класса II: альфа и бета рецепторов IL-20 [78, 308].

Показано, что IL-20 инициирует каскады трансдукции с участием STAT3 и стимулирует индукцию провоспалительных генов, включая *TNF- $\alpha$*  и *MCP-1*. Полученные нами результаты повышения уровня IL-20 у пациентов с акне тяжелой степени тяжести с одной стороны свидетельствуют о хроническом воспалении, с другой приводят к гиперпролиферации кератиноцитов и патологической эпидермальной дифференцировке. Помимо этого, избыточное ингибирование ангиогенеза под влиянием IL-20 является

дополнительным фактором, препятствующим восстановительной регенерации поврежденных тканей и усугубляющим течение дерматоза.

Известно, что IL-22 секретируется субпопуляцией Т-хелперов – Th22 и участвует в модуляции тканевых реакций при воспалении. В коже IL-22 индуцирует пролиферацию кератиноцитов и гиперплазию эпидермиса, ингибирует терминальную дифференцировку кератиноцитов и способствует выработке антимикробных белков [[256, 379]. Диагностированный нами повышенный уровень IL-22 у пациентов с акне подтверждает высокую активность воспалительной реакции и патологическую гиперпролиферацию кератиноцитов при тяжелом течении заболевания.

Установлено, что IL-26 секретируется активированными клетками памяти Th-17 и NK22, стимулирует дендритные клетки через TLR9, а комплексы IL-26/ДНК активируют моноциты через инфламмасому и цитозольный стимулятор путей генов интерферона (cytosolic stimulator of interferon genes, STING). При этом IL-26 является носителем внеклеточной ДНК, а также проявляет антимикробные свойства. Эти свойства предполагают, что IL-26 является новым семейством белков - киноцидины, участвующих в межклеточном взаимодействии и обладающих бактерицидными свойствами [295]. Приводятся данные, что антимикробная активность IL-26 подтверждена в отношении *S. aureus* за счет гибели микроорганизмов и ингибирования образования биопленки. Напротив, сообщается, что IL-26 не влияет на рост *S. acnes* [243, 362]. Полученные нами данные о повышении IL-26 при тяжелом течении акне позволяют предположить механизм формирования хронического воспаления. Секреция IL-26 индуцирует выработку медиаторов воспаления эпителиальными клетками и способствует образованию воспалительных Th-17 клеток. В случае хронического воспаления IL-26 может связываться с внеклеточной ДНК, высвобождаемой при разрушении клеток во внеклеточную среду, особенно на участках обширной поврежденной ткани. Комплексы IL-26/ДНК могут затем активировать врожденные иммунные клетки, такие как моноциты, иницируя петлю положительной обратной связи (т.е. производство IL-26 активированными клетками Th-17 и высвобождение ДНК

разрушенными клетками в результате хронического повреждения тканей), приводящую к хроническому воспалению и повреждению тканей [44].

При этом в отличии от других членов цитокинов семейства IL-10, провоспалительные свойства IL-26, по-видимому, в основном связаны с его способностью действовать как носитель внеклеточной ДНК, свойство, которое было бы наиболее важным во время хронического воспаления, связанного с повреждением тканей. Это свойство идентифицирует IL-26 как главный фактор хронического воспаления.

Установлено, что интерфероны III типа, в дополнении к функции врожденного противовирусного иммунитета, играют важную роль в развитии специфического иммунитета, контролируя развитие цитотоксических ответов Т-клеток. IFN- $\lambda$  продуцируется вместе с IFN I типа, но, помимо повышения регуляции STAT1 и 2, также индуцирует STAT3, 4 и 5, а также Akt, MAPK, JNK и ERK1/2 и, по-видимому, более зависим от NF- $\kappa$ B, чем от IFN I типа. IFN- $\lambda$  модулирует ответы Th2 путем ингибирования IL-13 [292]. Полученные нами данные о повышенном синтезе интерферонов III типа IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 свидетельствуют об избыточной активации патогеном PRR, включая TLR, что является одним из факторов формирования воспаления [44].

Таким образом, дисбаланс активации факторов, участвующих в воспалении при тяжелом течении акне способствует стойкой хронической активации врожденного иммунитета, поддерживая активацию и пролиферацию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов с формированием компенсаторной реакции на выраженное воспаление с недостаточным ингибированием цитокинового каскада и снижением иммунного ответа к инфекции. Впервые полученные нами данные свидетельствует о последовательном участии цитокинов семейства IL-12 на разных этапах костимуляции Т-клеток в воспалительном ответе при акне тяжелого течения, что в целом обуславливает Th-1 направленность иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL-27 и IL-35, свидетельствуя о продолжающемся хроническом воспалении. Впервые нами уточнена роль цитокинов семейства IL-10 в патогенезе акне, включающая

провоспалительный компонент хронизации воспаления (IL-10, IL-19, IL-22, IL-26, IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), антимикробную активность (IL-22, IL-26), патологический фолликулярный гиперкератоз (IL-20, IL-22) и ингибирование ангиогенеза (IL-20).

#### 4.2.2. Иммуногенетические механизмы патогенеза акне тяжелого течения

Предполагается, что в процессе воспалительной реакции при акне *C. acnes* активируют клетки путем взаимодействия с TLR2 и TLR4. Это взаимодействие приводит к секреции провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-1, а также IL-8 и IL-12. IL-8 способствует хемотаксису нейтрофилов и дальнейшему повреждению эпителия сальных желез, тогда как IL-12 способствует иммунному ответу Th-1 типа. TLR-2 играет решающую роль в комедогенезе и воспалении через активацию транскрипционных ядерных факторов, таких как NF- $\kappa$ B, путем запуска продукции нескольких цитокинов, включая IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-12 и через активацию других клеток, таких как макрофаги, естественные киллеры (NK) и нейтрофилы. Вследствие активации TLR молекулярные сигналы передаются по двум основным сигнальным путям, которые приводят к активации NF- $\kappa$ B или митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК). Эти два различных пути регулируются первичной миелоидной дифференцировкой, опосредованной протеином 88 MyD88-зависимым и MyD88-независимым путями. MyD88 взаимодействует с рецептором интерлейкина-1 (IL-1R)-ассоциированной киназой (interleukin-1 receptor (IL-1R)-associated kinase, IRAK)-4 и активирует IRAK-4. Активированные IRAK также взаимодействуют с рецептором фактора некроза опухоли (TNFR)-ассоциированным фактором 6 (tumour necrosis factor receptor (TNFR)-associated factor 6, TRAF6) [44, 81, 146, 275, 276].

Себоциты человека *in vitro* конститутивно экспрессируют функциональные рецепторы TLR2, TLR4, TLR6 и молекулу корецептора CD14, а также IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и CXCL-10. TLR играют решающую роль в индукции антимикробных

реакций в различных клетках, активируя несколько этапов в тех воспалительных реакциях, которые помогают устранить бактерии и координировать системную защиту [392, 394]. Тем не менее, учитывая значительную роль TLR в воспалительном процессе, актуальными явились дальнейшие исследования для изучения значения полиморфизмов генов *TLR* в иммунном патогенезе акне. Поскольку мРНК представляет собой функциональный мост между ДНК и синтезом белка и является первым этапом к определению функциональной роли в семействе генов, мы предположили, что полиморфизмы в экспрессии мРНК *TLR2* и *TLR4* могут активировать иммунную систему и запускать воспалительную реакцию при акне. Выявленная нами достоверно повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (1,2 [0,86; 2,37] отн. ед. и 9,66 [5,32; 53,94] отн. ед.,  $p < 0,05$ ), что составляет повышение в 2 и 7,9 раза соответственно) вероятно, обусловлено распознаванием лигандов как различных патогенов, так и эндогенных молекул, секретирующихся при повреждении тканей вследствие длительного течения акне тяжелой степени, что подтверждает данные о вовлечении данных рецепторов в патогенез акне. Также *TLR* увеличивают экспрессию генов, связанных с воспалительными факторами, таких как TNF, IL-1, IL-6 и IL-12. При этом, вероятно, повышение экспрессии *TLR* могут приводить к снижению чувствительности к микроорганизмам, чтобы сбалансировать гиперактивность врожденной иммунной системы. Важным подходом в терапии тяжелой формы акне является поддержание длительной ремиссии после окончания приема системного изотретиноина. Модуляция экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* может являться регулирующим звеном в нормализации секреции *TLR2* и *TLR4*, что, может обеспечить противовоспалительный эффект и будет являться новым перспективным терапевтическим подходом при акне. Кроме того, в нашем исследовании показано, что у пациентов с атрофическими рубцами отмечались достоверно повышенные уровни IL-2 и IL-10 на фоне достоверно повышенной экспрессии генов *TLR2* и *TLR4*. Эти данные свидетельствуют о гиперэргическом типе воспалительной реакции, что обуславливает развитие атрофических рубцов и является точкой

приложения разработки противовоспалительных местных и системных препаратов для лечения акне.

Возможная модель адаптивного иммунного ответа при акне следующая. Врожденный иммунный ответ стимулирует секрецию себоцитами CXCL-8, который, в свою очередь, активирует миграцию CD4<sup>+</sup>T-клетки в зону вокруг СВФ. Цитокины, синтезируемые себоцитами, *S. acnes* и сигналы антигенпрезентирующих клеток (АПК) вызывают дифференцировку CD4<sup>+</sup>T-клеток в Th-1, Th-17 или T<sub>regs</sub>. Дифференцировке и пролиферации клеток Th-17 способствуют различные цитокины, такие как IL-17, IL-1β, IL-6, TGF-β и IL-23. Кроме того, функциональное взаимодействие между себоцитами и *S. acnes* индуцирует созревание АПК, что приводит к преимущественной генерации клеток Th-17 по сравнению с клетками Th-1. Активация клеток Th-1 и Th-17 усиливает как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ, в то время как активированные T<sub>regs</sub> функционируют как супрессоры иммунного ответа.

При нарушении регуляции активности TLR развиваются иммунопатологические реакции, приводящие к развитию заболеваний, включая акне. Недавние достижения в области геномики человека позволили получить экспериментальные данные о нескольких полиморфных остатках в гене и белке TLR. Такие полиморфизмы в *TLR* могут влиять на иммунный ответ (восприимчивость или резистентность) индивидуума к патогенной инфекции, главным образом, влияя на взаимодействие патогена-хозяина [385].

Однако исследования экспрессии генов *TLR* и генов их регуляторных адапторных белков при акне ранее не проводились. Ранее рядом исследований было показано повышение провоспалительных цитокинов на фоне снижения противовоспалительных факторов при акне. При этом важным является факт, что ответ клеток иммунной системы на цитокины реализуется при экспрессии на поверхности клеток соответствующих рецепторов. Установлено, что гены собственно цитокинов, а также их рецепторов имеют аллельный полиморфизм. Точечные мутации, которые приводят к аллельному полиморфизму, определяются как в кодирующих, так и некодирующих областях генов цитокинов. Имеются

данные, что довольно часто определяются аллельные варианты генов цитокинов, которые формируются при мутации интронных регионов, напрямую не влияющих на последовательность аминокислот.

Проведенный нами анализ показал достоверный иммунологический дисбаланс факторов, участвующих в воспалении у пациентов с тяжелым течением акне, что обусловило целесообразность изучения регуляторных механизмов генов, кодирующих эти цитокины и их рецепторы. Особый интерес представляло изучение генов рецепторов цитокинов, продукция которых была выявлена нами у пациентов с акне тяжелой степени тяжести с целью оценки сопоставимости уровня секретируемых цитокинов и регуляторной активности их рецепторов [21].

Учитывая полученные данные о дисбалансе системы цитокинов, проведена оценка генетической детерминированности синтеза некоторых цитокинов и их рецепторов: *IL-2RA*, *IL-10*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-12RB1*, *IL-12RB2*.

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов *IL-2RA*, *IL-10*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-12RB1* и *IL-12RB2* у пациентов с тяжелым течением акне представлено в Таблице 4.14.

Согласно результатам проведенного исследования (Таблица 4.14), установлено достоверно значимое увеличение частоты генотипов и альтернативного аллеля генов *IL-2RA* (rs7069976, rs9804284, rs942199) и *IL-10* (rs3024494) в интронах у пациентов акне тяжелого течения по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). По остальным изученным SNPs генов *IL-10RA* (rs56175324, rs540712256), *IL-10RB* (-(.), *IL-12RB2* (rs17129745, rs17129747), rs554063682 *IL-12RB1* частота альтернативного аллеля у пациентов с акне тяжелой степени не отличалась от группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Анализ генотипов исследованных полиморфизмов генов цитокинов и их рецепторов: *IL-2RA*, *IL-10*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-12RB1*, *IL-12RB2* показал отсутствие статистически достоверной ассоциации с развитием акне тяжелого течения ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4.14 – Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов *IL-2RA*, *IL-10*, *IL-10RA*, *IL-10RB*, *IL-12B*, *IL-12RB1* и *IL-12RB2*

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Генотипы и аллели, %	Экзон/интрон	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (ДИ 95%, уровень значимости)
<i>IL-2RA</i>	10:6061277	rs7069976	A/A (100%)	интрон	0,000001	2,481 (0,0484–127,204) p = 0,651
<i>IL-2RA</i>	10:6062051	rs9804284	A/A (100%)	интрон	0,000001	2,481 (0,0484–127,204) p = 0,651
<i>IL-2RA</i>	10:6063383	rs942199	C/C (100%)	интрон	0,000001	2,481 (0,0484–127,204) p = 0,651
<i>IL-10</i>	1:206943351	rs3024494	C/C (100%)	интрон	0,000001	2,481 (0,048–127,204) p = 0,651
<i>IL-10</i>	1:206945738	rs145922845	C/C (98%). C/T (2%)	экзон (ns)	0,525	1,221 (0,048–30,606), p = 0,903
<i>IL-10RA</i>	11:117857271	rs56175324	C/C (98%). C/T (2%)	интрон	0,525	1,221 (0,048–30,606), p = 0,903
<i>IL-10RA</i>	11:117857388	rs540712256	C/C (94%) C/T (6%)	интрон	0,268	2,907 (0,146–57,579) p = 0,483
<i>IL-10RB</i>	21:34655334	-(-)	-/A (90%). A/- (10:%)	интрон	0,037	0,125 (0,012–1,236), p = 0,075
<i>IL-12RB2</i>	1:67779486	rs17129745	G/G (98%). G/A (2%)	интрон	0,367	2,055 (0,096–43,775) p = 0,644
<i>IL-12RB2</i>	1:67779564	rs17129747	GTG/GTG (86%) GTG/GG (14%)	интрон	0,086	6,497 (0,362–116,489) p = 0,203
<i>IL-12RB1</i>	19:18171930	rs554063682	A/A (98%) A/C (2%)	splicing	0,525	1,221 (0,048–30,606) p = 0,903

Полученные нами данные о достоверном повышении частоты генотипов и альтернативного аллеля генов *IL-2RA* (rs7069976, rs9804284, rs942199) и rs3024494 *IL-10* определены в интронах и поэтому оказывают опосредованное влияние на функциональную активность белков – цитокинов через изменение функциональных сайтов, которые контролируют транскрипцию, созревание и транспортировку соответствующих мРНК. Достоверное повышение частоты генотипов и альтернативного аллеля гена *IL-2RA* (rs7069976, rs9804284, rs942199), вероятно является фактором, активирующим ответ рецепторов IL-2 на повышенную секрецию IL-2. При этом после презентации антигенов дифференцировка Т-клеток регулируется комбинацией сигналов распознавания антигена комплексом рецепторов Т-клеток (T cell receptor complex, TCR), костимулирующими сигналами через рецепторы костимуляции, такие как CD28, и сигналы роста через цитокиновые рецепторы IL-2 (IL-2R). В результате

реализация эффекта Т-лимфоцитов обеспечивается через рецепторы цитокинов: IL-2R, IL4R или IL7R. Это инициирует воспалительную реакцию и поддерживает ее персистирующее течение при акне тяжелой степени.

Важным аспектом исследования было изучение транскрипционного контроля гена *IL-10*, в связи с тем, что IL-10 продуцируется Th2 и является основным регулятором воспалительного ответа. При оценке аллельных вариантов гена *IL-10* выявлено, что с достоверно повышенной частотой альтернативного аллеля rs3024494 *IL-10* коррелирует избыточная продукция IL-10. Проведенный анализ распределения генотипов и аллелей второго варианта rs145922845 *IL-10* не установил статистически значимых различий у пациентов с акне тяжелой степени тяжести и группы сравнения ( $p > 0,05$ ). Это, вероятно, обуславливает недостаточную ингибирующую роль IL-10 на цитокины, продуцируемые Th-1, что ведет к повышенной секреции провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-2, IL-6, TNF-а и семейства интерферонов. По нашим данным на фоне повышения IL-10 диагностированы повышенные уровни IL-2 и интерферонов III типа IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1.21 [33].

Анализ распределения SNPs генов рецепторов *IL-10* – *IL-10RA* и *IL-10RB* показал отсутствие достоверно значимой ассоциации с тяжелым течением акне, что, вероятно, свидетельствует о дефекте синтеза рецепторов IL-10 и, как следствие, недостаточности противовоспалительного влияния избыточно продуцируемого IL-10. Анализ распределения 1 SNPs гена рецептора *IL-12RB1* и 2 SNPs гена рецептора *IL-12RB2* не выявил статистически значимых различий у пациентов с акне тяжелого течения и группы сравнения, что, по-видимому, свидетельствует об отсутствии активации рецепторов IL-12 (p40) и IL-12 (p70) на фоне пролонгированной секреции цитокинов, что ведет к недостаточной активации Th-1 и затяжной воспалительной реакции в патогенезе акне тяжелого течения.

Таким образом, в основе иммунологического дисбаланса у пациентов с акне лежит дисбаланс цитокиновой регуляции опосредованный соответствующими генами. При этом предполагаемые пути, участвующие в патогенезе акне,

включают передачу сигналов хемокина, взаимодействие цитокин-цитоклиновых рецепторов и Fc-гамма-R-опосредованный фагоцитоз. Эти результаты могут помочь выяснить молекулярный механизм патогенеза акне, и предоставить потенциальные мишени для терапии дерматоза. Перспективным направлением патогенетической терапии акне будет являться таргетная терапия, направленная на ингибирование данных цитокинов.

### **4.2.3. Молекулярно-генетические детерминанты акне с прогрессирующим течением**

#### **4.2.3.1. Молекулярно-генетические факторы коморбидных заболеваний при акне**

Проведенный анализ полученных нами данных с применением единого методического подхода позволил определить синтропные гены коморбидных заболеваний у пациентов тяжелой формой акне. По данным литературы имеются сведения о единых патогенетических механизмах формирования дисфункции половых желез и гиперандрогении, однако исследования о наличии синтропии этих патологий до настоящего времени отсутствуют.

Проведенный нами анализ ассоциативных сетей позволил выявить общие гены для акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки, которые, вероятно, включены в сигнальные пути регулирования развития этих заболеваний. В данном разделе исследований изучены гены, которые кодируют структуры органов и тканей, вовлеченных в патогенез соответствующих нозологий. Проанализированы гены и диагностированные нами SNPs данных генов с различным уровнем клинической значимости взаимосвязи и риска развития коморбидной патологии (по данным базы

ClinVar). При этом нами из анализа исключены гены, кодирующие заболевания органов, которые в анамнезе фенотипически отсутствовали у наблюдаемой группы пациентов тяжелой формой акне. Для прогноза влияния диагностированных SNPs генов на функцию белка и, соответственно, вероятность развития патологии соответствующих органов, использованы программы SIFT и PolyPhen-2 (<http://sift.jcvi.org/>; [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index)) [183,184].

Анализ синтропных генов-кандидатов по двум и более коморбидным патологиям и акне установил, что синтропными генами акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки достоверно ассоциированы с этой патологией являются 10 генов с 17 SNPs (в одном гене выявлено 5 SNPs, в 3 генах – по 2 SNPs): rs6429275 *LYST*, rs1050239 *SMPD1*, rs3741622 *KMT2D*, rs3782357 *KMT2D*, rs10747559 *KMT2D*, rs12580349 *KMT2D*, rs2241726 *KMT2D*, rs13181 *ERCC2*, rs1052555 *ERCC2*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs2235326 *TMPRSS6*, rs2298749 *CFI*, rs10062086 *NSUN2*, rs6554827 *DNAH5*, rs7703349 *DNAH5*, rs16891982 *SLC45A2*. Установлено, что полиморфные локусы 18 генов-кандидатов с 21 SNPs (в одном гене выявлено 3 SNPs, в одном гене – 2 SNPs), оказывают достоверное протективное значение в развитии акне и коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки и являются дистропными: rs12144160 *CTPS1*, rs3768235 *BCL10*, rs1061502 *IRF7*, rs2066807 *STAT2*, rs3184504 *SH2B3*, rs1152783 *BCL11B*, rs2114716 *FAH*, rs12452076 *PLEKHM1*, rs773902 *F2RL3*, rs3817362 *MLPH*, rs2530664 *NF2*, rs2229032 *ATR*, rs73240314 *ATR*, rs201864026 *ATR*, rs61749601 *PIK3R1*, rs3752862 *RASA1*, rs449643 *SKIV2L*, rs10814836 *DOCK8*, rs690528 *ERCC6L2*, rs2230806 *ABCA1*, rs2230805 *ABCA1*. Оценка прогноза влияния диагностированных SNPs в синтропных генах-кандидатах при акне и двух и более коморбидных патологий на функцию белка по данным программ SIFT установила, что данная замена аминокислот в гене rs16891982 *SLC45A2* определена как «Deleterious» («Опасный») риск синтеза и продукции регулируемого данным геном белка; замена аминокислот в генах

rs3768235 *BCL10*, rs1061502 *IRF7*, rs1050239 *SMPD1*, rs2066807 *STAT2*, rs3184504 *SH2B3*, rs773902 *F2RL3*, rs13181 *ERCC2*, rs699664 *GGCX*, rs3817362 *MLPH*, rs2229032 *ATR*, rs449643 *SKIV2L*, rs690528 *ERCC6L2*, rs2230806 *ABCA1* определена как «Tolerated» («Допустимый»); по остальным генам-кандидатам значимость варианта определена как «Unknown» («Неизвестный») риск. По данным программы PolyPhen-2 было установлено, что влияние замены аминокислоты в генах rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2*, rs449643 *SKIV2L*, определены как «Probably Damaging» («Вероятно, вредный») риск синтеза и продукции регулируемых данными генами белков; влияние замены аминокислоты в генах rs2066807 *STAT2*, rs3184504 *SH2B3*, rs773902 *F2RL3*, rs13181 *ERCC2*, rs699664 *GGCX*, rs3817362 *MLPH*, rs2229032 *ATR*, rs690528 *ERCC6L2*, rs2230806 *ABCA1* определены как «Benign» («Доброкачественный»); по остальным генам-кандидатам значимость варианта определена как «Unknown» («Неизвестный») риск. Следует отметить, что «неизвестный» прогноз, по-видимому, объясняется не достаточными на сегодняшний день данными по исследованиям генетических детерминант акне.

Таким образом, проведенные нами исследования впервые позволили сформулировать гипотезу о синтропных генах-кандидатах акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки. Полученные нами впервые данные исследования молекулярно-генетических факторов синтропии при акне расширяют представления о патогенетических механизмах развития дерматоза.

#### **4.2.3.2. Молекулярно-генетические факторы наследственной детерминированности тяжелой формы акне**

В настоящее время имеются противоречивые данные о возможной сцепленности наследования акне с половыми хромосомами. Так, учитывая высокую распространенность тяжелых форм акне у пациентов мужского пола в китайской

популяции были проанализированы 2041 SNP Y-хромосомы у пациентов тяжелыми акне и установили отсутствие достоверных различий между группами пациентов акне и здоровых лиц [161].

Проведена оценка функционального значения и биологических путей 14 генов кандидатов репарации ДНК (*ERCC2*, *BRCA2*, *MSH6*, *MAD2L2*, *SMARCA1*, *FANCM*, *BLM*, *BUB1*, *NAF1*, *MASTL*, *ERCC5*, *RPL26*, *RAD51C*, *DDB2*) и 4 генов-кандидатов, локализованных в X-хромосоме (*ATP6AP1*, *ZRSR2*, *GATA1*, *BCOR*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания ( $ОШ > 1$ ,  $p < 0,05$ ).

Среди биологических путей, характеризующих функциональное значение рассматриваемых генов, сверхпредставительство имеют следующие: митотическая конверсия генов (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,008$ ), эксцизионная репарация нуклеотидов, связанная с транскрипцией (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), образование теломерных кругов кольцевой молекулы ДНК (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), сборка внехромосомной кольцевой ДНК (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), ответ на UVC (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), поддержание теломер с помощью рекомбинации (Fold Enrichment  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), каскад процессов, инициируемых в ответ на обнаружение повреждений ДНК и приводящих к индукции транскрипции (Fold Enrichment  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), отрицательная регуляция связывания ДНК регуляторного участка транскрипции (Fold Enrichment  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,01$ ), репликация ядерной ДНК (Fold Enrichment – 87,99,  $p_{FDR} = 0,04$ ).

Оценка молекулярной функции данных генов показало их участие в АТФ-зависимой активности ДНК-геликазы (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,006$ ), активности, способствующей образованию комплементарной двухцепочечной молекулы ДНК (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,009$ ), связывании вторичной структуры ДНК (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,008$ ), АТФ-зависимой активности зондирования повреждений ДНК (Fold Enrichment –  $> 100$ ,  $p_{FDR} = 0,03$ ).

Таким образом, на основании функционального значения и оценки биологических путей 14 генов-кандидатов репарации ДНК (*ERCC2*, *BRCA2*, *MSH6*, *MAD2L2*, *SMARCA1*, *FANCM*, *BLM*, *BUB1*, *NAF1*, *MASTL*, *ERCC5*, *RPL26*,

*RAD51C, DDB2*) и 4 генов-кандидатов, локализованных в X-хромосоме (*ATP6AP1, ZRSR2, GATA1, BCOR*), достоверно ассоциированных с высоким риском развития акне тяжелого течения, вероятно инициируется образование активных форм кислорода, увеличение активности окисления липидов и ДНК на фоне снижения уровня антиоксидантной защиты, а также дисбаланс функционирования митохондрий. Кроме того, в данных условиях фибробласты приобретают повышенную чувствительность к пероксиду водорода и оксиду азота, что свидетельствует о высоком уровне окислительного стресса [21]. Выявленные нами впервые SNPS генов репарации ДНК, по-видимому, ведут к нарушению репликации теломер, включая теломеры лейкоцитов, нарушению синтеза ДНК в лимфоцитах, что вызывает нарушение способности активированных Т- и В-клеток к пролиферации в ответ на активацию, опосредованную рецептором антигена, что может быть одним из патогенетических механизмов развития торпидного течения тяжелой формы акне.

#### **4.2.3.3. Молекулярно-генетические факторы себореи и патологического фолликулярного гиперкератоза**

В настоящее время установлено, что одним из ведущих факторов патогенеза акне является гиперсекреция себума гипертрофированными СЖ. Это клинически проявляется себорей и формирует морфологический субстрат комедонов, папул, пустул, поддерживая хроническое течение дерматоза [148, 325, 368].

Проведена оценка функционального значения и биологических путей 3 генов-кандидатов липидогенеза (*SMPD1, CUBN, LRP5*) и 3 генов-кандидатов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (*NSUN2, PTCH1, AP3B1*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания ( $ОШ > 1, p < 0,05$ ).

Среди биологических путей, характеризующих функциональное значение

рассматриваемых генов, сверхпредставительство имеют следующие: процесс метаболизма холестерина (Fold Enrichment –  $> 100$ , pFDR = 0,03), метаболизм стеролов (Fold Enrichment = 91,51, pFDR = 0,01). Данные о молекулярной функции изученных генов в программе Gene Ontology (<http://geneontology.org>) не представлены. Полученные нами данные по наличию SNPs полиморфизмов генов липидогенеза с одной стороны согласуются с данными биохимических исследований синтеза липидов СЖ, с другой стороны впервые доказывают генетическую детерминированность синтетической активности себоцитов. Полученные нами данные о SNPs генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, по-видимому, свидетельствуют о нарушении поляризованной миграции кератиноцитов в связи снижением клеточной адгезии.

Таким образом на основании функционального значения и оценки биологических путей 3 генов-кандидатов липидогенеза (*SMPD1*, *CUBN*, *LRP5*) и 3 генов-кандидатов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (*NSUN2*, *PTCH1*, *AP3B1*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания, вероятно, являются причиной дисбаланса синтеза липидов СЖ как в результате прямого регуляторного механизма через изменение экспрессии генов липидогенеза, так и опосредованным путем через нарушение экспрессии генов рецепторов инсулина. В результате нарушенного липидогенеза СЖ у пациентов тяжелой формой акне дисбаланс липидов вызывает нарушение как антимикробного потенциала, так и модулирования работы кератиноцитов и макрофагов, что ведет к нарушению иммунного гомеостаза кожи. В результате происходит дисбаланс в адгезии кератиноцитов к базальной мембране, что, возможно, является одним из патогенетических механизмов ее деструкции при тяжелой форме акне. Кроме того, полиморфизм генов транскрипции (*FOXN1*), ведет к нарушению контроля переключения дифференцировки базальных кератиноцитов вследствие дисфункции сигнальных путей Notch и p63 и других факторов транскрипции: фактор регуляции интерферона 6 (interferon regulatory factor 6, *IRF6*), AP2, и Криппель-подобный фактор 4 (Kruppel-like factor 4. *KLF4*). Это может быть одним из патогенетических

механизмов развития торпидного течения тяжелой формы акне [16].

#### 4.2.3.4. Молекулярно-генетические факторы развития рубцов

Дисбаланс процессов образования и разрушения коллагеновых волокон при акне является основой формирования дефекта соединительно-тканного каркаса с образованием рубцовой ткани. Показано, что в 80–90 % случаев происходит полное разрушение коллагена в дерме, что приводит к атрофическим рубцам. Реже отмечается избыточный синтез коллагена, который ведет к формированию гипертрофических или келоидных рубцов. Ремоделирование межклеточного матрикса также является фактором патогенеза акне и регулируется благодаря балансу MMP и TIMP. Генетическая регуляция синтеза и распада коллагена, MMP и TIMP играет определяющее значение в патогенезе акне тяжелого течения, однако изучена недостаточно [20, 162, 273, 274].

Проведена оценка функционального значения и биологических путей 5 генов-кандидатов формирования соединительно-тканного каркаса (*DNAH5*, *TMPRSS6*, *DNAH11*, *COL2A1*, *COL5A1*), 1 гена-кандидата ангиогенеза (*ACVRL1*), 2 генов-кандидатов аксоногенез (*PHOX2B*, *RET*) и 5 генов-кандидатов апоптоза (*CTSC*, *MAP2K2*, *MIR5096*, *BUB1B*, *CARD11*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ).

Среди биологических путей, характеризующих функциональное значение рассматриваемых генов, сверхпредставительство имеют следующие: развитие энтеральной нервной системы (Fold Enrichment – > 100,  $p_{FDR} = 0,04$ ), клеточный ответ на стимул костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein, BMP) (Fold Enrichment = 65,36,  $p_{FDR} = 0,002$ ). Оценка молекулярной функции данных генов показало их участие в связывании с производными углеводов (Fold Enrichment = 5,99,  $p_{FDR} = 0,04$ ).

Выявленные нами варианты нуклеотидной последовательности генов

коллагена, возможно, влияют на дисбаланс клеточного ответа на стимулы факторов роста, включая FGF, TNF, EGF, TGF- $\beta$ , что свидетельствует о дисрегуляции иммунного ответа. Также нарушение работы генов коллагена обуславливает нарушение рецепторного ответа на эстрадиол, что, по-видимому, может объяснить его недостаточную провоспалительную активность при акне. Диагностированные нами SNPs генов апоптоза, по-видимому, приводят к дисбалансу клеточного цикла дифференцировки Т-клеток как на начальной стадии, так и на стадии пролиферирующих клеток в фазе G1, что ведет к вторичному иммунодефициту по Т-клеточному звену и является одним из патогенетических факторов развития акне.

Таким образом на основании функционального значения и оценки биологических путей 5 генов-кандидатов формирования соединительно-тканного каркаса (*DNAH5*, *TMPRSS6*, *DNAH11*, *COL2A1*, *COL5A1*), 1 гена-кандидата ангиогенеза (*ACVRL1*), 2 генов-кандидатов аксоногенез (*PHOX2B*, *RET*) и 5 генов-кандидатов апоптоза (*CTSC*, *MAP2K2*, *MIR5096*, *BUB1B*, *CARD11*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания, вероятно, обуславливают нарушения сцепления кератиноцитов, базальной мембраны, якорных фибрилл между эпидермисом и дермой, а также фибрилл коллагеновых волокон в дерме [21]. Это, по-видимому, влечет повышенный риск разрушения соединительно-тканного каркаса эпидермиса и дермы, а также СЖ с последующим формированием рубцовых дефектов. Достоверно ассоциированные с тяжелой формой акне гены апоптоза вероятно, опосредуют индукцию передачи воспалительного ответа в кератиноцитах посредством участия в клеточно-специфических сигнальных путях, контролирующей активацию NF- $\kappa$ B, который регулирует гены транскрипции и воспаления. В результате дефекта активации NF- $\kappa$ B нарушается пролиферация Т-лимфоцитов с нарушением секреции и высвобождения цитокинов кератиноцитами. Кроме того, SNPs генов ангиогенеза вызывает дисбаланс механосенсорной передачи сигналов с нарушением объема эритроцитов с их постепенным обезвоживанием в процессе повторяющихся микроциркуляторных

циклов, что обусловлено дисбалансом процессов оксигенации и деоксигенации. В результате, как возможный патогенетический механизм развития акне, развивается снижение нормального уровня оксигенации тканей в очагах поражения, что способствует размножению анаэробных микроорганизмов, в частности *S.acnes*. Достоверно ассоциированные SNPs гены аксоногенеза с тяжелой формой акне и, вероятно, обуславливают дисбаланс сигнальных путей дифференцировки, роста и миграции клеток, что вызывает нарушение образования аксонов и последующей повышенной рецепторной активностью на избыточно секретируемые нейрпептидазы, активирующие воспалительную реакцию при акне, что может являться одним из патогенетических факторов тяжелого течения дерматоза.

#### 4.2.3.5. Молекулярно-генетические факторы поствоспалительной гиперпигментации

Проведена оценка функционального значения и биологических путей 4 генов-кандидатов меланогенеза (*LYST*, *SLC45A2*, *MLPH*) и 3 генов-кандидатов, регулирующих воспаление (*RNF31*, *USP18*, *DNAJC21*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ).

Среди биологических путей, характеризующих функциональное значение рассматриваемых генов, сверхпредставительство имеют следующие: агрегация и накопления пигмента в клетке (Fold Enrichment – > 100,  $pFDR = 0,007$ ), аккумуляция пигмента в организме, тканях и клетках за счет осаждения или увеличения числа клеток (Fold Enrichment > 100,  $pFDR = 0,0004$ ). Описание молекулярной функции данных генов в программе Gene Ontology не представлено.

Таким образом на основании оценки функционального значения и биологических путей 3 генов-кандидатов меланогенеза (*LYST*, *SLC45A2*, *MLPH*) и

3 генов-кандидатов, регулирующих воспаление (*RNF31*, *USP18*, *DNAJC21*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания, вероятно, является патофизиологическим механизмом вовлеченности меланоцитарно-эпидермальной единицы в воспалительную реакцию. Это осуществляется через сигнальный TLR-опосредованный путь при дисбалансе липидного метаболизма торпидного течения акне с последующей клинически значимой стойкой поствоспалительной гиперпигментацией.

#### 4.2.3.6. Анализ функционального значения полиморфных локусов генов, ассоциированных с акне

Оценка регуляторного потенциала согласно базы данных HaploReg (v4.1) установила наиболее значимые показатели регуляторного потенциала в 14 SNPs 12 генов (в 1 гене – диагностировано 3 SNPs, в 1 гене – 2 SNPs). Высокий уровень значимости регуляторного эффекта выявлен для 2 SNPs гена *LYST* (rs6696123, rs3820553), rs217086 *CTSC*, 3 SNPs гена *KMT2D* (rs3741622, rs3782357, rs2241726), rs1130741 *MPI*, rs1050113 *MYH11*, rs1047833 *MAP3K14*, rs7255265 *TICAM1*, rs13181 *ERCC2*, rs1042821 *MSH6*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs10062086 *NSUN2*. При детализации регуляторного значения изученных SNPs установлено, что 10 SNPs находятся в области энхансеров, 12 полиморфных локусов – в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, 10 SNPs – в регионе изменяемых регуляторных мотивов ДНК, 5 SNPs – в сайте связывания с регуляторными белками, 1 – в области промоторов.

Оценка предикторного потенциала выявленных нами полиморфных локусов в экзонах (nsSNPs) 9 генов-кандидатов *SMPD1*, *CTSC*, *MSH6*, *GGCX*, *SLC45A2*, *AP3B1*, *NSD1*, *ERCC2*, *MYO5A* ассоциированных с акне тяжелой степени тяжести с наиболее значимым уровнем риска с развитием заболевания ( $ОШ > 2,5$ ) представлена в Таблице 4.15. Согласно данным базы SIFT замена аминокислоты в полипептиде *SLC45A2*

c.G1122C имеет SIFT\_score = 0,003 и в полипептиде NSD1 c.T2176C - SIFT\_score=0,013, что характеризует предикторный потенциал этих замен как «Deleterious» («Опасный»).

По базе данных PolyPhen-2 аминокислотные замены в 3 полипептидах имеют предикторный класс «Probably Damaging» («Вероятно, вредный»): *SMPD1* c.G1522A score = 0,994, *SLC45A2* c.G1122C score = 0,995 и *NSD1* c.T2176C score = 0,999.

Таблица 4.15 – Функциональное значение полиморфных локусов, ассоциированных с акне тяжелой степени

Ген	Позиция (hg19)	Полиморфный локус (SNP)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	ОШ (ДИ 95%), уровень значимости	SIFT_score	Polyphen2
<i>SMPD1</i>	11:6415463	rs1050239	exon6:c.G1522A:p.G508R	0,031	3 (1,071–8,404), p = 0,036	0,162	0,994
<i>CTSC</i>	11:88045583	rs217086	exon3:c.T458C:p.I153T	0,003	4,428 (1,549–12,654), p = 0,005	0,734	0
<i>MSH6</i>	2:48010488	rs1042821	exon1:c.G116A:p.G39E	0,017	3,676 (1,199–11,262), p = 0,023	0,212	0
<i>GGCX</i>	2:85780536	rs699664	exon7:c.G803A:p.R268Q	0,011	3,328 (1,277–8,675), p = 0,014	0,552	0,007
<i>SLC45A2</i>	5:33951693	rs16891982	exon5:c.G1122C:p.L374F	0,022	3 (1,138–7,906), p = 0,026*	0,003	0,995
<i>AP3B1</i>	5:77425028	rs6453373	exon16:c.T1607A:p.V536E	0,003	6,858 (1,676–28,065), p = 0,007	1	0
<i>NSD1</i>	5:176637576	rs28932178	exon5:c.T2176C:p.S726P	0,019	4,111 (1,165–14,502), p = 0,028	0,013	0,999
<i>ERCC2</i>	18:45854919	rs13181	exon23:c.A2251C:p.K751Q	0,010	2,934 (1,266–6,795), p = 0,012	0,582	0
<i>MYO5A</i>	15:52689631	rs1724577	exon10:c.A1086C:p.E362D(	0,005	18,76 (0,946–371,894), p = 0,049	0,699	0

Полученные нами данные впервые свидетельствуют достоверном влиянии выявленных SNPs генов rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* на дисбаланс синтеза и продукции регулируемого данными генами белков, что является одним из патогенетических механизмов акне тяжелой степени тяжести.

#### 4.2.3.7. Патогенетическое значение полиморфных локусов генов со значимым регуляторным потенциалом, ассоциированных с акне

В настоящей работе нами установлено наличие значимого регуляторного потенциала 12 генов *LYST*, *CTSC*, *KMT2D*, *MPI*, *MYH11*, *MAP3K14*, *TICAM1*, *ERCC2*, *MSH6*, *GGCX*, *TMPRSS6*, *NSUN2*, которые достоверно ассоциированы с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ), включая их синтропное значение при акне.

Для оценки патогенетического значения полиморфных локусов этих генов со значимым регуляторным потенциалом, ассоциированных с акне нами проведен детализированный анализ функциональной роли диагностированных SNPs в механизмах развития акне.

*Гены меланогенеза.* Ген *LYST* (*Lysosomal Trafficking Regulator*) кодирует белок, который регулирует внутриклеточный перенос белков в эндосомы, регулирует и / или деление внутриклеточных везикул, таких как лизосомы и участвует в меланогенезе. Кроме того, в макрофагах и дендритных клетках, специфически участвующих в индуцированной TLR3 и TLR4 продукции провоспалительных цитокинов, регулирует эндосомальные сигнальные пути TLR3-TICAM1 / TRIF и TLR4-TICAM1 / TRIF (<https://www.genecards.org/>) [197]. Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленные нами rs6696123 и rs3820553 расположенные в регионе гистонов, обеспечивают выраженный регуляторный потенциал. Так, rs6696123, маркирует энхансеры в культуре клеток мезодермы (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells), мезенхимальных стволовых клеток (Bone Marrow Derived Cultured Mesenchymal Stem Cells), меланоцитов (Foreskin Melanocyte Primary Cells skin01), фибробластов, (Foreskin Fibroblast Primary Cells skin), адипоцитах и др. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs6696123 в клетках крови [361].

Обращает внимание тот факт, что с rs6696123 сильно сцеплены с 9 SNPs гена *LYST* ( $r^2 = 0,99$ ), которые расположены в регионе гистонов, маркирующих энхансеры

в культуре клеток экто-, мезодермы, меланоцитах, яичниках, тонком кишечнике и в других органах и тканях. По базе данных HaploReg (v4.1) установлено, что rs3820553, маркирующий энхансеры в культуре прогениторных нервных клеток (H1 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells), клеток эктодермы (hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), меланоцитов (Foreskin Melanocyte Primary Cells skin), яичниках, тонком кишечнике, головном мозге и надпочечниках плода и др. Нами выявлено, что с rs3820553 сильно сцеплены 10 SNPs ( $r^2 \geq 0,99$ ), включая rs6696123 расположенные в регионе гистонов, маркирующие энхансеры в культуре клеток меланоцитов, фибробластов, мезенхимальных клеток, адипоцитов. Отметим, что по три SNPs гена *LYST*, выявленных нами у пациентов с акне тяжелого течения (rs6696123 x rs3820553 x rs1063128) и 2 SNPs гена *LYST* (rs2273584 и rs6696123) показали сильное взаимное сцепление ( $r^2 = 0,99$ ). Следует подчеркнуть, что в метаболизме половых гормонов, преимущественно эстрогенов, играет значение жировая ткань и продуцируемый в адипоцитах лептин, активирующий секрецию рилизинг- фактора гонадотропного гормона гипоталамусом. Имеются данные, что метаболизм сфинголипидов ассоциирован с сигнальными путями TLR и развитием воспалительной реакции при дисбалансе липидов и регуляции адипоцитов человека [229].

Получены нами впервые данные установили достоверную ассоциацию с повышенным риском акне тяжелой степени ( $ОШ > 1$ ,  $p < 0,05$ ) 4 SNPs гена *LYST* и наиболее значимый регуляторный потенциал двух из 4 диагностированных SNPs гена – rs6696123 *LYST* и rs3820553 *LYST* в функционировании меланоцитов и регуляции метаболизма липидов. Это, вероятно, является патогенетическим механизмом вовлеченности меланоцитарно-эпидермальной единицы в воспалительную реакцию через сигнальный TLR-опосредованный путь на фоне дисбаланса липидного метаболизма при торпидном течении акне с последующей клинически значимой стойкой поствоспалительной гиперпигментацией.

*Гены апоптоза.* Ген *CTSC* (Cathepsin C) кодирует белок - член семейства пептидаз С1 и лизосомальную цистеин протеиназу, которая, по-видимому, является центральным координатором активации многих сериновых протеиназ,

включая эластазу, катепсин G и гранзимы A и B, нейраминидазу и фактор XIII (<https://www.genecards.org/>) [197]. Подчеркивается, что кодируемый данным геном белок является активатором пептидазы, участвующей в апоптотическом процессе. Кроме того, обеспечивает регуляцию цитотоксичности, опосредованной Т-клетками. По данным базы HaploReg (v4.1) выявлены наиболее значимые регуляторные эффекты для rs217086, расположенном в регионе гистонов и маркирующий энхансеры в культуре прогениторных нейрональных клеток (H1 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells), клеток мезодермы (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells), эктодермы (hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), энтодермы (hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells), мезенхимы (H1 Derived Mesenchymal Stem Cell), монуклеаров, Т-клеток CD4+ ,CB8+, Treg, Th-17, моноцитов, В-лимфоцитах, NK -клеток, нейтрофилов, фибробластов и др. [361].

Нами установлено, что с rs217086 *CTSC* в сильном неравновесном сцеплении находятся 3 SNPs ( $r^2 = 1$ ) в интронах данного гена *CTSC*, которые маркируют энхансеры в культуре клеток энтодермы (hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells), лимфобластоидных клетках (GM12878 Lymphoblastoid Cells), надпочечниках плода, гладкомышечных клетках толстой кишки и др. тканях. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs217086 в клетках крови [73, 361].

Известно, что катепсины имеют специфические и индивидуальные функции и участвуют в различных клеточных функциях в дополнение к обмену белка в эндосомальных/лизосомальных компартментах, включая апоптоз, презентацию антигена, деградацию белков внеклеточного матрикса, а также обработку прогормоно- и цитокинов. Показана роль катепсина С в хемотаксисе с влиянием на экспрессию и секрецию CXCL10. Известно, что мутация в этом гене вызывает синдром Папийона-Лефевра – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевания, проявляющееся ладонно-подошвенным гиперкератозом и тяжелым периодонтитом [153].

Полученные нами данные о достоверной ассоциации SNPs гена *CTSC* с тяжелым течением акне, вероятно, свидетельствуют о дисбалансе катепсина С и иммунологического ответа и активации апоптотического цикла в иммунокомпетентных клетках. Это, по-видимому, является одним из факторов недостаточности иммунного ответа в отношении бактериальной микст-инфекции при акне и обуславливает торпидное тяжелое течение дерматоза.

*Гены факторов транскрипции.* Ген *KMT2D* (*lysine methyltransferase 2D*) – кодирует белок, представляющий собой гистонметилтрансферазу, которая метилирует положение Lys-4 гистона H3. Кодированный белок является частью большого белкового комплекса под названием ASCOM, который, как было показано, является транскрипционным регулятором генов бета-глобина и рецептора эстрогена. Было показано, что мутации в этом гене являются причиной синдрома Кабуки. Среди связанных с ним путей – организация хроматина и экспрессия генов (транскрипция). Часть механизма ремоделирования хроматина преимущественно образует метки метилирования H3K4me1 на активных участках хроматина, где происходит транскрипция и восстановление ДНК. Действует как коактиватор рецептора эстрогена, рекрутируясь ESR1, тем самым активируя транскрипцию (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленные нами rs3741622, rs3782357 и rs2241726 имеют выраженный регуляторный потенциал – локализуются в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в культуре мезенхимальных клеток, фибробластов мононуклеаров, Т-лимфоцитов, T<sub>reg</sub>, Th, моноцитов, яичников, надпочечников, поджелудочной железы, селезенки, слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, толстого кишечника и других органах и тканях [361].

Нами установлено, что с rs3741622 *KMT2D* в сильном неравновесном сцеплении находятся 4 SNPs ( $r^2 \geq 0,9$ ) в интронах, которые маркируют энхансеры в культуре фибробластов, гладкомышечных клетках толстой кишки и др. тканях. В сильном неравновесном сцеплении с полиморфным локусом rs3782357 находятся 2 SNPs ( $r^2 = 0,99$ ) в интронах, маркирующих регионе регуляторных мотивов ДНК в культуре Т-лимфоцитов, Th, моноцитов, нейтрофилы, фибробласты,

меланоциты и др. Сильное сцепление установлено rs2241726 с 1 SNPs ( $r^2 = 0,99$ ) гена *RHEB 1*, маркирующий энхансеры в культуре клеток фибробластов, мезенхимальных клеток, нейтрофилов,  $T_{reg}$ , CD8<sup>+</sup> и других органах и тканях. Ген *RHEB 1* кодирует белок, который участвует в передаче сигналов mTOR и положительной регуляции активности транскрипционного фактора NF-κB [318].

По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs3741622 в лимфоцитах, фибробластах, щитовидной железе; rs3782357 и rs2241726 экспрессируются в кератиноцитах после УФ облучения, фибробластах, адипоцитах подкожно-жировой клетчатки, слизистой и гладкомышечных клетках пищевода, щитовидной железы [73, 245].

Полученные нами впервые данные о достоверной ассоциации SNPs гена *KMT2D* с тяжелым течением акне ( $OR > 1$ ,  $p < 0,05$ ) и значимом регуляторном потенциале и, по-видимому, свидетельствует о дисбалансе транскрипционных факторов регуляции как в коже, так и в других органах, включая желудочно-кишечный тракт, печень, яичники, щитовидную железу и органы дыхания. Кроме того, отмечается дисбаланс эстрогенной рецепторной активности, что, вероятно, обуславливает ответную реакцию на эстроген в сыворотке крови, что может является патогенетическим фактором относительной гиперандрогемии при акне.

*Гены клеточных регуляторов.* При детализированном анализе функционального значения изученных генов по данным баз данных HaploReg (v4.1), KEGG Orthology, <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?geneSTRING> (<https://version11.string-db.org/cgi/network.pl?taskId=5WAhRP62DcT8>) проведена оценка сигнальных путей генных продуктов в патогенетических механизмах развития акне [196, 197]. В результате анализа нами определен расширенный диапазон функционального значения ряда изученных генов, что дало основание для их объединения в группу генов клеточных регуляторов: *MPI*, *MAP3K14*.

Ген *MPI* (*Mannose Phosphate Isomerase*) кодирует фосфоманнозаизомеразу, которая катализирует взаимопревращение фруктозо-6-фосфата и маннозы-6-фосфата и играет решающую роль в поддержании поставок производных D-

маннозы, которые необходимы для большинства реакций гликозилирования. D-Манноза – эндогенный моносахарид, участвующий в N-гликозилировании более 12 000 белков протеома. В частности, N-гликозилирование принципиально необходимо для осуществления функций иммуноглобулинов (A, D, G, E, M) и других иммунорецепторов (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs1130741 имеет значимый регуляторный потенциал и расположен в регионе гистонов, маркирующий энхансеры в культуре прогениторных нервных клеток (H1 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells), клеток эктодермы (hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), кератиноцитов (Foreskin Keratinocyte Primary Cells skin03), Т-лимфоцитов (Primary T cells from peripheral blood), Т reg, Th, Th-17, CD8+, НК-клеток, предшественниках гемопоэтических стволовых клеток, фибробластов и других органах и тканях [361]. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs1130741 лимфоцитах, фибробластах, кератиноцитах после УФ-облучения, слизистой пищевода, желудка, щитовидной железе и в других органах и тканях [73].

Известно, что рецептор маннозы (mannose receptor C-type 1, *Mrc1*) экспрессируется на макрофагах, дендритных клетках и имеет домен фибронектина типа II (fibronectin type II, FNII) с высоким сродством к коллагену. Из-за своей сложной структуры рецептор маннозы распознает несколько лигандов, включая циркулирующие гормоны, в частности лютеинизирующий гормон, и молекулы адгезии [284].

По данным экспериментальных исследований установлено, что D-манноза оказывает ингибирующее влияние на аутоиммунные процессы и хроническое воспаление. При этом антибактериальный иммунитет обеспечивается рецептором D-маннозы и манноза-связывающим лектином. D-манноза-связывающий лектин (MBL) играет ключевую роль в активации комплемента – врожденного пути антибактериального иммунитета [145, 152].

Следует отметить, что с rs1130741 в сильном неравновесном сцеплении находятся 5 SNPs ( $r^2 = 0,99$ ), включая 4 SNPs гена *MPI* в интронах и 1 SNP гена

*FAM219B* в регуляторной области 3'UTR, которые расположены в регионе гистонов и по базе данных HaploReg (v4.1) маркируют энхансеры в культуре клеток мезодермы, мезенхималных клеток, Т-лимфоцитов (Th, Th-17, Treg, NK) В-лимфоцитов, фибробластов, меланоцитов, кератиноцитов, адипоцитов, тимуса, селезенки и других органах и тканях [219]. Ген *FAM219B* (*Family With Sequence Similarity 219 Member B*) кодирует фосфопротеин и мутации в этом гене связаны с развитием ЛЕОПАРД-синдрома (<https://www.genecards.org/>) [197].

Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации SNPs гена *MPI* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ), который, вероятно, обуславливает дисбаланс обмена иммуноглобулинов с гиперактивацией маннозных рецепторов, распознающих остатки маннозы, выраженные в виде терминального фрагмента гликана на лизосомальных ферментах, высвобождаемых во время воспаления или в составе микробных стенок с последующим вовлечением в патогенетическую воспалительную реакцию системы врожденного иммунитета, в частности комплемента.

Ген *MAP3K14* (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 14) кодирует митоген-активированную протеинкиназу киназу 14, которая является серин / треониновой протеинкиназой. Эта киназа связывается с TRAF2 и стимулирует активность NF- $\kappa$ B. Он имеет сходство последовательностей с несколькими другими киназами MAPKK. Он участвует в индуцирующем NF- $\kappa$ B сигнальном каскаде, общем для рецепторов семейства некроза опухолей / фактора роста нервов (TNF / NGF) и ILR типа I. Киназа, активируемая лимфотоксином бета, которая, по-видимому, участвует исключительно в активации NF- $\kappa$ B и его транскрипционной активности. Способствует протеолитическому процессингу NF $\kappa$ B2 / P100, что приводит к активации NF- $\kappa$ B неканоническим путем (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs1047833 гена *MAP3K14* имеет значимый регуляторный потенциал и расположен в регионе гистонов, маркирующий энхансеры в культуре клеток мезодермы (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells), мезенхималных стволовых клеток (H1 Derived

Mesenchymal Stem Cells), кератиноцитов (Foreskin Keratinocyte Primary Cells skin02), фибробластов (Foreskin Fibroblast Primary Cells skin01), меланоцитов (Foreskin Melanocyte Primary Cells skin01), Т-лимфоцитов, Th, CD8<sup>+</sup> и других. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs1050113 в клетках крови [361].

Следует отметить, что с rs1047833 в сильном неравновесном сцеплении ( $r^2 = 0,97$ ) находится 1 SNPs rs7215764 гена *SPATA32*, расположенный в регионе гистонов. Ген *SPATA32* регулирует активность связывания актина, а также прогнозируется участие данного гена в сперматогенезе. По базе данных HaploReg (v4.1) rs7215764 гена *SPATA32* маркируют промоторы в культуре клеток нейтрофилов, Th, В-лимфоцитов, адипоцитов и других; энхансеры в культуре клеток мезодермы, мезенхималных клеток, кератиноцитов, фибробластов и других органах и тканях.

Интересным представляется анализ клеточного каскада взаимодействия коллагена, регулирующего различные сигнальные пути, преимущественно регенераторного потенциала, с различными рецепторами. Показано, что рецепторные тирозинкиназы, интегрин, иммуноглобулиноподобные рецепторы и комплекс рецепторов лейкоцитов используют коллагены в качестве своих потенциальных лигандов. Кроме того, взаимодействие коллагена с клетками тесно связано с факторами роста и другими модуляциями комплекса цитоскелетов. В целом, внеклеточные сигналы коллагена часто запускают специфические клеточные каскады путей, таких как MAPK, RUNX2, JNK, ERK, STAT, NF- $\kappa$ B, ITAM, Fc $\gamma$  и т.д. Важным аспектом является то, что фибронектин имеет несколько связывающих доменов для нескольких биомолекул и кроме коллагена включает протеогликаны и TGF- $\beta$ . При этом одной из основных функций фибронектина является соединение клеток и базальной мембраны, регуляция функции макрофагов, миграции фибробластов, клеточной адгезии, связыванию патогена (вируса, грибка, бактерий и простейших) с клетками и внеклеточным матриксом [134].

Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации SNPs гена *MAP3K14* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и

выраженном регуляторном потенциале свидетельствует об активация сигнального пути NF- $\kappa$ B. Этот путь, вероятно, опосредуется MAP3K14 под влиянием цитокинов, включая TNF и IL-1, продуктов бактериальных клеток, Т- и В-клеточных митогенов, являющихся лигандами TLR. В результате инициирует сигнальный каскад с высвобождением NF- $\kappa$ B из ингибирующего комплекса и последующей транслокацией в ядро, активацией транскрипции ряда контролируемых генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Выявленные полиморфные локусы, по-видимому, вызывают изменение синтеза протеинкиназ, что вызывает нарушение регуляции NF- $\kappa$ B и развитие воспалительной реакции.

*Гены кислородного метаболизма и антиоксидантной системы.* Ген *MYH11* (*Myosin Heavy Chain 11*) кодирует белок, который является гладкомышечным миозином, принадлежащий к семейству тяжелых цепей миозина и функционирует как основной сократительный белок, превращая химическую энергию в механическую энергию посредством гидролиза АТФ (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs1050113 имеет значимый регуляторный потенциал и расположен в регионе гистонов, маркирующий энхансеры в культуре предшественников Т-лимфоцитов, Th, Th-17, T<sub>reg</sub>, В-лимфоцитов, моноцитах, прогениторных нервных клеток (H1 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells), мезенхимальных стволовых клетках жировой ткани (Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell Cultured Cells), фибробластах, меланоцитах, адипоцитах и других органах и тканях. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs1050113 в клетках крови [361].

По данным литературы имеются сведения о том, что мутации в гене *MYH11*, являющегося регулятором тяжелой цепи гладкомышечного миозина, приводят к развитию наследственной формы аневризмы аорты, изолированной форме атеросклероза коронарных артерий, висцеральной миопатии 2-го типа [249, 333]. В других исследованиях показано, что слияние между генами *CBFB* и *MYH11* приводило к активации высокоавидных CBFB-MYH11 эпитоп-специфических Т-

клеточных рецепторов (TCR), с их последующей трансдукцией в CD8<sup>+</sup> Т-клетки, что обеспечивало антилейкемическую активность *in vitro* [84].

Следует отметить, что согласно данным базы HaploReg (v4.1) с rs1050113 в сильном неравновесии по сцеплению находится 1 SNPs *MYH11* ( $r^2 = 0,95$ ), которые расположены в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в культурах клеток мезенхимы, фибробластов, яичниках и в других органах и тканях.

Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации SNPs гена *MYH11* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и выраженном регуляторном потенциале в отношении иммунорегуляторных клеток с вовлечением метаболических сигнальных путей обмена АТФ, вероятно, являются механизмами вовлечения миозина в кровеносных сосудах и капиллярах и нарушения кислородного обеспечения тканей.

*Гены адапторных белков TLR-рецепторов.* Ген *TICAM1* (*TIR domain containing adaptor molecule 1, Toll-Like Receptor Adaptor Molecule 1*) кодирует адапторный белок, содержащий гомологический домен рецептора Toll/IL-1 (TIR), который является внутриклеточным сигнальным доменом, опосредующим белково-белковые взаимодействия между TLR и компонентами сигнальной трансдукции (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs7255265 имеет значимый регуляторный потенциал и расположен в регионе гистонов, маркирующий промоторы и энхансеры в культуре мезенхимальных стволовых клеток (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), кератиноцитов (Foreskin Keratinocyte Primary Cells skin03), фибробластов (Foreskin Fibroblast Primary Cells skin02), меланоцитов (Foreskin Melanocyte Primary Cells skin01), миоэпителиальных клетках молочной железы (Breast Myoepithelial Primary Cells), Th, в субстанции Nigra головного мозга (Brain Substantia Nigra), коре головного мозга (Brain\_Dorsolateral\_Prefrontal\_Cortex), желудка и в других органах и тканях. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs1050113 в клетках крови [361].

Следует отметить, что с rs7255265 в сильном неравновесном сцеплении находятся 2 SNPs ( $r^2 \geq 0,97$ ) в интронах гена *TICAM1*, которые расположены в

регионе гистонов и по базе данных NaploReg (v4.1) маркируют в регионе регуляторного мотива ДНК в культуре клеток мезенхимы, фибробластов, Th, желудка, поджелудочной железы и других.

Важным аспектом является тот факт, что активация TLR инициирует ряд сигнальных и транскрипционных путей ответной реакции воспаления, включая выработку провоспалительных цитокинов и других медиаторов. Наличие адапторных белков обеспечивает дифференцированные ответные сигналы, опосредованные TLR. Регулируемый геном *TICAM1* адапторный белок используется TLR3, TLR4 (через TICAM2) и TLR5 для активации NF- $\kappa$ B и интерферон-регуляторного фактора (IRF), а также для индуцирования апоптоза [258].

Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации полиморфных локусов гена *TICAM1* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и выраженном регуляторном потенциале в отношении TLR, по-видимому, является одним из механизмов инициации повышенного рецепторного сигнала о воспалительной реакции. Последующая активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, вероятно, вызывает дисбаланс апоптотического процесса в клетках, а IRF индуцирует экспрессию IFN I типа, что вызывает дисбаланс врожденного иммунного ответа, обуславливая тяжелое течение акне.

*Гены репарации ДНК.* Ген *ERCC2 (excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit)* кодирует белок ERCC2, являющийся субъединицей фактора транскрипции/репарации (transcription and DNA repair factor III, TFIIH), который функционирует как геликаза ДНК для репарации нуклеотидной эксцизии. Кроме того, этот белок входит в структуру комплекса базального транскрипционного фактора VTF2/TFIIH. Генный продукт обладает АТФ-зависимой активностью ДНК-геликазы и принадлежит к подсемейству геликаз RAD3/XPD. АТФ-зависимая 5'-3' ДНК-геликаза, компонент основного комплекса TFIIH, который участвует в общей и транскрипционно-связанной нуклеотидной эксцизионной репарации (nucleotide excision repair, NER) поврежденной ДНК и, при комплексе с активацией циклин-зависимой киназы (CDK-activating kinase, CAK), в

транскрипции РНК-полимеразой II. Кроме того, показано, что это ген регулирует чувствительность к УФ излучению (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs13181 имеет значимый регуляторный потенциал и расположен в регионе гистонов, маркирующий энхансеры в культуре мезенхимальных стволовых клеток (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в моноцитах, клеточной линии гепатоцеллюлярной карциномы и других.

По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs13181 в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки, кератиноцитах, не подверженных УФ-облучению и после УФ-облучения, слизистой пищевода, желудка, клетках крови и в других органах и тканях.

Следует отметить, что с rs13181 в сильном неравновесном сцеплении находятся 2 SNPs гена *ERCC2* (rs1799790 и rs1052555) и 1 SNPs rs143201119 *KLC3* ( $r^2 \geq 0,87$ ), и по базе данных HaploReg (v4.1) маркируют регуляторные мотивы ДНК в культуре мезенхимальных клеток, фибробластов, кератиноцитов, меланоцитов, селезенки, поджелудочной железы и других органах и тканях. Ген *KLC3* кодирует белок - кинезин, который входит в структуру микротрубочек и обеспечивает АТФ-зависимую транспортировку органелл.

Известно, что мутации в гене *ERCC2* вызывают развитие церебро-окуло-фациально-мышечного синдрома, трихотиодистрофии 1 типа и пигментной ксеродермы группы D. Кроме того, показано роль гена *ERCC2* в процессе старения и возникновении рака кожи [60, 122].

Важным является тот факт, что способность к репарации ДНК имеет решающее значение для поддержания геномной стабильности и восстановления генетических повреждений необходимо для предотвращения различных заболеваний, включая рак. Воздействие эндогенных и экзогенных мутагенов может привести к повреждению ДНК в клетках, включая высокопролиферативные половые клетки. Известно, что вариации в способности репарации ДНК генетически детерминированы. Нарушение репарации ДНК реализуется повышением разрывов цепей ДНК, окислительного повреждения ДНК и апоптоза.

Известно, что гормональная регуляция физиологических функций организма обеспечивается плейотропным действием гормонов через специфические ядерные рецепторы, такие как рецепторы для ретиноидов (RAR и RXR), витамина D (VDR), стероидов (ER, AR, GR) и гормонов щитовидной железы (TR), которые действуют как активаторы транскрипции. Эксперименты с использованием клеток с дефицитом *ERCC2* подчеркивают механизм, который связывает гормональный сигнал с экспрессией генов. Этот механизм требует полностью функционального TFIIH, который, фосфорилируя ядерный рецептор независимым от лиганда образом, дает лиганд-зависимый контроль над активацией гормонально - чувствительных генов. В клетках, полученных от пациентов с пигментной ксеродермы группы D, наблюдали снижение лиганд-зависимой трансактивации, опосредованной несколькими ядерными рецепторами: рецептором ретиноевой кислоты-альфа (RARA), рецептором эстрогена-альфа и рецептором андрогенов [290].

Таким образом, выявленные нами SNPs гена *ERCC2*, вероятно, вызывают дефект геликаз, что ведет к нарушению восстановления ДНК, экспрессии генов, контролируемых RARa, ERa и AR. При этом SNPs генов репарации ДНК могут привести к структурным изменениям в белках восстановления ДНК, что приводит к модуляции воспалительного процесса. Это, вероятно, объясняет синтропное действие rs13181 *ERCC2* акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, достоверным высоким риском развития данных нозологий (ОШ = 2,934; 95%-й ДИ 1,266–6,7954  $p = 0,012$ ).

Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации полиморфных локусов гена *ERCC2* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и значимом регуляторном потенциале свидетельствуют об активации транскрипционного фактора TFIIH. Во-первых, это, вероятно, вызывает нарушение репарации нуклеотидной эксцизии, который является механизмом восстановления повреждений ДНК, что в последующем приводит к нарушению

эффективной репарации ДНК в клетках кожи пациентов акне, а также в тканях ;желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, яичниках, щитовидной железы и органов. дыхания Во-вторых, возможно снижение лиганд-зависимой трансактивации, опосредованной несколькими ядерными рецепторами: RARA, рецептором эстрогена-альфа и рецептором андрогена. В-третьих, блокируется активация транскрипции регулятором экспрессии MYC в патогенез акне.

Ген *MSH6* (MutS Homolog 6) кодирует члена семейства мутаций mutS по восстановлению несоответствия ДНК и является компонентом пострепликативной системы восстановления несоответствия ДНК (MMR) (<https://www.genecards.org/>) [197]. Результатом работы данного белка является репарация ДНК.

Следует отметить, что согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs1042821 *MSH6* обеспечивает значимый регуляторный эффект – расположен в регионе гистонов, маркирующих энхасеры в культуре клеток, предшественников нейронов (H9 Derived Neuron Cultured Cells), производных мезодермы (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells), эктодермы (hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), энтодермы (hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cell), мезенхимальных клетках (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), кератиноцитов, меланоцитов, адипоцитов, фибробластов, клеток иммунной системы, включая мононуклеары, Т-лимфоциты (Treg, Th, NK), В-лимфоциты, яичниках, тимусе, слизистой и мышечных клетках пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки, поджелудочной железе, селезенки и других органах и тканях. Важно отметить, что обращает внимание факт экспрессии данного гена в адипоцитах. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs1042821 адипоцитах [73].

Следует отметить, что с rs1042821 в сильном неравновесном сцеплении находятся 2 SNPs ( $r^2 \geq 0,94$ ) в интронах расположены в регионе гистонов и по базе данных HaploReg (v4.1) маркируют изменяемые регуляторные мотивы ДНК Т-лимфоцитов ( Treg, CD8+), меланоцитов, яичников.

Нами впервые получены данные о достоверной ассоциации с повышенным риском акне тяжелой степени ( $ОШ > 1$ ,  $p < 0,05$ ) и значимом регуляторном потенциале гена rs1042821 *MSH6*. Эти данные свидетельствуют о том, что дисбаланс репарации ДНК в иммунокомпетентных клетках и клетках кожи является патогенетическим механизмом акне, и, вероятно, обеспечивают тяжелое торпидное течение дерматоза.

*Гены клеток и компонентов свертывающей системы крови.* Ген *GGCX* (*gamma-glutamyl carboxylase*) кодирует интегральный мембранный белок эндоплазматического ретикулума, который карбоксилирует остатки глутамата витамин-К-зависимых белков в гамма-карбоксил глутамат, модификация, которая необходима для их активности. Витамин К-зависимые белковые субстраты имеют пропептид, который связывает фермент, с углекислым газом, диоксидом и пониженным содержанием витамина К, действующими как сопутствующие субстраты. Витамин К-зависимые белки влияют на ряд физиологических процессов, включая свертывание крови, профилактику кальцификации сосудов и воспаление (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs699664 *GGCX*, обеспечивает значимый регуляторный эффект – расположен в регионе гистонов, маркирующих в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в мышечной ткани и в регионе регуляторных мотивов ДНК в фибробластах (Foreskin Fibroblast Primary Cells skin01), меланоцитах (Foreskin Melanocyte Primary Cells skin01), предшественниках нервных клеток (H1 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells).

По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs699664 в слизистой пищевода, кератиноцитах после УФ-облучения и в других органах и тканях.

Следует отметить, что с rs699664 в сильном неравновесном сцеплении находится 1 SNPs ( $r^2 = 0,82$ ) в экзонах (синонимичная замена), который расположены в регионе гистонов и по базе данных HaploReg (v4.1) маркируют энхансеры в культуре Т-лимфоцитов, гемопоэтических стволовых клеток, фибробластах, меланоцитах, адипоцитах, печени, слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тимуса, селезенки и других органах и тканях.

Показано, что у пациентов с наследственным нарушением свертываемости крови при дефиците фактора свертывания крови типа 1, зависимым от витамина К (Vitamin K dependent coagulation factor deficiency type 1, VKCFD1) в дополнении к кровотечениям развивается *cutis laxa* и нарушение строения скелета [154]. При синдроме, подобном эластической псевдоксантоме с дефицитом коагуляции (Pseudoxanthoma elasticum-like syndrome with coagulation deficiency, PXE-like syndrome) – аутосомно-рецессивном расстройстве, обусловленным мутациями гена *GGCX*, фенотипически характерно *cutis laxa* и дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания [159].

*GGCX* активирует группу белков, называемых белками гамма-карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), добавляя карбоксильную группу к гамма-положению глутамина. Белки Gla включают витамин К-зависимые факторы свертывания (факторы II, VII, IX и X), белок С, белок S и белки костного компонента (матриксный белок Gla (matrix Gla protein, MGP), остеокальцин, периостин и Gla-богатый белок). Кроме того, *GGCX* катализирует гамма-карбоксилирование других витамин-К-зависимых белков, участвующих в различных биологических процессах, таких как воспаление, образование костей, клеточная пролиферация и минерализация мягких тканей.

Таким образом, выявленные нами SNPs гена *GGCX*, по-видимому, приводит к нарушению активации белков Gla, процессов их гамма-карбоксилирования и нарушению биологических процессов, включая воспаление и клеточную пролиферацию. Это вероятно может являться одним из механизмов синтропного действия rs699664 *GGCX* акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, с достоверным высоким риском развития данных нозологий (ОШ = 3,328 95%-й ДИ 1,276–8,675  $p = 0,013$ ).

Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации гена *GGCX* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и значимом регуляторном потенциале свидетельствуют о роли процессов недостаточного

карбоксилирования витамин К-зависимых белков, что вызывает изменение их биологической активности. Данный патогенетический механизм, вероятно, вызывает повышение уровня недокарбоксилированных неактивных белков, в частности MGP и белку S способствует нарушению стабильности сосудов и обуславливает уплотнение стенок капилляров кожи, а также в тканях желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, яичниках, щитовидной железы и органов дыхания. Это, по-видимому, вносит вклад в торпидность воспалительного процесса в дерме, дополнительно обусловленном ригидностью сосудистой стенки и замедлением диффузии веществ, включая метаболиты лекарственных препаратов в ткани воспалительного очага.

*Гены формирования соединительно-тканного каркаса.* Ген *TMPRSS6* (*transmembrane serine protease 6*) кодирует белок, трансмембранной сериновой протеиназой II типа, которая прикреплена к поверхности клетки и является важным фактором, участвующим в гомеостазе железа. Среди связанных с этим геном путей отмечается эффект организация внеклеточного матрикса и тримеризация коллагена (<https://www.genecards.org/>) [197].

Согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs2235321 *TMPRSS6* имеет значимый регуляторный потенциал расположен в регионе гистонов маркирующий энхансеры в культуре клеток эктодермы (hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), мезенхимальных стволовых клеток (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), мононуклеаров (Primary mononuclear cells from peripheral blood), фибробластов (Foreskin Fibroblast Primary Cells skin02), печени, селезенки, тимусе, поджелудочной железе, слизистой толстого кишечника и других органах и тканях. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs2235321 в клетках крови [361]. Показано, что мутации в гене *TMPRSS6* вызывают развитие железорефрактерной железодефицитной анемии [123].

При этом важными известными биологическими функциями данных сериновых протеаз является регуляция процессов на плазматической мембране посредством протеолиза клеточной поверхности, который регулирует трансдукцию внеклеточных раздражителей через мембрану клетки, секрецию

факторов роста, цитокинов, пептидных гормонов. Кроме того, было показано существование 4 различных изоформ *TMPRSS6*, которые помимо преимущественной экспрессии в ткани печени определяются и в других органах, включая яички, гипофиз. При этом физиологические функции данных изоформ *TMPRSS6* еще до конца не изучены [123].

Известно, что внеклеточный матрикс реализует разнообразные функции, среди которых участие в трансдукции сигнала в качестве предшественника биологически активных сигнальных фрагментов. Так большая группа функциональных фрагментов, включая эндостатин, тумстатин, канстатин, арестен и гексастатин, получены из коллагенов-предшественников типа IV и XVIII и оказывают мощное стимулирующее или ингибирующее действие на ангиогенез. Кроме того, имеются сведения, что эластичность внеклеточного матрикса, в частности повышение его жесткости являются механизмом формирования фиброза при патологических состояниях и заболеваниях [288].

Таким образом, выявленные нами SNPs гена *TMPRSS6*, вероятно обуславливают нарушение процессов организации внеклеточного матрикса, включая синтез и деградацию коллагена. Получены нами впервые данные о достоверной ассоциации гена *TMPRSS6* с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и значимом регуляторном потенциале свидетельствуют о роли функционирования внеклеточного матрикса, в частности метаболизма коллагена при тяжелой форме акне. Данные патофизиологический процесс развивается как в коже, так и в других органах, включая желудочно-кишечный тракт, печень, яичники, щитовидную железу и ЛОР-органы. Кроме того, принимая во внимание развитие профибротической направленности патологического процесса становится очевидным факт формирования фиброзной ткани в очагах поражения, являясь одним из механизмов последующего формирования рубцовой ткани.

*Гены пролиферации и дифференцировки кератиноцитов.* Ген *NSUN2* (*NOP2/Sun RNA methyltransferase 2*) кодирует метилтрансферазу, которая катализирует метилирование цитозина в 5-метилцитозин (m5C) в позиции 34

интронсодержащих предшественников тРНК, обеспечивая правильную трансляцию мРНК. Также регулирует дифференцировку эпидермальных стволовых клеток, а также может действовать после Мус для регулирования роста и пролиферации эпидермальных клеток (<https://www.genecards.org/>) [197].

Следует отметить, что согласно базы данных HaploReg (v4.1) выявленный нами rs10062086 *NSUN2* обеспечивает значимый регуляторный эффект – расположен в регионе гистонов, маркирующий в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 в культуре клеток, предшественников нейронов (H1 Derived Neuronal Progenitor Cultured Cells), клеток экто- (hESC Derived CD56+ Ectoderm Cultured Cells), мезо- (hESC Derived CD56+ Mesoderm Cultured Cells) и эндодермы (hESC Derived CD184+ Endoderm Cultured Cells), мезенхимальных стволовых клеток (H1 Derived Mesenchymal Stem Cells), фибробластах (Foreskin Fibroblast Primary Cells skin01), меланоцитах (Foreskin Melanocyte Primary Cells skin01), кератиноцитах (Foreskin Keratinocyte Primary Cells skin02), Т-лимфоцитов (Th, Th-17, Treg, NK), В-лимфоцитов, адипоцитах, тимусе, пищеводе, желудке, тонком и толстом кишечнике, поджелудочной железе, печени, селезенке, яичниках, и других органах и тканях. По данным базы eQTL выявлена экспрессия rs10062086 в щитовидной железе [73].

Показано, что возможно потеря функции *NSUN2* может привести к отсутствию тРНК и, как следствие, вызвать изменения в тканеспецифической экспрессии белка, например, через изменения в использовании кодонов. Известно, что у млекопитающих использование кодонов оказывает значительное влияние на скорость трансляции, особенно во время дифференцировки клеток. *NSUN2* опосредует МУС-индуцированную пролиферацию и рост клеток, выступая в качестве новой нисходящей цели пути МУС [230].

Таким образом, выявленные нами SNPs гена *NSUN2*, вероятно обуславливают модификация тРНК путем метилирования и/или других изменений, что оказывает влияние на их структурную целостность, эффективность функционирования и/или точность воспроизведения синтеза. Данный процесс согласно выявленной экспрессии, происходит как в коже, так и в других органах и тканях, что, вероятно является механизмом синтропного

эффекта данного гена при акне и коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ с высокой степенью достоверности (ОШ = 3,144 95%-й ДИ 1,124–8,795,  $p = 0,028$ ).

Полученные нами впервые данные о достоверной ассоциации гена *NSUN2*, с повышенным риском акне тяжелой степени (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) и значимом регуляторном потенциале свидетельствуют о нарушении эпидермальной дифференцировки. При этом повышение экспрессии *NSUN2* происходит при активации МҮС и может варьировать на протяжении всего клеточного цикла. Кроме того, нарушение метилирования ДНК может привести к изменениям в паттернах транскрипции генов в различных тканях, включая кожу, желудочно-кишечный тракт, печень, яичники, щитовидную железу и органы дыхания.

#### **4.2.4. Патогенетическая взаимосвязь молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов половых гормонов**

Известно, что гормональная регуляция физиологических функций организма обеспечивается плеiotропным действием гормонов через специфические ядерные рецепторы, такие как рецепторы для ретиноидов (RAR и RXR), витамина D (VDR), стероидов (ER, AR, GR) и гормонов щитовидной железы (TR), которые действуют как активаторы транскрипции. Имеются данные о регуляторном значении ряда транскрипционных факторов на пролиферативную активность кератиноцитов, себоцитов и функциональную активность СЖ. Так, было установлено, что при акне снижается транскрипционный фактор GATA6, который экспрессируется в верхней части СВФ [104, 287].

Для оценки роли генетической регуляции в экспрессии рецепторов половых гормонов из изученных нами генов были отобраны гены, регулирующие экспрессию рецепторов андрогенов и эстрогенов и связанных с ними биологических путей функционального ответа на метаболиты половых гормонов.

#### 4.2.4.1. Патогенетическая взаимосвязь молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов андрогенов

Предполагается, что наиболее вероятными генами-кандидатами развития акне являются генетические варианты AR, а также корегуляторы и эффекторы AR. Эти гены-кандидаты включают полиморфизмы генов ферментов, участвующих в повышенном синтезе андрогенов надпочечников или половых желез; гены, участвующие в повышенном синтезе или метаболизме андрогенов в коже, повышающие аффинность андрогенов для связывания и активации AR, например *SRD5A1*; мутации собственно AR, вызывающие избыточную транскрипционную активности, включая полиморфизм AR с уменьшенным количеством CAG повторов, генетические варианты корегуляторов AR, например, FoxO1, и мутации генов-мишеней AR. Высказано предположение, что развитие нодулокистозных акне у женщин без признаков гирсутизма может быть ассоциировано с полиморфизмом CAG-повторов гена рецептора андрогенов (*androgen receptor gene, ARG*). Результаты *in vitro* показали, что у пациентов с акне с меньшим количеством повторов CAG может быть выявлена более высокая экспрессия мРНК и белка AR, что обуславливает повышенную чувствительность к андрогенам, чем у здоровых лиц. Demirkan S. и соавт (2019) установили, что у пациенток с нодулокистозной формой акне без признаков гормонального дисбаланса и гирсутизма количество повторов CAG было значительно ниже, чем у женщин контрольной группы [83, 118].

По данным базы OMIM, андрогенный рецептор (AR; 313700) является членом суперсемейства стероидных рецепторов (SR), которые взаимодействуют с элементами ответа ДНК. SR могут усиливать или ингибировать транскрипцию, рекрутируя массив корегуляторов, включая NSD1, которые взаимодействуют с его N- или C-концом. Ген *NSD1* (Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 1) кодирует белок, который усиливает трансактивацию андрогенных рецепторов

(AR), и этот эффект может возрастать в присутствии других андрогенных рецептор-ассоциированных корегуляторов.

По результатам нашего исследования выявлено, что варианты rs1363405 *NSDI* (exon5:c.C1482T:p.C494C (s) и rs28932178 *NSDI* (exon5:c.T2176C:p.S726P (ns) достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения ( $p < 0,05$ ) и по данным ОШ (ОШ = 5,28 ДИ = 1,511–18,484,  $p = 0,009$  и ОШ = 4,11 ДИ = 1,165–14,502,  $p = 0,027$ ) достоверно повышают риск развития акне тяжелого течения в 5,28 и 4,11 раза соответственно.

Для оценки роли генетической регуляции в экспрессии рецепторов андрогенов проведен анализ взаимосвязи генотипов вариантов гена *NSDI*: rs1363405 *NSDI* и rs28932178 *NSDI* и достоверно ассоциированной с акне тяжелого течения экспрессией рецепторов андрогенов в изученных компартментах (Таблицы 4.16, 4.17, 4.18, 4.19).

Таблица 4.16 – Распределение частот вариантов гена *rs1363405 NSDI* и экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса в исследуемых группах

Группа	Компартмент	Генотипы rs1363405 <i>NSDI</i>		
		CC	TC	TT
Основная	AR Позитивность Э %	0,67 [0,03; 1,57], (n = 27/54%)	0,28 [0,03; 0,61], (n = 16/32%)	0,28 [0,09; 0,64], (n = 7/14%)
Сравнения	AR Позитивность Э %	0,1 [0,0; 0,35], (n = 17/85%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 3/15%)	–
		p = 0,038	p = 0,031	–

*Примечание* – AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса

Из данных Таблицы 4.16 видно, что при достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса достоверно чаще выявлен генотип TC rs1363405 *NSDI* в основной группе (16/32%) относительно группы сравнения (3/15%) ( $p = 0,031$ ). Тогда как генотип CC rs1363405 *NSDI* достоверно реже встречался в основной группе относительно группы сравнения – у 27/54% и у 17/85% соответственно ( $p = 0,038$ ).

Таблица 4.17 – Распределение частот вариантов гена rs28932178 *NSDI* и экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса в исследуемых группах

Группа	Компартмент	Генотипы rs28932178 <i>NSDI</i>		
		CC	TC	TT
Основная	AR Позитивность Э %	0,3 [0,11; 0,55], (n = 4/8%)	0,28 [0,03; 0,59], (n = 17/34%)	0,67 [0,05; 1,81], (n = 29/58%)
Сравнения	AR Позитивность Э %	–	0,0 [0,0; 0,0], (n = 3/15%)	0,1 [0,0; 0,35], (n = 17/85%)
		–	p = 0,028	p = 0,026

*Примечание* – AR Позитивность Э % – экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса

Из данных Таблицы 4.17 следует, что при достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса достоверно чаще выявлен генотип TC rs28932178 *NSDI* в основной группе (17/34%) относительно группы сравнения (3/15%) ( $p = 0,028$ ). Тогда как генотип TT rs28932178 *NSDI* достоверно реже встречался в основной группе относительно группы сравнения – у 29/58% и у 17/85% соответственно ( $p = 0,026$ ).

Таблица 4.18 – Распределение частот вариантов гена rs1363405 *NSDI* и экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы в исследуемых группах

Группа	Компартмент	Генотипы rs1363405 <i>NSDI</i>		
		CC	CT	TT
Основная	AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,11], (n = 27/54%)	0,0 [0,0; 0,1], (n = 16/32%)	0,35 [0,12; 0,68], (n = 7/14%)
Сравнения	AR Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,0], (n = 17/85%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 3/15%)	–
		p = 0,017	p = 0,249	–

*Примечание* – AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы

Из данных Таблицы 4.18 видно, что при достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы чаще определялся генотип CT rs1363405 *NSDI* в основной группе (16/32%) в сравнении с группой сравнения (3/15%) ( $p = 0,249$ ). При этом генотип CC rs1363405 *NSDI* достоверно реже встречался в основной группе относительно группы сравнения – у 27/54% и у 17/85% случаев соответственно ( $p = 0,017$ ).

Таблица 4.19 – Распределение частот вариантов гена rs28932178 *NSDI* и экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы в исследуемых группах

Группа	Компартмент	Генотипы rs28932178 <i>NSDI</i>		
		CC	TC	TT
Основная	AR Позитивность Э %	0,4 [0,18; 0,69], (n = 4/8%)	0,0 [0,0; 0,15], (n = 17/34%)	0,0 [0,0; 0,11], (n = 29/58%)
Сравнения	AR Позитивность Э %	–	0,0 [0,0; 0,0], (n = 3/15%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 17/85%)
		–	p = 0,214	p = 0,014
<i>Примечание</i> – AR Позитивность Д % – экспрессия рецепторов андрогенов в фибробластах дермы				

Из данных Таблицы 4.19 видно, что при достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы чаще определялся генотип TC rs28932178 *NSDI* в основной группе (17/34%) относительно группы сравнения (3/15%) ( $p = 0.214$ ). При этом генотип TT rs28932178 *NSDI* достоверно реже встречался в основной группе относительно группы сравнения – у 29/58% и у 17/85% соответственно ( $p = 0,017$ ).

Таким образом, полученные нами впервые данные свидетельствуют о достоверной ассоциации у пациентов с акне тяжелого течения генотипа TC rs1363405 *NSDI* и генотипа TC rs28932178 *NSDI* с достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса. Тогда как при достоверной повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы генотип CC rs1363405 *NSDI* и генотип TT rs28932178 *NSDI* достоверно реже встречались в основной группе относительно группы сравнения, что указывает на отсутствие влияния генотипов rs1363405 *NSDI* на достоверное повышение экспрессии андрогеновых рецепторов в фибробластах дермы.

#### 4.2.4.2. Патогенетическая взаимосвязь молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов эстрогенов

В настоящее время имеются противоречивые данные о роли эстрогенов на функцию СЖ. По ранее установленным данным, в отличие от пролипогенной

функции андрогенов, у эстрогенов описано противоположное действие, а именно снижение пролиферации себоцитов и ингибирование синтеза себума [303]. Также в подтверждении факта того, что эстрогены оказывают угнетающее действие на СЖ, указывались более низкие уровни эстрадиола в сыворотке и глобулина, связывающего половые гормоны, а также эффективность терапии акне с применением КОК [359].

Учитывая роль рецепторов эстрогенов в развитии акне нами проведен анализ роли генетической регуляции в экспрессии рецепторов эстрогенов. По данным базы Genecards (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STAT3>) ген STAT3 (Signal Transducer And Activator Of Transcription 3) кодирует белок семейства STAT [216]. В ответ на цитокины и факторы роста члены семейства STAT фосфорилируются рецептор-ассоциированными киназами, а затем образуют гомо- или гетеродимеры, которые перемещаются в ядро клетки, где они действуют как активаторы транскрипции. Сообщается, что ген STAT3 участвует в регуляции ответа на эстрадиол.

По данным нашего исследования выявлено, что ген *STAT3* в интроне A>C достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения ( $p < 0,05$ ) и по данным ОШ (ОШ = 3,01; ДИ 1,214–7,482;  $p = 0,017$ ) достоверно повышает риск развития акне тяжелого течения в 3,01 раза. Для оценки роли генетической регуляции в экспрессии рецепторов эстрогенов проведен анализ взаимосвязи генотипов гена *STAT3* и достоверно ассоциированной с акне тяжелого течения повышенной экспрессией рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы (Таблица 4.20).

Таблица 4.20 – Распределение частот вариантов гена *STAT3* и экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы в исследуемых группах

Группа	Компартмент	Генотипы <i>STAT3</i>		
		AA	AC	CC
Основная	ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,02], (n = 11/22%)	0,0 [0,0; 0,19], (n = 39/78%)	–
Сравнения	ER Позитивность Д %	0,0 [0,0; 0,0], (n = 12/60%)	0,0 [0,0; 0,0], (n = 8/40%)	–
		p = 0,514	p = 0,046	–
<i>Примечание</i> – ER Позитивность Д % – экспрессия рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы				

Из данных Таблицы 4.20 видно, что при достоверно повышенной экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы чаще выявлен генотип AC  $-(.)$  *STAT3* в основной группе (39/78%) относительно с группы сравнения (8/40%) ( $p = 0,046$ ). Тогда как генотип AA  $-(.)$  *STAT3* реже встречался в основной группе относительно группы сравнения – у 11/22% и 12/60% соответственно ( $p = 0.514$ ).

Таким образом, полученные нами впервые данные свидетельствуют о достоверной ассоциации у пациентов с акне тяжелого течения генотипа AC  $-(.)$  *STAT3* с достоверно повышенной экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы свидетельствуют о том, что вероятным патогенетическим механизмом на эстрадиол является активация экспрессии рецепторов эстрогенов. При этом у пациентов с акне эта экспрессия незначительно повышена только в фибробластах дермы при отсутствии экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез. Это свидетельствует об отсутствии мишеней для циркулирующих эстрогенов и как следствие отсутствие реализации их регуляторной провоспалительной функции при акне тяжелого течения.

### **4.3. Комплексная программа прогнозирования риска развития тяжелого течения акне**

#### **Переменная как предиктор – анализ ROC кривых**

Для оценки предикторного значения основных статистически значимо сильно ( $r > 0.7$ ) коррелирующих иммунологических показателей применен метод анализа ROC кривых.

IL-2. Графики прогностической переменной IL-2 представлены на Рисунке 4.10.

Как следует из данных Рисунка 4.10, основная группа и группа сравнения статистически значимо отличались по переменной IL-2 ( $p < 0,001$ ), ОШ = 47,51 [19,76; 114,22] ( $p < 0,001$ ).

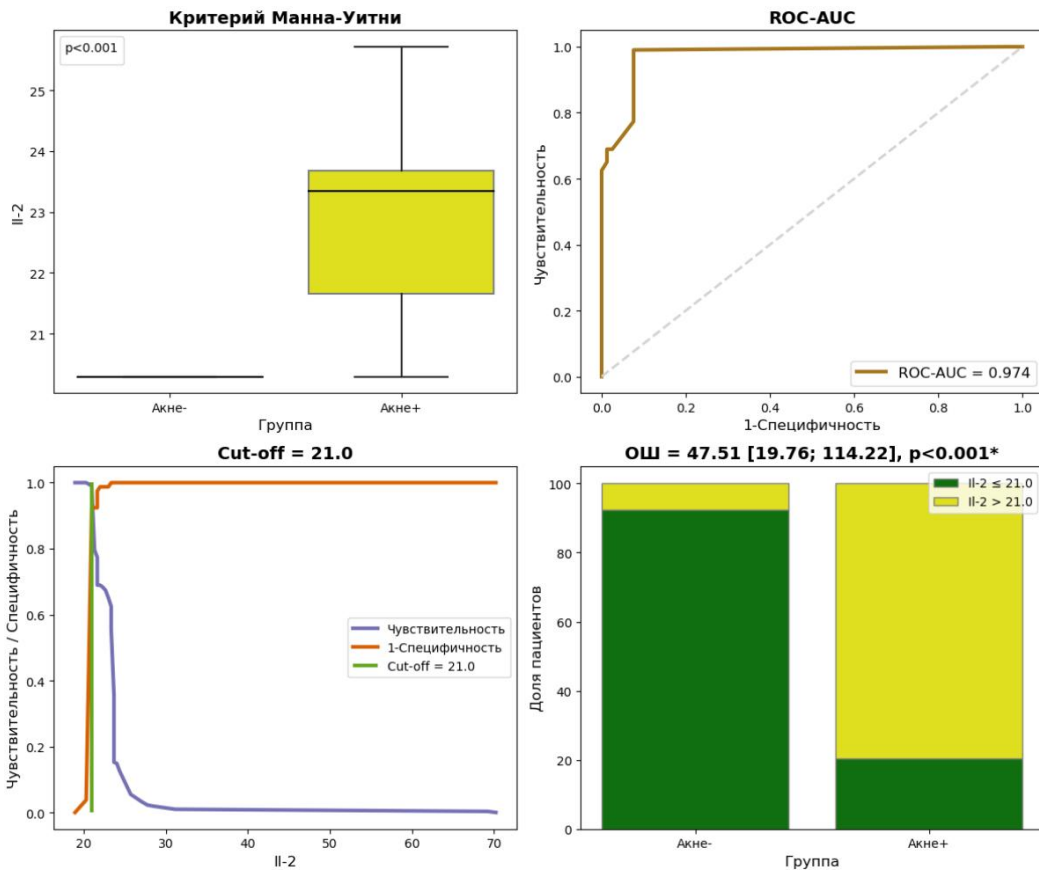


Рисунок 4.10 – Графики прогностической переменной IL-2

Метрики оценки качества прогностической переменной IL-2 представлены в Таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Метрики оценки качества прогностической переменной IL-2

Мера оценки	Cut-off > 21,0
ROC-AUC	97,4% [95,8; 98,8]%
Точность	82,2% [78,9; 85,6]%
Чувствительность (1)	79,6% [75,8; 83,6]%
Специфичность (0)	92,4% [87,3; 97,2]%
ROC±se	97,4 ± 0,0006%

Как представлено в Таблице 4.21, переменная IL-2 сама по себе может служить предиктором акне, т. к. определяет риск развития заболевания с точностью ROC-AUC = 0,974. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) - 21.0.

IL-12 (p70). Графики прогностической переменной IL-12 (p70) представлены на Рисунке 4.11.

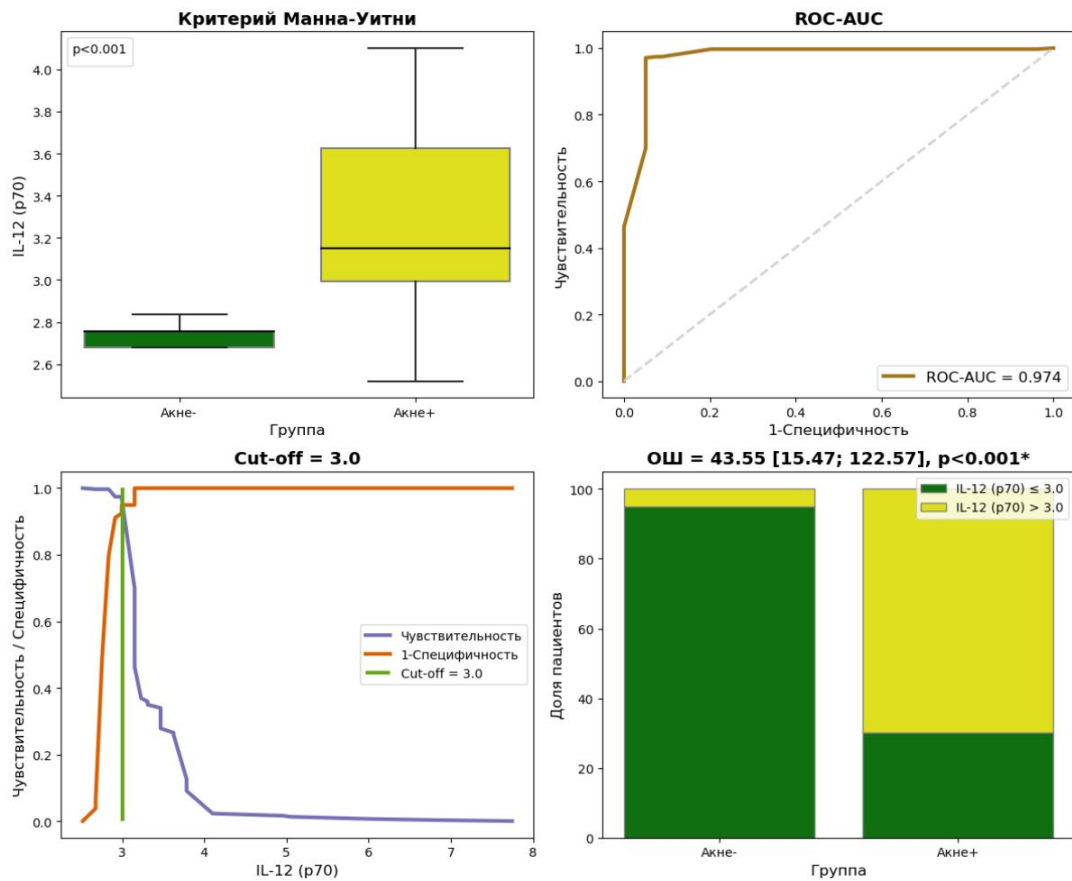


Рисунок 4.11 – Графики прогностической переменной IL-12 (p70)

Как следует из данных Рисунка 4.11, основная группа и группа сравнения статистически значимо отличались по переменной IL-12 (p70) ( $p < 0,001$ ), ОШ = 43,55 [15,47; 122,57] ( $p < 0,001$ ).

Метрики оценки качества прогностической переменной IL-12 (p70) представлены в Таблице 4.22.

Таблица 4.22 – Метрики оценки качества прогностической переменной IL-12 (p70)

Мера оценки	Cut-off > 3,0
ROC-AUC	97,4% [95,5; 99,0]%
Точность	75,0% [71,1; 78,4]%
Чувствительность (1)	69,9% [65,5; 73,9]%
Специфичность (0)	94,9% [90,9; 98,7]%
ROC±se	97,4 ± 0,0006%

Как представлено в Таблице 4.22, переменная IL-12 (p70) сама по себе может служить предиктором акне, т.к. определяет риск развития заболевания с точностью ROC-

AUC = 0.974. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) - 3,0.

IL-19. Графики прогностической переменной IL-19 представлены на Рисунке 4.12.

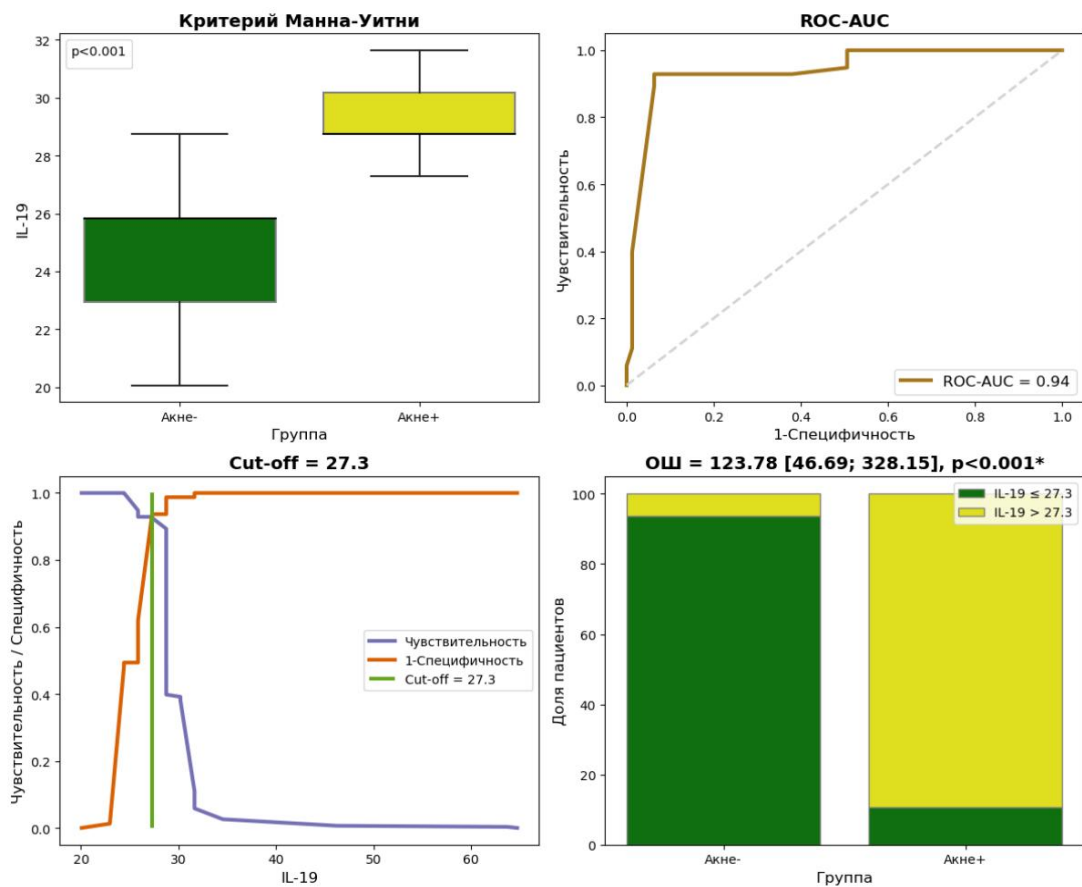


Рисунок 4.12 – Графики прогностической переменной IL-19

Как следует из данных Рисунка 4.12, основная группа и группа сравнения статистически значимо отличались по переменной IL-19 ( $p < 0,001$ ), ОШ = 123,78 [46,69; 328,15] ( $p < 0,001$ ). Метрики оценки качества прогностической переменной IL-19 представлены в Таблице 4.23.

Таблица 4.23 – Метрики оценки качества прогностической переменной IL-19

Мера оценки	Cut-off > 27,3
ROC-AUC	94,0% [91,2; 96,5]%
Точность	90,2% [87,6; 92,8]%
Чувствительность (1)	89,3% [86,2; 92,3]%
Специфичность (0)	93,7% [89,2; 98,1]%
ROC±se	94,0 ± 0,0005%

Как представлено в Таблице 4.23, переменная IL-19 сама по себе может служить предиктором акне, т.к. определяет риск развития заболевания с точностью ROC-AUC = 0.94. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) - 27.3.

IL-22. Графики прогностической переменной IL-22 представлены на Рисунке 4.13.

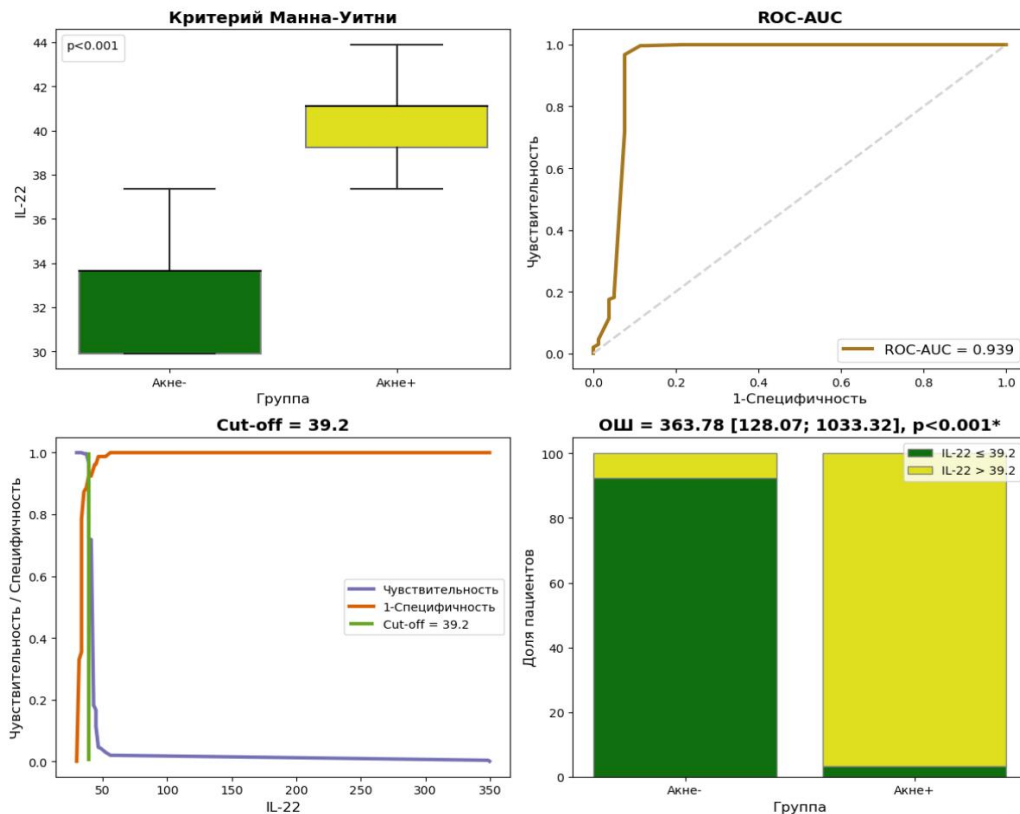


Рисунок 4.13 – Графики прогностической переменной IL-22

Как следует из данных Рисунка 4.13, основная группа и группа сравнения статистически значимо отличались по переменной IL-22 ( $p < 0,001$ ), ОШ = 363,78 [128,07; 1033,32] ( $p < 0,00$ )/

Метрики оценки качества прогностической переменной IL-22 представлены в Таблице 4.24.

Как представлено в Таблице 4.24, переменная IL-22 сама по себе может служить предиктором акне, т.к. определяет риск развития заболевания с точностью ROC-AUC = 0,939. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) - 39,2.

Таблица 4.24 – Метрики оценки качества прогностической переменной IL-22

Мера оценки	Cut-off > 39,2
ROC-AUC	93,9% [89,4; 97,9]%
Точность	95,9% [94,1; 97,4]%
Чувствительность (1)	96,8% [95,0; 98,3]%
Специфичность (0)	92,4% [86,9; 97,3]%
ROC±se	93,9 ± 0,0005%

IL-29 / IFN-λ1. Графики прогностической переменной IL-29 / IFN-λ1 представлены на Рисунке 4.14.

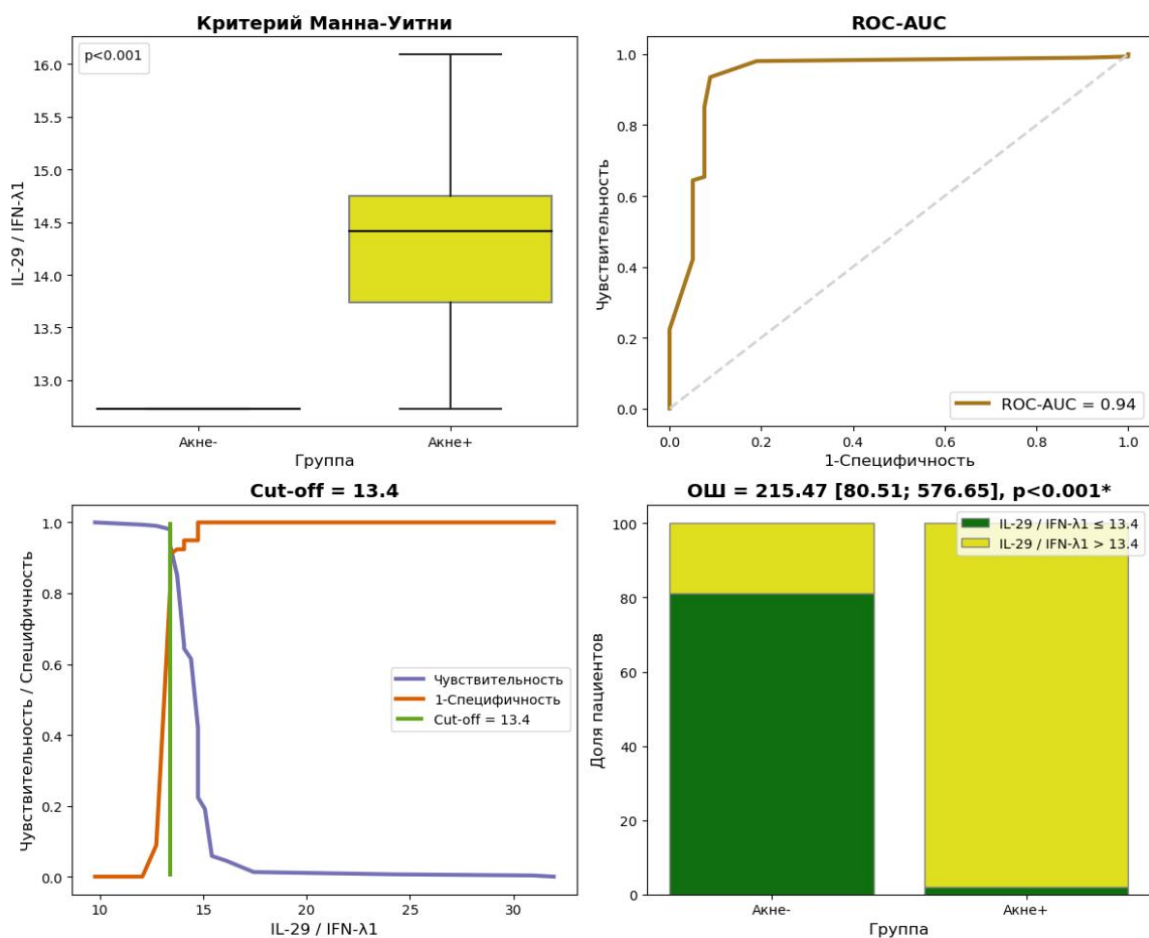


Рисунок 4.14 – Графики прогностической переменной IL-29 / IFN-λ1

Как следует из данных Рисунка 4.14, основная группа и группа сравнения статистически значимо отличались по переменной IL-29 / IFN-λ1 ( $p < 0,001$ ), ОШ = 215,47 [80,51; 576,65] ( $p < 0,001$ ).

Метрики оценки качества прогностической переменной IL-29 / IFN-λ1 представлены в Таблице 4.25.

Таблица 4.25 – Метрики оценки качества прогностической переменной IL-29 / IFN-λ1

Мера оценки	Cut-off > 13,4
ROC-AUC	94,0% [90,8; 96,9]%
Точность	94,6% [92,5; 96,6]%
Чувствительность (1)	98,1% [96,8; 99,3]%
Специфичность (0)	81,0% [73,6; 88,3]%
ROC±se	94,0 ± 0,0007%

Как представлено в Таблице 4.25, переменная IL-29 / IFN-λ1 сама по себе может служить предиктором акне, т.к. определяет риск развития заболевания с точностью ROC-AUC = 0.94. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) - 13.4.

Таким образом, проведенный анализ ROC кривых показал, что в группе изученных иммунологических показателей со статистически значимой сильной ( $r > 0.7$ ) корреляцией, предикторное значение имеют IL-2, IL-12 (p70), IL-19, IL-22 и IL-29 / IFN-λ1 и свидетельствуют повышенном риске развития акне тяжелого течения от 43,55 до 363,78 раз.

### Однофакторный и многофакторный логистический анализ

Для выявления переменных, значимо влияющих на развитие акне тяжелого течения применена однофакторная логистическая регрессия. Предикторы риска развития дерматоза на основе однофакторной логистической регрессии представлены в Таблице 4.26. В анализ включены показатели, оказывающее достоверное влияние на развитие акне тяжелого течения (ОШ > 1,  $p < 0,05$ ) [134].

Таблица 4.26 – Предикторы риска развития акне тяжелого течения на основе однофакторной логистической регрессии

Предиктор	B	Exp (B) [95%-й ДИ]	p	Pseudo R-squ
AR Позитивность ПК %	0,105	1,110 [1,074, 1,148]	0,001*	0,122
AR Позитивность Д %	21,569	2329687557,408 [1200767,087, 4518854157088,91]	0,001*	0,494
AR Общая позитивность %	0,455	1,576 [1,425, 1,743]	0,001*	0,272
ER Позитивность Э %	-1,995	0,136 [0,043, 0,425]	0,001*	0,036
ER Позитивность ПК %	1,676	5,344 [3,657, 7,808]	< 0,001*	0,389

Продолжение таблицы 4.26

Предиктор	B	Exp (B) [95%-й ДИ]	p	Pseudo R-squ
ER Общая позитивность %	7,819	2487,416 [487,041, 12704,129]	< 0,001*	0,351
PR Позитивность Э %	-1,357	0,257 [0,081, 0,82]	0,022*	0,015
PR Позитивность Д %	15,4	4876800,853 [71475,426, 332772412,65]	< 0,001*	0,155
PR Общая позитивность %	7,714	2239,481 [387,723, 12932,678]	< 0,001*	0,272
Э beta-catenin	-0,057	0,945 [0,908, 0,982]	0,004*	0,022
ПК beta-catenin	-0,027	0,973 [0,953, 0,994]	0,010*	0,016
Д beta-catenin	-0,368	0,692 [0,528, 0,907]	0,008*	0,017
общий beta-catenin	0,103	1,108 [1,058, 1,161]	< 0,001*	0,059
Э egfr	0,02	1,020 [1,004, 1,036]	0,011*	0,016
ПК egfr	0,051	1,052 [1,036, 1,069]	< 0,001*	0,114
Э langerin	-0,625	0,535 [0,446, 0,642]	< 0,001*	0,145
ПК langerin	-0,763	0,466 [0,378, 0,576]	< 0,001*	0,156
общий langerin	-0,431	0,650 [0,478, 0,884]	0,006*	0,027
Э c-мус	-0,336	0,715 [0,581, 0,88]	0,002*	0,032
ПК c-мус	-0,299	0,742 [0,683, 0,805]	< 0,001*	0,211
Д c-мус	6,753	856,625 [217,741, 3369,385]	< 0,001*	0,325
общий c-мус	-1,238	0,290 [0,175, 0,479]	< 0,001*	0,090
rs7209291 <i>STAT5B</i>	2,903	18,228 [7,692, 43,175]	< 0,001*	0,204
rs61749920 <i>STAT5B</i>	-21,698	0,000 [0,000, inf]	0,997	0,137
rs3741983 <i>PTPN11</i>	-0,237	0,789 [0,423, 1,471]	0,456	0,001
-(,) <i>IL-10RB</i>	20,893	1184989795,377 [0,000, inf]	0,998	0,025
rs2074289 <i>MAP3K14</i>	-2,142	0,117 [0,052, 0,265]	< 0,001*	0,074
(,) <i>MAP3K14</i>	1,723	5,601 [3,234, 9,695]	< 0,001*	0,095
rs10062086 <i>NSUN2</i>	1,544	4,682 [2,712, 8,089]	< 0,001*	0,090
rs6884320 <i>NSUN2</i>	-1,65	0,192 [0,082, 0,452]	< 0,001*	0,055
rs10076470 <i>NSUN2</i>	-0,763	0,466 [0,186, 1,167]	0,103	0,008
rs4702373 <i>NSUN2</i>	1,558	4,748 [2,749, 8,203]	< 0,001*	0,091
-(,) <i>CBLB</i>	-0,389	0,678 [0,501, 0,918]	0,012*	0,016
rs75226229 <i>KMT2D</i>	-14,291	0,000 [0,000, inf]	0,985	0,013

Продолжение таблицы 4.26

Предиктор	B	Exp (B) [95%-й ДИ]	p	Pseudo R-squ
rs13181 <i>ERCC2</i>	-0,085	0,919 [0,515, 1,637]	0,773	0,000
rs1052555 <i>ERCC2</i>	-0,399	0,671 [0,332, 1,356]	0,266	0,004
rs1799787 <i>ERCC2</i>	-0,378	0,685 [0,340, 1,38]	0,290	0,003
rs1363405 <i>NSDI</i>	1,47	4,349 [2,556, 7,4]	< 0,001*	0,085
rs28932178 <i>NSDI</i>	-3,424	0,033 [0,010, 0,105]	< 0,001*	0,213
-(,) <i>PDGFRB</i>	3,595	36,415 [12,967, 102,341]	< 0,001*	0,276
rs574688 <i>PTCHI</i>	-3,307	0,037 [0,014, 0,093]	< 0,001*	0,256
-(,) <i>TBXA2R</i>	-1,564	0,209 [0,093, 0,472]	< 0,001*	0,050
-(,) <i>STAT3</i>	1,289	3,629 [2,117, 6,219]	< 0,001*	0,054
rs16891982 <i>SLC45A2</i>	1,024	2,783 [1,292, 5,994]	0,009*	0,017
rs7255265 <i>TICAMI</i>	-3,243	0,039 [0,020, 0,077]	< 0,001*	0,293
-(,) <i>UNC93B1</i>	-3,736	0,024 [0,011, 0,052]	< 0,001*	0,381
-(,) <i>UNC93B1</i>	-4,153	0,016 [0,007, 0,036]	< 0,001*	0,446
rs1050239 <i>SMPDI</i>	-4,107	0,016 [0,006, 0,042]	< 0,001*	0,409
rs2777801 <i>ABCA1</i>	-0,725	0,484 [0,331, 0,709]	< 0,001*	0,034
rs1033765 <i>CUBN</i>	-2,691	0,068 [0,036, 0,127]	< 0,001*	0,249
<i>TLR2</i>	-0,332	0,717 [0,520, 0,99]	0,043*	0,010
<i>TLR4</i>	0,737	2,089 [1,655, 2,638]	< 0,001*	0,563
<i>IL-2</i>	4,589	98,396 [29,753, 325,287]	< 0,001*	0,672
<i>IL-10</i>	1,092	2,980 [1,960, 4,528]	< 0,001*	0,083
<i>IL-12 (p40)</i>	1,722	5,596 [3,948, 7,935]	< 0,001*	0,425
<i>IL-12 (p70)</i>	17,706	48934831,427 [886330,003, 2702278206,419]	< 0,001*	0,709
<i>IL-19</i>	1,001	2,721 [2,224, 3,33]	< 0,001*	0,559
<i>IL-20</i>	0,899	2,456 [1,974, 3,059]	< 0,001*	0,343
<i>IL-22</i>	0,785	2,192 [1,861, 2,583]	< 0,001*	0,672
<i>IL-26</i>	0,093	1,096 [1,076, 1,12]	< 0,001*	0,578
<i>IL-27 (p28)</i>	0,175	1,191 [1,127, 1,258]	< 0,001*	0,382
<i>IL-28A / IFN-λ2</i>	0,653	1,921 [1,457, 2,532]	< 0,001*	0,063
<i>IL-29 / IFN-λ1</i>	3,058	21,285 [10,874, 41,665]	< 0,001*	0,496
<i>IL-35</i>	0,07	1,072 [1,042, 1,103]	< 0,001*	0,087

Продолжение таблицы 4.26

Предиктор	B	Exp (B) [95%-й ДИ]	p	Pseudo R-squ
АЛТ, Ед/л	-0,21	0,811 [0,772, 0,851]	< 0,001*	0,275
АСТ, Ед/л	-0,431	0,650 [0,595, 0,71]	< 0,001*	0,373
Холестерин, ммоль/л	-0,67	0,512 [0,353, 0,742]	< 0,001*	0,034
Триглицериды, ммоль/л	-0,717	0,488 [0,241, 0,991]	0,047*	0,010
Билирубин общ,	0,073	1,076 [1,006, 1,149]	0,030*	0,017
Глюкоза, ммоль/л	3,076	21,672 [9,789, 47,95]	< 0,001*	0,188
<i>Примечание</i> – * – статистически значимые различия, $p < 0,05$				

Как следует из данных Таблицы 4.26 статистически значимыми предикторами акне тяжелого течения являются ( $p \leq 0,001$ ):

- AR Позитивность ПК % (ОШ = 1,110 [1,074, 1,148];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,122$ );
- AR Позитивность Д % (ОШ = 2329687557,408 [1200767,087, 4518854157088,91];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,494$ );
- AR Общая позитивность % (ОШ = 1,576 [1,425, 1,743];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,272$ );
- ER Позитивность Э % (ОШ = 0,136 [0,043, 0,425];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,036$ );
- ER Позитивность ПК % (ОШ = 5,344 [3,657, 7,808];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,389$ );
- ER Общая позитивность % (ОШ = 2487,416 [487,041, 12704,129];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,351$ );
- PR Позитивность Д % (ОШ = 4876800,853 [71475,426, 332772412,65];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,155$ );
- PR Общая позитивность % (ОШ = 2239,481 [387,723, 12932,678];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,272$ );
- общий beta-catenin (ОШ = 1,108 [1,058, 1,161];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,059$ );
- ПК egfr (ОШ = 1,052 [1,036, 1,069];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,114$ );
- Э langerin (ОШ = 0,535 [0,446, 0,642];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,145$ );
- ПК langerin (ОШ = 0,466 [0,378, 0,576];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,156$ );
- ПК c-myc (ОШ = 0,742 [0,683, 0,805];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,211$ );
- Д c-myc (ОШ = 856,625 [217,741, 3369,385];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,325$ );
- общий c-myc (ОШ = 0,290 [0,175, 0,479];  $p < 0,001^*$ ;  $R2 = 0,090$ );

- rs7209291 *STAT5B* (OIII = 18,228 [7,692, 43,175];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,204$ );
- rs2074289 *MAP3K14* (OIII = 0,117 [0,052, 0,265];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,074$ );
- (.) *MAP3K14* (OIII = 5,601 [3,234, 9,695];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,095$ );
- rs10062086 *NSUN2* (OIII = 4,682 [2,712, 8,089];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,090$ );
- rs6884320 *NSUN2* (OIII = 0,192 [0,082, 0,452];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,055$ );
- rs4702373 *NSUN2* (OIII = 4,748 [2,749, 8,203];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,091$ );
- rs1363405 *NSDI* (OIII = 4,349 [2,556, 7,4];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,085$ );
- rs28932178 *NSDI* (OIII = 0,033 [0,010, 0,105];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,213$ );
- -(.) *PDGFRB* (OIII = 36,415 [12,967, 102,341];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,276$ );
- rs574688 *PTCHI* (OIII = 0,037 [0,014, 0,093];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,256$ );
- -(.) *TBXA2R* (OIII = 0,209 [0,093, 0,472];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,050$ );
- -(.) *STAT3* (OIII = 3,629 [2,117, 6,219];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,054$ );
- rs7255265 *TICAMI* (OIII = 0,039 [0,020, 0,077];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,293$ );
- -(.) *UNC93B1* (OIII = 0,024 [0,011, 0,052];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,381$ );
- -(.) *UNC93B1* (OIII = 0,016 [0,007, 0,036];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,446$ );
- rs1050239 *SMPD1* (OIII = 0,016 [0,006, 0,042];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,409$ );
- rs2777801 *ABCA1* (OIII = 0,484 [0,331, 0,709];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,034$ );
- rs1033765 *CUBN* (OIII = 0,068 [0,036, 0,127];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,249$ );
- *TLR4* (OIII = 2,089 [1,655, 2,638];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,563$ );
- IL-2 (OIII = 98,396 [29,753, 325,287];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,672$ );
- IL-10 (OIII = 2,980 [1,960, 4,528];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,083$ );
- IL-12 (p40) (OIII = 5,596 [3,948, 7,935];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,425$ );
- IL-12 (p70) (OIII = 48934831,427 [886330,003, 2702278206,419];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,709$ );
- IL-19 (OIII = 2,721 [2,224, 3,33];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,559$ );
- IL-20 (OIII = 2,456 [1,974, 3,059];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,343$ );
- IL-22 (OIII = 2,192 [1,861, 2,583];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,672$ );
- IL-26 (OIII = 1,096 [1,076, 1,12];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,578$ );
- IL-27 (p28) (OIII = 1,191 [1,127, 1,258];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,382$ );
- IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 (OIII = 1,921 [1,457, 2,532];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,063$ );

- IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 (ОШ = 21,285 [10,874, 41,665];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,496$ );
- IL-35 (ОШ = 1,072 [1,042, 1,103];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,087$ );
- АЛТ, Ед/л (ОШ = 0,811 [0,772, 0,851];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,275$ );
- АСТ, Ед/л (ОШ = 0,650 [0,595, 0,71];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,373$ );
- Холестерин, ммоль/л (ОШ = 0,512 [0,353, 0,742];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,034$ );
- Глюкоза, ммоль/л (ОШ = 21,672 [9,789, 47,95];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,188$ ),

Следующие факторы статистически значимо ( $p \leq 0,05$ ) влияют на исход):

- PR Позитивность Э % (ОШ = 0,257 [0,081, 0,82];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,015$ );
- Э beta-catenin (ОШ = 0,945 [0,908, 0,982];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,022$ );
- ПК beta-catenin (ОШ = 0,973 [0,953, 0,994];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,016$ );
- Д beta-catenin (ОШ = 0,692 [0,528, 0,907];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,017$ );
- Э egfr (ОШ = 1,020 [1,004, 1,036];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,016$ );
- общий langerin (ОШ = 0,650 [0,478, 0,884];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,027$ );
- Э c-myc (ОШ = 0,715 [0,581, 0,88];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,032$ );
- (-) *CBLB* (ОШ = 0,678 [0,501, 0,918];  $p = 0,012^*$ ;  $R^2 = 0,016$ );
- rs16891982 *SLC45A2* (ОШ = 2,783 [1,292, 5,994];  $p = 0,009^*$ ;  $R^2 = 0,017$ );
- *TLR2* (ОШ = 0,717 [0,520, 0,99];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,010$ );
- Билирубин общ, (ОШ = 1,076 [1,006, 1,149];  $p < 0,001^*$ ;  $R^2 = 0,017$ );
- Триглицериды, ммоль/л (ОШ = 0,488 [0,241, 0,991];  $p = 0,089$ ;  $R^2 = 0,010$ ).

Остальные факторы статистически значимо ( $p > 0,05$ ) не влияют на развитие акне тяжелого течения.

### **Построение прогностической модели**

Предикторы риска развития дерматоза на основе многофакторной логистической регрессии (МЛР) представлены в Таблице 4.27. Как следует из Таблицы 4.27, по данным многофакторного анализа предикторами риска развития акне тяжелого течения являются наличие GG rs16891982 *SLC45A2* ( $B = 11,672$ ), GC/GG (-) *PDGFRB* upstream dist = 105 ( $B = 9,39$ ), повышенный уровень IL-2 ( $B = 6,347$ ) и повышенный уровень IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 ( $B = 5,883$ ). Протективным

значением в развитии акне является высокий уровень экспрессии с-МЫС в себоцитах сальных желез ( $B = -1,51$ ).

Таблица 4.27 – Предикторы риска развития акне тяжелого течения на основе многофакторной логистической регрессии

Предиктор	coef (B)	Exp (B)	p
GG rs16891982 <i>SLC45A2</i>	11,672	117242,533 [125,206, 109748423,277]	0,001
GC/GG -(.) <i>PDGFRB</i> upstream dist = 105	9,39	11968,099 [23,512, 6089225,033]	0,003
IL-2	6,347	570,778 [19,771, 16486,66]	0,001
IL-29 / IFN- $\lambda$ 1	5,883	358,884 [6,368, 20210,954]	0,004
Экспрессия с-МЫС в себоцитах сальных желез	-1,51	0,221 [0,092, 0,533]	0,001
const	-223,845	0,0 [0,0, 0,0]	0,001

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР постановки диагноза акне тяжелого течения - 0,56.

Математическая модель прогноза:

$$ВПР = \frac{1}{1 + e^{-x}}, \quad (4.1)$$

где ВПР – вероятность прогнозирования дерматоза;

$x = + 11,672 \times (GG \text{ rs16891982 } SLC45A2) + 9,39 \times (GC/GG \text{ -(.) } PDGFRB \text{ upstream dist} = 105) + 6,347 \times (IL-2) + 5,883 \times (IL-29 / IFN-\lambda 1) - 1,51 \times (\text{экспрессия с-МЫС в себоцитах сальных желез}) - 223,845$ .

Важность критериев риска развития дерматоза на основе многофакторной логистической регрессии представлена на Рисунке 4.15.

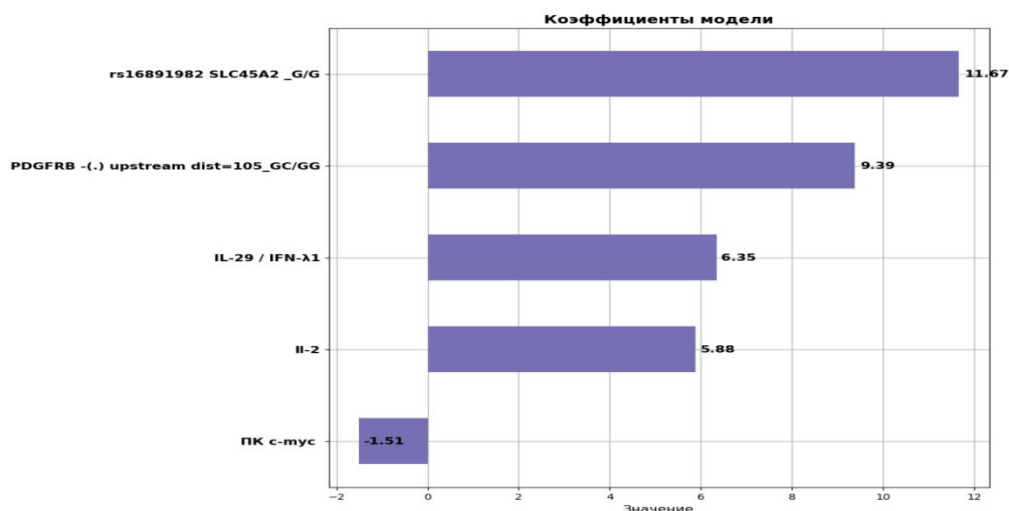


Рисунок 4.15 – Важность критериев риска развития акне на основе многофакторной логистической регрессии

Метрики модели МЛР приведены на Рисунке 4.16.

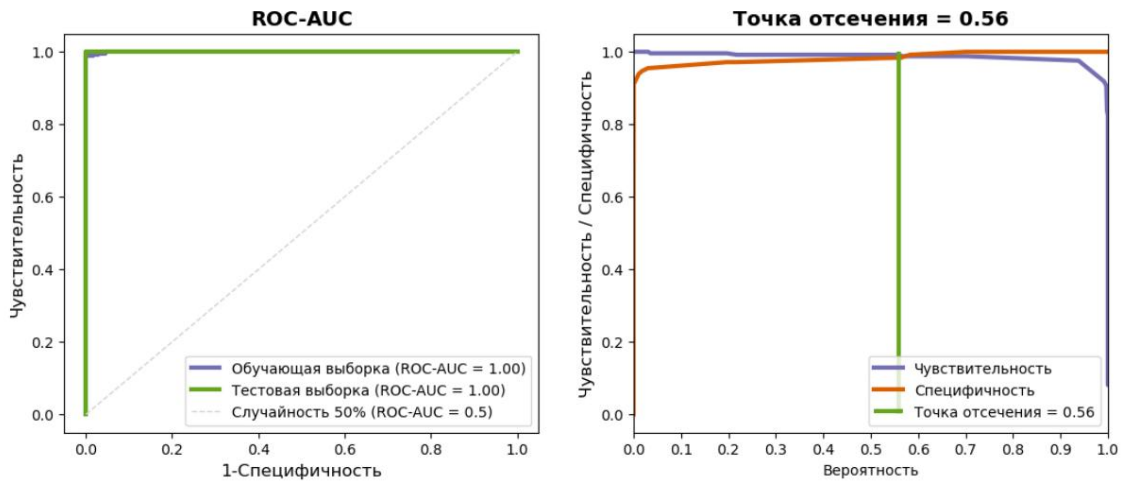


Рисунок 4.16 – ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

Для оценки клинической полезности модели МЛР был использован анализ кривой принятия решения (DCA- анализ; Decision Curve Analysis), который проводился путем расчета чистых преимуществ модели прогнозирования риска по сравнению с порогами риска в комбинированных наборах обучения и тестирования (Рисунок 4.17).

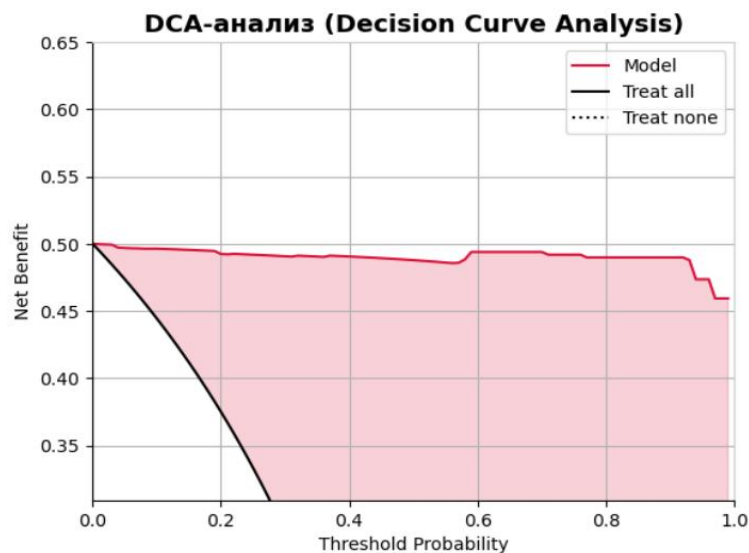


Рисунок 4.17 – Метрики модели МЛР: DCA-анализ

.Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель МЛР имеет большую ценность (Рисунок 4.17). Нами получена математическая модель МЛР, которая характеризуется высоко достоверным прогнозом развития акне тяжелого течения (точность 94.9%

[91.0; 98.7]%, чувствительность 93.7% [88.4; 98.4]%, специфичность 100.0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 100.0% [100.0; 100.0]%. Эта регрессионная модель имеет отличное качества (>90%), т.к. ROC-AUC - 1.00 [116].

### Многофакторная логистическая регрессия (МЛР LASSO)

Предикторы риска развития дерматоза на основе многофакторной логистической регрессии (МЛР LASSO) представлены в Таблице 4.28.

Таблица 4.28 – Предикторы риска развития акне тяжелого течения на основе МЛР LASSO

Предикторы	coef (B)
AR Общая позитивность %	0,498
IL-22	0,336
Э egfr	0,258
TLR4	0,234
Общий beta-catenin	0,15
Возраст	0,086
IL-27 (p28)	0,056
AR Позитивность ПК %	0,045
IL-26	0,018
Билирубин прямой	-0,013
АЛТ, Ед/л	-0,036
АСТ, Ед/л	-0,038
ПК beta-catenin	-0,041
IL-35	-0,049
Э beta-catenin	-0,064
ПК egfr	-0,139
Общий egfr	-0,184
Общий белок, г/л	-0,245
ПК c-myc	-0,359
Э langerin	-1,238

На основании переменных (Таблица 4.28), которые по данным МЛР LASSO являются предикторами риска развития акне тяжелого течения получена

математическая модель прогноза:

$$ВПП = \frac{1}{1 + e^{-x}}, \quad (4.2)$$

где ВПП – вероятность прогнозирования дерматоза;  $x = 0,498 \times (\text{AR Общая позитивность } \%) + 0,336 \times (\text{IL-22}) + 0,258 \times (\text{Э egfr}) + 0,234 \times (\text{TLR4}) + 0,150 \times (\text{общий beta-catenin}) + 0,086 \times (\text{Возраст}) + 0,056 \times (\text{IL-27 (p28)}) + 0,045 \times (\text{AR Позитивность ПК } \%) + 0,018 \times (\text{IL-26}) - 0,013 \times (\text{Билирубин прямой}) - 0,036 \times (\text{АЛТ, Ед/л}) - 0,038 \times (\text{АСТ, Ед/л}) - 0,041 \times (\text{ПК beta-catenin}) - 0,049 \times (\text{IL-35}) - 0,064 \times (\text{Э beta-catenin}) - 0,139 \times (\text{ПК egfr}) - 0,184 \times (\text{общий egfr}) - 0,245 \times (\text{Общий белок, г/л}) - 0,359 \times (\text{ПК c-мыс}) - 1,238 \times (\text{Э langerin})$ .

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПП- 0,88.

Оценка важности критериев, входящих в построенную модель МЛР LASSO представлены на Рисунке 4.18.

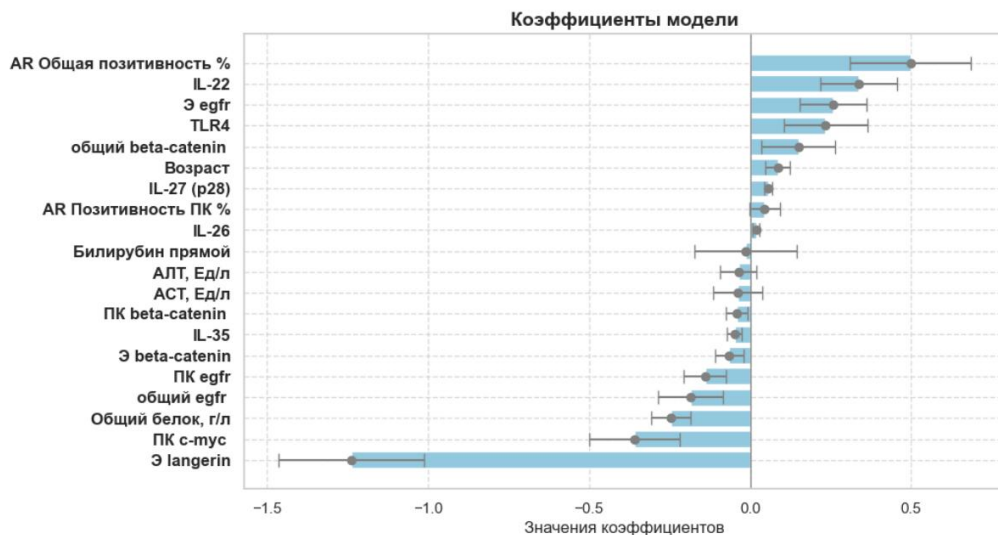


Рисунок 4.18 – Оценка важности критериев, входящих в построенную модель МЛР LASSO со стандартной ошибкой (SE)

Метрики модели МЛР LASSO приведены на Рисунке 4.19.

Анализ кривой решения определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность (Рисунок 4.19)

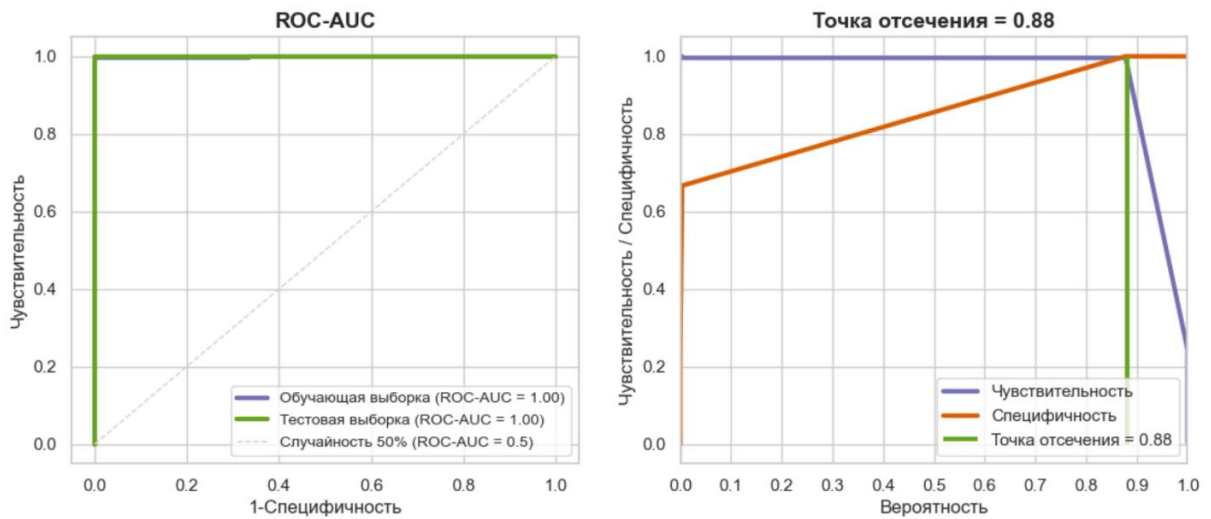


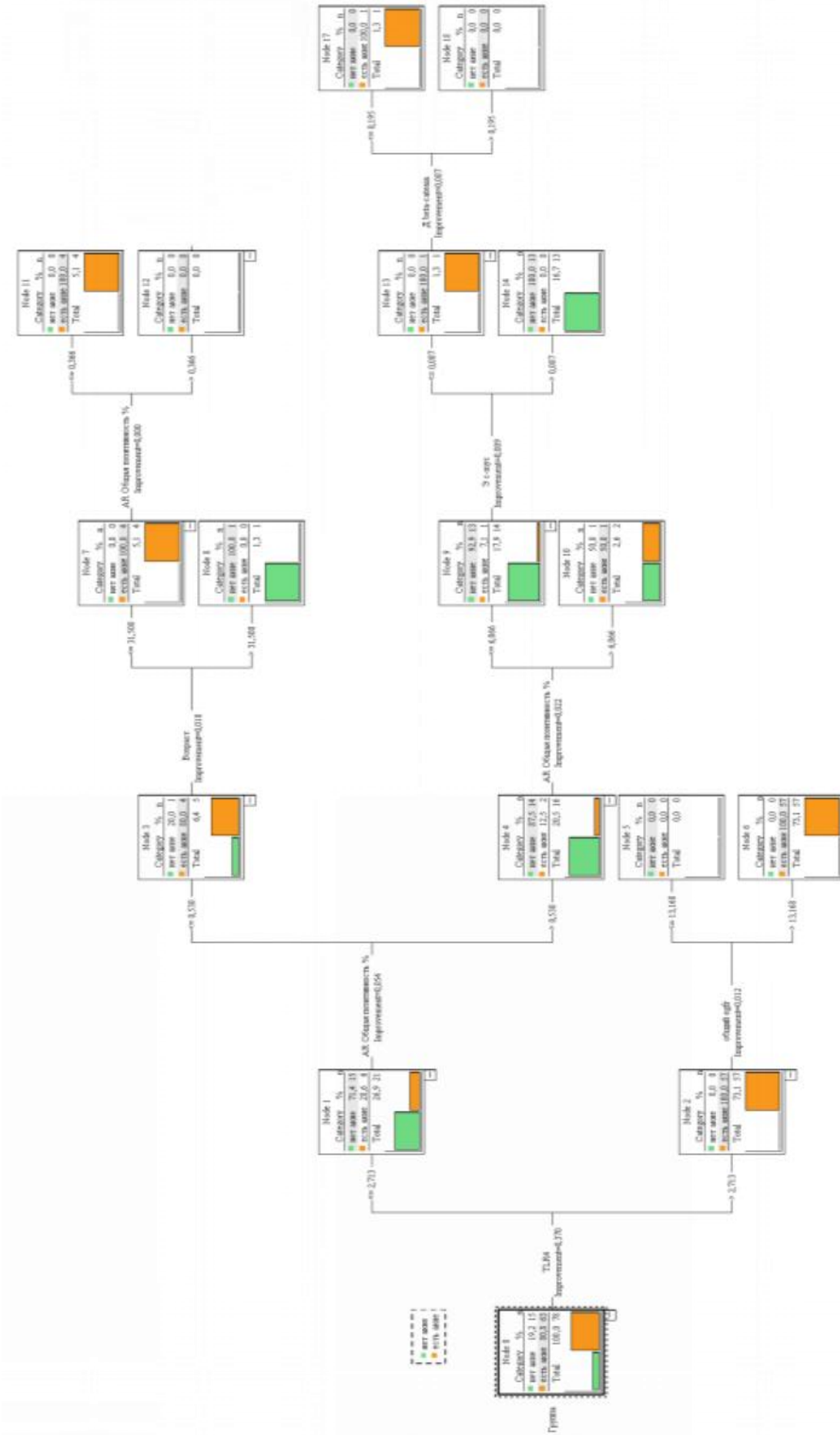
Рисунок 4.19 – ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

Данная модель МЛР LASSO прогнозирует развитие акне тяжелого течения: точность 96.2% [92.3; 100.0]%, чувствительность 95.2% [90.5; 100.0]%, специфичность 100.0% [100.0; 100.0]%, ROC-AUC = 100.0% [100.0; 100.0]%. Модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC - 1.00.

### Модель дерева решений

Для повышения эффективности прогнозирования развития акне тяжелого течения была построена модель дерева решений (Рисунок 4.20).

Модель дерева решений (Рисунок 4.20) на основании рекурсивного анализа набора показателей подразделяет данные на два подмножества. При этом алгоритм отбирает показатель, обеспечивающий максимальное повышение прироста информации и рассчитывается с помощью энтропии. В результате построения прогностической модели дерево решений определена схема применения диагностических методов при анализе риска развития акне тяжелого течения. На 1-м этапе проводится оценка экспрессии гена *TLR4*: при уровне  $TLR4 > 2,71$  с точностью 100% диагностируется акне и для подтверждения диагноза оценивается общая экспрессия EGFR в коже: при значении  $> 13,168$  диагностируется акне. При уровне  $TLR4 \leq 2,713$  целесообразно оценить общую экспрессию рецепторов андрогенов в коже. Если общая позитивность рецепторов андрогенов в коже  $\leq 0,530$ , то с точностью 80,0% диагностируют акне. Для подтверждения диагноза оценивается экспрессия лангерина в себоцитах сальных желез и при уровне  $> 0,090$  в 100% диагностируется акне.



В этой группе пациентов при общей позитивности экспрессии рецепторов андрогенов в коже  $\leq 0,366$ , в 100% подтверждается акне. Если общая позитивность рецепторов андрогенов  $> 0,530$ , следует оценить значение данного показателя. При уровне  $> 6,066$  в 50% случаев диагностируется акне; при  $\leq 6,066$ , оценивается экспрессия с-МУС в кератиноцитах эпидермиса и при уровне  $\leq 0,007$  в 100% устанавливается диагноз акне. Для подтверждения диагноза в данном случае оценивается экспрессия бета-катенина в фибробластах дермы и при уровне  $\leq 0,195$  в 100% диагностируется акне (Рисунок 4.20).

Метрики модели дерева решений приведены на Рисунке 4.21.

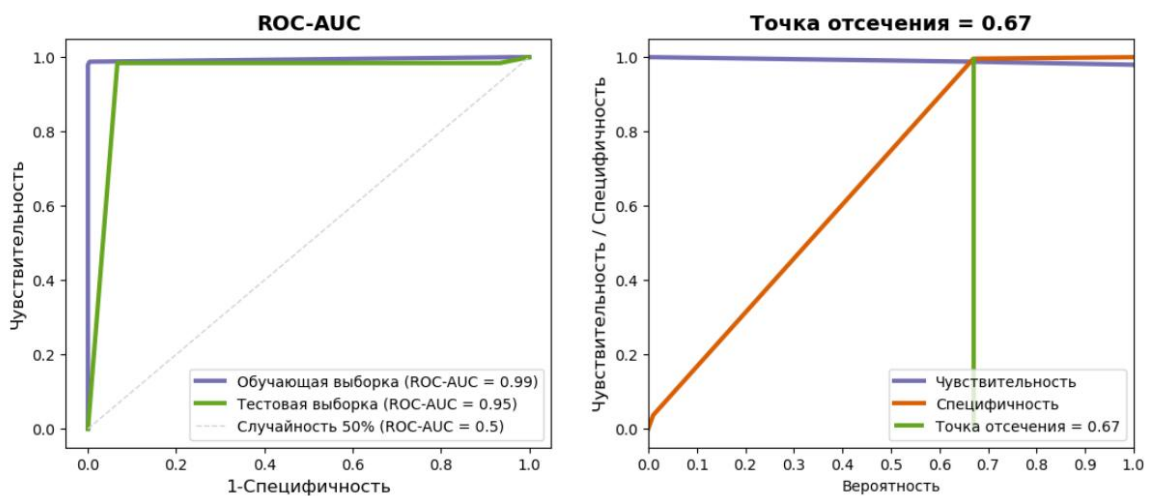


Рисунок 4.21 – ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

Анализ кривой принятия решения DCA-анализ для модели дерево решений приведен на Рисунке 4.22.

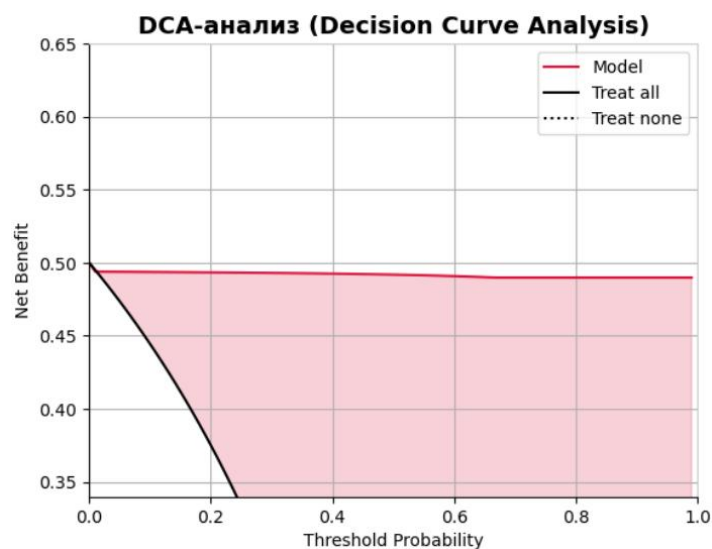


Рисунок 4.22 – Метрики модели дерево решений: DCA-анализ

Анализ кривой решения модели дерево решений определил, что диапазон пороговых вероятностей составляет от 0 до 1, в которых модель имеет большую ценность (Рисунок 4.22). Нами получена математическая модель дерева решений, которая характеризуется высокой точностью 97.4% [93,6; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 93,3% [80,0; 100,0]%, ROC-AUC = 95,2% [87,9; 100,0]%. Полученная регрессионная модель отличного качества ( $> 90\%$ ), т.к. ROC-AUC составила 0.95 (Рисунки 4.21, 4.22). В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР - 0,67.

### Модель RF (Random Forest)

Оценка важности критериев, входящих в построенную модель RF представлены на Рисунке 4.23.

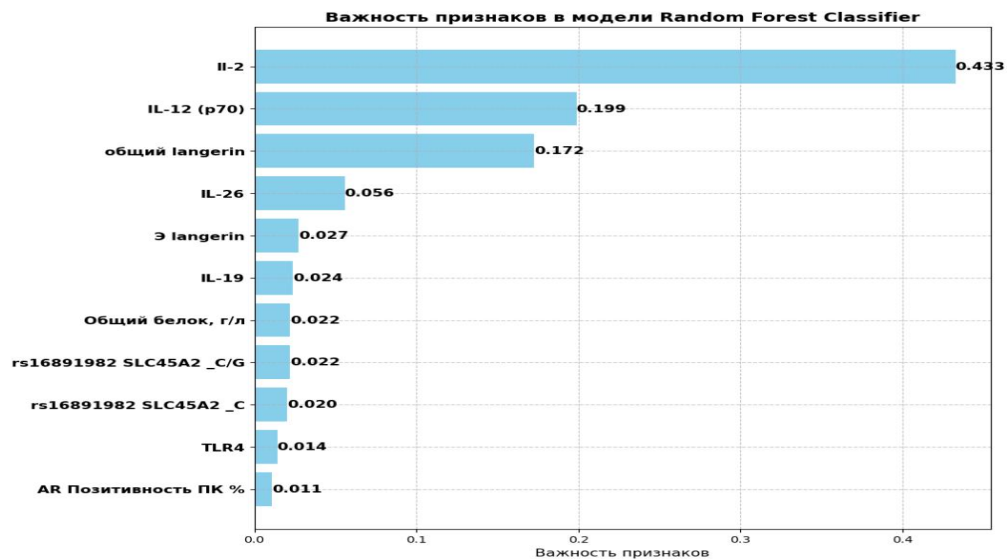


Рисунок 4.23 – Важность критериев риска развития акне на основе модели RF

Метрики модели RF приведены на Рисунке 4.24.

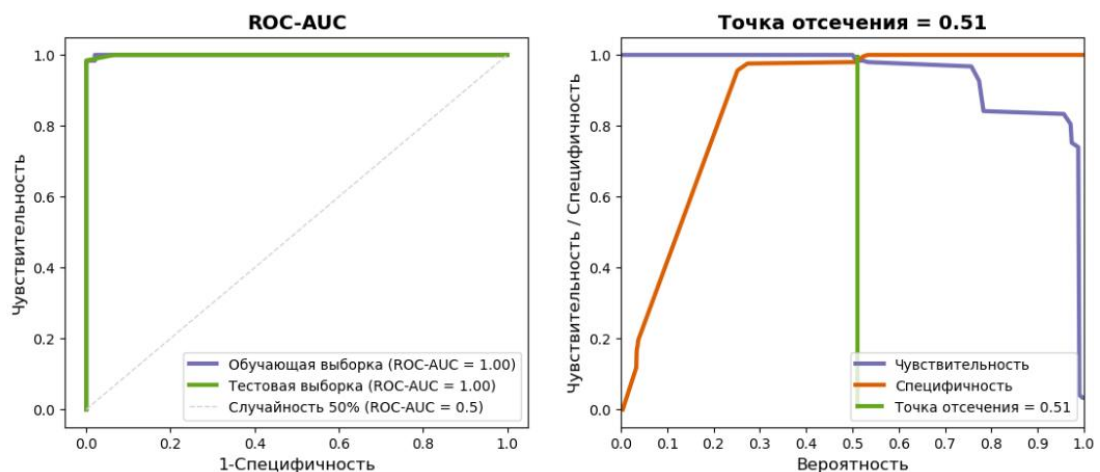


Рисунок 4.24 – ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

Модель RF прогнозирует риск развития акне с высокой точностью с точностью 98.7% [96,2; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC = 99,9% [99,8; 100,0]%. Полученная модель отличного качества ( $> 90\%$ ), т.к. ROC-AUC - 1.00. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР - 0.51 (Рисунок 4.24).

### Модель XGB

Оценка важности критериев, входящих в построенную модель XGB представлены на Рисунке 4.25.

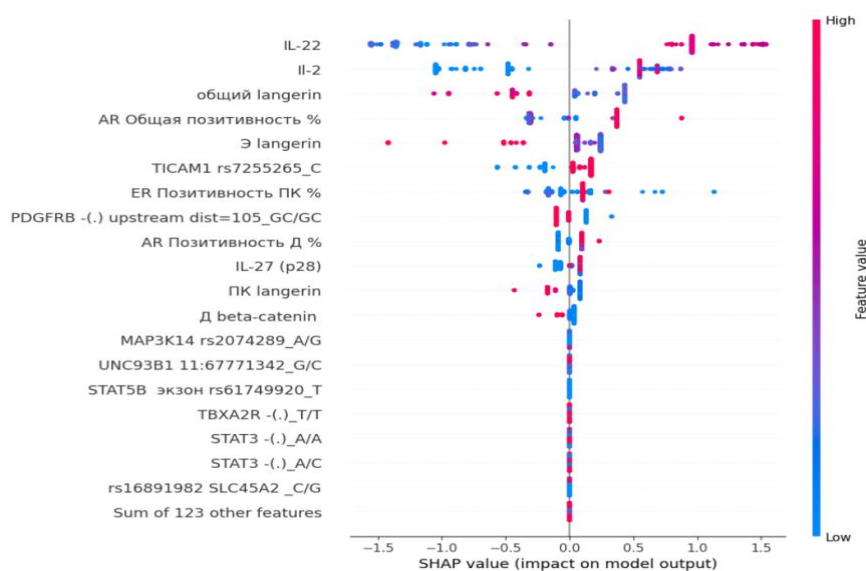


Рисунок 4.25 - Важность критериев риска развития акне на основе модели XGB

Метрики модели XGB приведены на Рисунке 4.26.

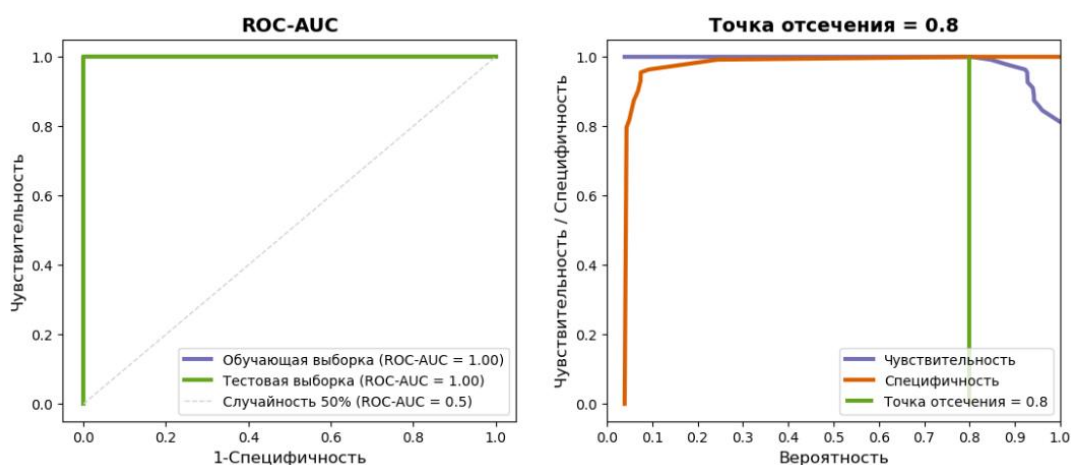


Рисунок 4.26 – ROC-AUC и Cut-off (точка отсечения)

Модель XGB прогнозирует риск развития акне с высокой точностью 98.7% [96,2; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC = 100,0% [100,0; 100,0]%. Модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC - 1.00.; определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР - 0.8.

Сравнение метрик оценки качества прогностических моделей МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF, XGB приведено в Таблице 4.29.

Таблица 4.29 – Сравнение метрик оценки качества прогностических моделей

Мера оценки	МЛР, %	ДР, %	МЛР LASSO, %	RF, %	XGB, %
ROC-AUC	100,0 [100,0; 100,0]	95,2 [87,9; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	99,9% [99,8; 100,0]%	100,0 [100,0; 100,0]
Точность	94,9 [91,0; 98,7]	97,4 [93,6; 100,0]	96,2 [92,3; 100,0]	98,7% [96,2; 100,0]%	98,7 [96,2; 100,0]
Чувствительность (1)	93,7 [88,4; 98,4]	98,4 [95,3; 100,0]	95,2% [90,5; 100,0]	98,4% [95,3; 100,0]%	98,4 [95,3; 100,0]
Специфичность (0)	100,0 [100,0; 100,0]	93,3 [80,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0% [100; 100]%	100,0 [100,0; 100,0]
ROC±se	100,0±0,0005	95,2±0,0011	100,0±0,0004	99,9±0,0002%	100,0±0,0002

Как следует из данных Таблицы 4.29 анализ по сравнению метрик оценки качества прогностических моделей установил, что наиболее точной является модель XGB. Сравнение качества прогностических моделей МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF, XGB приведено в Таблице 4.30.

Таблица 4.30 – Сравнение качества построенных моделей

	ДР	МЛР	МЛР LASSO	RF	XGB
ДР		p = 0,047*	p = 0,396	p = 0,108	p = 0,032*
МЛР	p = 0,047*		p = 0,130	p = 1,000	p = 0,048*
МЛР LASSO	p = 0,396	p = 0,130		p = 0,121	p = 0,084
RF	p = 0,108	p = 1,000	p = 0,121		p = 0,093
XGB	p = 0,032*	p = 0,048*	p = 0,084	p = 0,093	
<i>Примечание – * – статистически значимые различия, p &lt; 0,05</i>					

Сравнение полученных моделей показывает (Таблица 4.30), что модели МЛР и XGB достоверно выше по качеству (p = 0,047; p = 0,032). Качество моделей МЛР и

МЛР LASSO, МЛР и RF, МЛР LASSO и ДР, ДР и RF статистически значимо не различаются ( $p = 0,130$ ;  $p = 1,000$ ;  $p=0,396$ ;  $p=0,108$ ). При этом модель XGB характеризуется высокой точностью, чувствительностью, специфичностью и ROC-AUC = 100.0% [100,0; 100,0]%, что делает модель XGB приоритетной для оценки риска развития акне тяжелого течения.

Таким образом, полученные нами прогностические модели МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF и XGB показали высокую прогностическую значимость в оценке риска развития акне тяжелого течения. При этом модель XGB является наиболее высокоинформативной с высокой точностью 98,7% [96,2; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC = 100,0% [100,0; 100,0]%. Полученная модель отличного качества ( $> 90\%$ ), т.к. ROC-AUC составила 1.00.

Проведенный анализ важности критериев, включенных в исследование, раскрывает клинические особенности и ключевые биомаркеры ранней диагностики акне, а также подчеркивает потенциал моделей в повышении точности диагностики и риска развития тяжелого течения дерматоза [116]. На основании проведенных исследований разработана концептуальная схема основных патогенетических механизмов развития акне (Рисунок 4.27).

Таким образом, проведенное исследование показало наличие сложной патогенетической взаимосвязи изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения. Полученные новые фундаментальные данные о патогенетических механизмах акне тяжелого течения вносят вклад в развитие персонализированной медицина для разработки терапевтических подходов к ранней диагностики и лечению дерматоза.

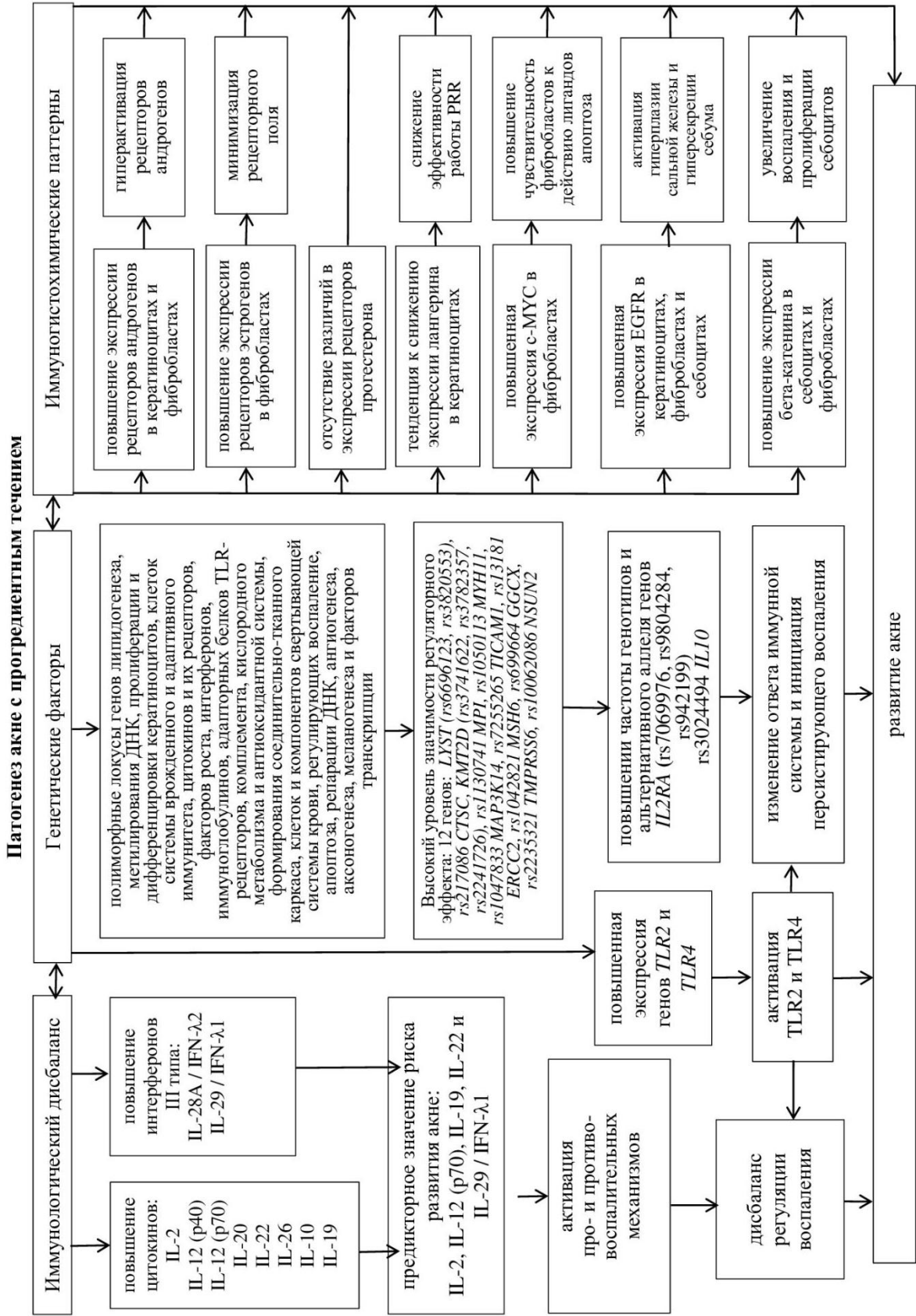


Рисунок 4.27 - Концептуальная схема патогенеза акне

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Итоги выполненного исследования

Патогенез акне является сложным и включает взаимодействие иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических факторов. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе патогенеза акне, до сих пор остаются не до конца изученными [8, 116].

Проведенное нами проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование в период 2011–2024 гг. включило 388 человек в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 21,0 [18,0; 27,0]). В основную группу включили 309 пациентов с тяжелым течением акне в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 22,0 [18,0; 27,0] лет), из них было 153 (49,5%) пациентов женского пола и 156 (50,5%) – мужского пола. Группу сравнения составили 79 условно здоровых лиц в возрасте от 15 до 46 лет (средний возраст 20,0 [18,0; 23,5]), в том числе – 45 (57,0%) женского пола, 34 (43,0 %) – мужского пола). Анализ возрастных особенностей течения акне тяжелой степени показал, что преобладали пациенты в возрасте 15–19 лет – 111 (35,9%), включая 42 (27,5%) женского пола и 69 (44,2%) пациентов мужского пола и в возрасте 20–23 лет – 85 (27,5%) (35; 22,9% и 50; 32,1%) соответственно. Второе место занимали пациенты в возрасте 28 лет и старше – 69 (22,3%) пациентов (47; 30,7% и 22; 14,1%), третье место – в возрасте 24–27 лет – 44 (14,2%) пациентов (29; 19,0% и 15; 9,6%) соответственно. Средний возраст пациентов акне тяжелого течения составил 22,0 [18,0; 27,0] лет.

Анализ клинико-эпидемиологических особенностей акне тяжелого течения установил, что достоверно чаще часто дебют акне диагностировался в возрасте 13–15 лет – у 151 (48,9%) пациентов ( $p = 0,045$ ), включая 69 (45,1%) пациентов женского пола и 82 (52,6%) – мужского и в период 10–12 лет – 88 (28,5%) (39;

25,5% и 49; 31,4%) соответственно ( $p = 0,045$ ). Анализ длительности акне тяжелого течения показал, что преимущественно болели 4–6 лет – 83 (26,9%), включая 33 (21,6%) пациентов женщин и 50 (32,1%) мужчин ( $p = 0,010$ ) и 7–9 лет – 58 (18,8%) пациентов (27; 17,6% и 31; 19,9% соответственно) ( $p = 0,010$ ). Анализ клинической картины в дебюте заболевания показал, что наиболее часто первые симптомы дерматоза характеризовались тяжелым течением у 152 (49,2%) пациентов, в том числе примерно в равном соотношении у пациентов женского и мужского пола – 72 (47,1%) и 73 (46,8%) ( $p = 0,090$ ) и папуло-пустулезные акне легко-средней степени тяжести – у 145 (46,9%) пациентов (72; 47,1% и 73; 46,8%) соответственно ( $p = 0,090$ ). В исследуемую группу были включены пациенты акне тяжелого течения, с диагнозами тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести 153 (49,5%) пациентов, при этом пациентов женского пола было достоверно в 1,6 раза больше чем мужского - 95 (62,1%) и 58 (37,2%) ( $p < 0,001$ , ОШ = 2,78 [1,75; 4,35]) и узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне – 156 (50,5%) пациентов с преобладанием пациентов мужского пола по сравнению с женским – в 1,7 раза (58; 37,9% и 98; 62,8% соответственно;  $p < 0,001$ , ОШ = 2,78 [1,75; 4,35]), При этом риск развития тяжелых папуло-пустулезных акне, узловатых акне умеренной степени тяжести был в 2,78 раза выше у женщин, чем у мужчин, тогда как риск формирования узловатых акне тяжелой степени, конглобатных акне показал противоположную закономерность и был в 2,78 раза выше у мужчин, чем у женщин. При оценке методов ранее применяемой системной терапии и риска рецидива был установлен достоверно повышенный риск рецидива в группе пациенток, которые в анамнезе применяли КОК ( $p < 0,001$ , ОШ = 48,06 [2,88; 802,23]). Анализ данных анамнеза показал наличие наследственной отягощенности по акне у 122 (39,5%) пациентов, в том числе у 68 (44,4%) пациентов женского пола и 54 (34,6%) пациентов мужского пола. Детализированный анализ установил, что наиболее часто акне было диагностировано у брата – 27 (8,7%) пациентов, включая 13 (8,5%) пациентов женского пола и 14 (9,0%) мужского пола ( $p = 0,033$ , ОШ = 1,99 [1,05; 3,78]), у отца – 22 (7,1%) (12; 7,8% и 10; 6,4% соответственно) ( $p = 0,222$ , ОШ = 1,42 [0,81;

2,49]). Нами установлено, что наличие семейного анамнеза наследственной отягощенности по акне у брата достоверно повышает риск развития заболевания в 1,99 раза. При этом нами впервые получены данные о значимом достоверном влиянии на риск рецидива наличие отягощенности по акне у родственников мужского пола первой линии родства (отца,  $rm = 0,377$ ;  $p < 0,001$  и брата,  $rm = 0,369$ ;  $p < 0,001$ ) [6].

Учитывая, что изучению коморбидности при различных заболеваниях, включая акне, в настоящее время уделяется внимание нами проведен анамнестический анализ коморбидной патологии у пациентов с акне тяжелого течения. Нами установлено, что болезни органов пищеварения (K00-K93) ( $p < 0,001$ ), достоверно повышают риск развития акне тяжелого течения (ОШ = 4,35 [2,58; 7,32]). Болезни мочеполовой системы (N00-N99) были анамнестически установлены только в основной группе ( $p < 0,001$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 72,95 [4,48; 1188,74]). Болезни органов дыхания (J00-J99) достоверно чаще по данным анамнеза были выявлены в основной группе относительно группы сравнения ( $p = 0,040$ ), достоверно повышающие риск развития акне (ОШ = 2,33 [1,02; 5,33]). Болезни эндокринной системы, нарушения обмена веществ (E00–E90) по данным анамнеза были выявлены только в основной группе – у 19 (6,1%) ( $p = 0,031$ ) пациентов, достоверно повышая риск развития акне (ОШ = 10,09 [0,6; 169,28]). Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00–L99) диагностированы только в основной группе ( $p = 0,019$ ), достоверно повышая риск развития акне (ОШ = 11,26 [0,67; 188,23]). В структуре этого класса нозологий достоверно чаще только в основной группе выявлены гирсутизм (L68,0) ( $p = 0,019$ ), другая андрогенная алопеция (L64.8) – ( $p = 0,011$ ) и атрофические полосы (striae) (L90,6) – ( $p < 0,001$ ), достоверно ассоциированные с повышенным риском развития акне тяжелого течения: ОШ = 11,26 [0,67; 188,23], ОШ = 12,44 [0,75; 207,35] и ОШ = 30,21 [1,84; 495,36] соответственно.

Полученные нами данные анализа причин рецидива у пациентов с акне тяжелого течения после курса системного изотретиноина в стандартной

дозировке и набора кумулятивной дозы в 120 мг/кг массы тела впервые показали достоверное значимое влияние на риск рецидива дерматоза наличие другой системной терапии (антибиотики, КОК) в анамнезе ( $r = 0,612$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, наши результаты по факторам возникновения рецидива акне после курса СИ согласуются с данными литературы по наличию наследственной отягощенности по акне. Полученные нами данные корреляции клиничко-анамнестических данных и рецидива акне тяжелого течения после курсовой терапии КОК показали взаимосвязь с отягощенным семейным анамнезом по акне у родственников первой линии родства (у отца и сестры), однако это корреляция является слабой силы, что, вероятно следует отнести к дополнительным, а не основным факторам причин рецидива акне после курса КОК.

В патогенезе акне первым этапом воспалительной реакции является активация кератиноцитов, которая начинается с распознавания *S. acnes* TLR. Стимуляция TLRs вызывает активацию белковых сигнальных каскадов, включая киназный путь, ассоциированный с ILR-1, что приводит к активации NF $\kappa$ B. Кроме того, во внутрифолликулярных протоках и сальных железах *S. acnes* через TLR2 стимулируют клетки Лангерганса, кератиноциты устья СВФ и себоциты, что приводит к выработке IL-12, IL-8, IL-6, IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [43, 239].

Нами установлена повышенная экспрессия провоспалительного цитокина IL-2 ( $24,15 \pm 0,296$  пг/мл,  $< 0,0001$ ), характеризующая иммунный ответ Th-1 (CD4), что способствует стойкой хронической активации врожденного иммунитета, поддерживая пролиферацию CD4 $^+$  Т-лимфоцитов вокруг СВФ и в эпидермисе.

Полученные нами впервые данные свидетельствует о последовательном участии цитокинов семейства IL-12 на разных этапах костимуляции Т-клеток в воспалительном ответе при акне тяжелого течения, что в целом обуславливает Th-1 направленность иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL-27 и IL-35, свидетельствуя о продолжающемся хроническом воспалении [12]. Другим важным результатом нашего исследования является высокий уровень IL-10, который ингибирует функцию антигенпрезентирующих клеток и, таким образом, активацию как CD4 $^+$ ,

так и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Высокая экспрессия IL-10 может способствовать развитию хронического воспаления, поддерживаемого присутствием *S. acnes* [44]. Впервые нами дифференцирована роль цитокинов семейства IL-10 и семейства интерферонов в патогенезе акне, включающая провоспалительный компонент хронизации воспаления (IL-10, IL-19, IL-22, IL-26, IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1), антимикробную активность (IL-22, IL-26), патологический фолликулярный гиперкератоз (IL-20, IL-22) и ингибирование ангиогенеза (IL-20).

Выявленная нами достоверно повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (1,2 [0,86; 2,37] отн. ед. и 9,66 [5,32; 53,94] отн. ед.,  $p < 0,05$ ), что составляет повышение в 2 и 7,9 раза соответственно) вероятно, обусловлено распознаванием лигандов как различных патогенов, так и эндогенных молекул, секретирующихся при повреждении тканей вследствие длительного течения акне тяжелой степени, что подтверждает данные о вовлечении данных рецепторов в патогенез акне.

Проведенное нами молекулярно-генетическое исследование 711 генов у пациентов с акне тяжелого течения выявило 19948 вариантов изменений. Детализированный анализ по преимущественной функциональной значимости влияния изученных генов на патогенетические регуляторные механизмы течения акне позволил дифференцировать 20 групп генов: определяющие работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции [7, 8].

Достоверно ассоциированы с развитием акне тяжелого течения полиморфные локусы генов, определяющих работу липидогенеза (*CUBN*, *SMPD1*, *LRP5*), пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (*NSUN2*, *PTCH1*),

клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета (*TTC7A, SH3BP2, RASGRP1, PMM2, NHEJ1, CBLB*), цитокинов и их рецепторов (*SH2B3, IL-10, IL-2RA, IL1RN*) факторов роста (*MAP3K14, PLCG2, TNFSF12, PDGFRB*), интерферонов (*MEFV*), иммуноглобулинов (*MPI*), адапторных белков TLR-рецепторов (*TICAM1, UNC93B1*), комплемента (*C3, C, C8A, CFI*), кислородного метаболизма и антиоксидантной системы (*MYH11, AK2, KSR2, NSF, ABCA1*), формирования соединительно-тканного каркаса (*TMPRSS6, DNAH5, DNAH11, COL2A1, TMPRSS6, DNAH5, DNAH11, COL5A1*), клеток и компонентов свертывающей системы крови (*GGCX, TBXA2R, GYPA*), регулирующих воспаление (*PLEKHM1, RNF31, USP18, DNAJC21*), апоптоза (*CTSC, MAP2K2, MIR5096, CTSC, BUB1B, MAP2K2, CARD11*), репарации ДНК (*BRCA2, ERCC2, MSH6, MAD2L2, MASTL, DDB2, BRCA2, ERCC5, FANCM, BLM, RPL26, RAD51C, ERCC2, MSH6, BUB1, SMARCA1, NAF1, ZRSR2, ATP6AP1*) ангиогенеза (*ACVRL1*), аксоногенеза (*RET*), меланогенеза (*LYST, SLC45A2, AP3B1, MLPH, SLC45A2*) и факторов транскрипции (*KMT2D, NSD1, STAT3, SKIV2L, BCOR, GATA1, STAT5B*).

На основании функционального значения и оценки биологических путей 3 генов-кандидатов липидогенеза (*SMPD1, CUBN, LRP5*) и 3 генов-кандидатов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов (*NSUN2, PTCH1, AP3B1*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания, вероятно, являются причиной дисбаланса синтеза липидов сальной железой как в результате прямого регуляторного механизма через изменение экспрессии генов липидогенеза, так и опосредованным путем через нарушение экспрессии генов рецепторов инсулина. В результате нарушенного липидогенеза сальной железы у пациентов тяжелой формой акне дисбаланс липидов вызывает нарушение как антимикробного потенциала, так и модулирования работы кератиноцитов и макрофагов, что ведет к нарушению иммунного гомеостаза кожи [16].

На основании функционального значения и оценки биологических путей 5 генов-кандидатов формирования соединительно-тканного каркаса (*DNAH5, TMPRSS6, DNAH11, COL2A1, COL5A1*), 1 гена-кандидата ангиогенеза (*ACVRL1*), 2

генов-кандидатов аксоногенез (*PHOX2B*, *RET*) и 5 генов-кандидатов апоптоза (*CTSC*, *MAP2K2*, *MIR5096*, *BUB1B*, *CARD11*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания, вероятно, обуславливают нарушения сцепления кератиноцитов, базальной мембраны, якорных фибрилл между эпидермисом и дермой, а также фибрилл коллагеновых волокон в дерме [21].

На основании оценки функционального значения и биологических путей 3 генов-кандидатов меланогенеза (*LYST*, *SLC45A2*, *MLPH*) и 3 генов-кандидатов, регулирующих воспаление (*RNF31*, *USP18*, *DNAJC21*), которые по данным нашего исследования ассоциированы с акне тяжелого течения с достоверным риском развития заболевания, вероятно, является патофизиологическим механизмом вовлеченности меланоцитарно-эпидермальной единицы в воспалительную реакцию через сигнальный TLR-опосредованный путь при дисбалансе липидного метаболизма при торпидном течении акне с последующей клинически значимой стойкой поствоспалительной гиперпигментацией.

Проведенные нами исследования впервые позволили сформулировать гипотезу о синтропные генах – кандидатах акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии у наблюдаемых нами пациентов. Анализ синтропных генов-кандидатов по двум и более коморбидным нозологиям и акне показал, что синтропными генами акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки достоверно ассоциированы с этой патологией 10 генов с 17 SNPs (в одном гене выявлено 5 SNPs, в 3 генах - по 2 SNPs): rs6429275 *LYST*, rs1050239 *MPD1*, rs3741622 *KMT2D*, rs3782357 *KMT2D*, rs10747559 *KMT2D*, rs12580349 *KMT2D*, rs2241726 *KMT2D*, rs13181 *ERCC2*, rs1052555 *ERCC2*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs2235326 *TMPRSS6*, rs2298749 *CFI*, rs10062086 *NSUN2*, rs6554827 *DNAH5*, rs7703349 *DNAH5*, rs16891982 *SLC45A2*. Впервые установлено, что выявленные полиморфные локусы 18 генов–кандидатов с 21 SNPs (в одном гене выявлено 3 SNPs, в одном гене – 2 SNPs): rs12144160 *CTPS1*, rs3768235 *BCL10*,

rs1061502 *IRF7*, rs2066807 *STAT2*, rs3184504 *SH2B3*, rs1152783 *BCL11B*, rs2114716 *FAH*, rs12452076 *PLEKHM1*, rs773902 *F2RL3*, rs3817362 *MLPH*, rs2530664 *NF2*, rs2229032 *ATR*, rs73240314 *ATR*, rs201864026 *ATR*, rs61749601 *PIK3R1*, rs3752862 *RASA1*, rs449643 *SKIV2L*, rs10814836 *DOCK8*, rs690528 *ERCC6L2*, rs2230806 *ABCA1*, rs2230805 *ABCA1* оказывают достоверное протективное значение в развитии акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки и являются дистропными. Оценка прогноза влияния диагностированных SNPs в синтропных генах-кандидатах при акне и анамнестически выявленной коморбидной патологии классов болезней органов пищеварения, мочеполовой системы, органов дыхания, эндокринной системы, нарушения обмена веществ, кожи и подкожной клетчатки на функцию белка по данным программы SIFT установила, что данная замена аминокислот в гене rs16891982 *SLC45A2* определена как «Deleterious» («Опасный») риск синтеза и продукции регулируемого данным геном белка. По данным программы PolyPhen-2 было установлено, что влияние замены аминокислоты в генах rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2*, rs449643 *SKIV2L* определены как «Probably Damaging» («Вероятно, вредный») риск синтеза и продукции регулируемых данными генами белков.

На основании функционального значения и оценки биологических путей 14 генов-кандидатов репарации ДНК (*ERCC2*, *BRCA2*, *MSH6*, *MAD2L2*, *SMARCA1*, *FANCM*, *BLM*, *BUB1*, *NAF1*, *MASTL*, *ERCC5*, *RPL26*, *RAD51C*, *DDB2*) и 4 генов-кандидатов, локализованных в X-хромосоме (*ATP6AP1*, *ZRSR2*, *GATA1*, *BCOR*), достоверно ассоциированных с высоким риском развития акне тяжелого течения, вероятно инициируется образование активных форм кислорода, увеличение активности окисления липидов и ДНК на фоне снижения уровня антиоксидантной защиты, а также вызывают дисбаланс функционирования митохондрий [21].

Оценка регуляторного потенциала согласно базы данных HaploReg (v4.1) установила наиболее значимые показатели регуляторного потенциала в 14 SNPs

12 генов (в 1 гене – диагностировано 3 SNPs, в 1 гене – 2 SNPs). Высокий уровень значимости регуляторного эффекта выявлен для 2 SNPs гена *LYST* (rs6696123, rs3820553), rs217086 *CTSC*, 3 SNPs гена *KMT2D* (rs3741622, rs3782357, rs2241726), rs1130741 *MPI*, rs1050113 *MYH11*, rs1047833 *MAP3K14*, rs7255265 *TICAM1*, rs13181 *ERCC2*, для rs1042821 *MSH6*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs10062086 *NSUN2*. При детализации регуляторного значения изученных SNPs установлено, что 10 SNPs находятся в области энхансеров, 12 полиморфных локусов – в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, 10 SNPs – в регионе изменяемых регуляторных мотивов ДНК, 5 SNPs – в сайте связывания с регуляторными белками, 1 – в области промоторов.

Оценка предикторного потенциала проведена по выявленным нами nsSNPs 9 генов-кандидатов *SMPD1*, *CTSC*, *MSH6*, *GGCX*, *SLC45A2*, *AP3B1*, *NSD1*, *ERCC2*, *MYO5A* ассоциированных с акне тяжелой степени с наиболее значимым уровнем риска с развитием заболевания (ОШ > 2,5). Полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверном влиянии выявленных SNPs генов rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* на дисбаланс синтеза и продукции регулируемого данными генами белков, что является одним из патофизиологических механизмов акне тяжелой степени тяжести.

Важным в диагностическом плане является определение иммуногистохимических маркеров тяжелого течения акне с целью прогноза и оптимизации терапевтической тактики [11, 116].

Впервые в проведенном исследовании установлено достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы у пациентов с акне тяжелого течения при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез и общей позитивности, что указывает на вероятный механизм гиперактивации только рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса. Однако при формировании комедонов экспрессия рецепторов андрогенов в кератиноцитах статистически значимо не отличалась от группы пациентов с отсутствием комедонов. Эти результаты впервые свидетельствуют об отсутствии механизма влияния

андрогенов на формирование патологического фолликулярного гиперкератоза. При этом статистически достоверная гиперэкспрессия рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез (комедоны) и повышение общей позитивности по экспрессии рецепторов андрогенов (комедоны и фолликулит) указывают на возможность активации данных рецепторов под влиянием андрогенов при тяжелом течении акне. Эти данные подтверждают патогенетическую роль андрогенов в формировании гиперплазии сальных желез и развитии воспалительной реакции [12].

Полученные нами впервые данные свидетельствует о наличии положительных по рецепторам андрогенов кератиноцитов в эпидермисе пациентов с акне тяжелого течения мужского пола при отсутствии таковых у пациентов женского пола. Полученные результаты с одной стороны подтверждают патогенетический механизм формирования патологического гиперкератоза в устьях СВФ и согласуются с данными других исследователей. С другой стороны, впервые указывают на отсутствие значимой экспрессии рецепторов андрогенов в изученных компартментах прежде всего у пациентов женского пола, что свидетельствует об одном из возможных патогенетических путей отсутствия рецепторного взаимодействия с нормальным или повышенным количеством сывороточных андрогенов и их метаболитов. Кроме того, выявленное нами впервые отсутствие влияния пола пациентов с акне на экспрессию рецепторов андрогенов в себоцитах сальных желез является, вероятно, одним из механизмов недостаточного влияния андрогенов на собственные рецепторы в патогенезе акне. При это диагностированное нами впервые статистически значимое достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы у пациентов с акне женского пола свидетельствует о предложенном патогенетическом механизме, который, вероятно, реализуется путем увеличения под влиянием андрогенов факторов роста фибробластов, которые вызывают дисбаланс дифференцировки кератиноцитов при акне.

Полученные нами впервые данные о достоверном повышении экспрессии

рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы в основной группе относительно группы сравнения при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов эстрогенов в остальных изученных компартментах и общей позитивности свидетельствует о минимизации рецепторного поля для эстрогенов сыворотки крови у пациентов с акне. Это, является вероятным патогенетическим механизмом недостаточности влияния эстрогенов и в итоге функциональной недостаточности реализации их противовоспалительной активности. При этом достоверное повышение общей позитивности экспрессии рецепторов эстрогенов у лиц женского пола относительно лиц мужского пола в группе сравнения и достоверная гиперэкспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения подтверждает данные литературы о противовоспалительной активности эстрогенов и их превентивном значении в развитии акне.

Кроме того, впервые выявленное в нашем исследовании отсутствие статистически значимых отличий экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы при тяжелом течении акне у пациентов мужского и женского пола, а также в основной группе и группе сравнения у лиц женского пола свидетельствуют о сокращении рецепторного поля для эстрогенов при акне, что ведет к минимизации эстрогеновой активности из-за уменьшения возможности связывания с рецепторами. Отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, вероятно, является патогенетическим механизмом недостаточной эффективности применяемых КОК в лечении акне.

Впервые установленные нами статистически достоверные различия в экспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах эпидермиса относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения свидетельствуют о снижении противовоспалительной активности прогестерона в связи недостаточной экспрессией рецепторов прогестерона в фибробластах дермы и себоцитах сальных желез у пациентов с акне тяжелого течения. Впервые выявленные статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов прогестерона в кератиноцитах

эпидермиса относительно экспрессии в себоцитах сальных желез, как в основной, так и в группе сравнения. свидетельствуют о вероятном нормальном физиологическом влиянии прогестерона и отсутствии патогенетически значимых корреляций при акне. Это подтверждается впервые полученными нами данными об отсутствии статистически значимых различий экспрессии рецепторов прогестерона в изученных компартментах и общей позитивности в основной группе относительно группы сравнения, а также у пациентов с акне мужского и женского пола [116].

Лангерин является уникальным маркером клеточной поверхности КЛ, который облегчает захват антигена и транспорт в эндосомальные компартменты, где из-за кислой среды происходит высвобождение антигенов. Это высвобождение эндосомального антигена позволяет рецептору возвращаться на поверхность клетки для повторного поглощения антигенов – процесс, связанный с перекрестной презентацией для индукции CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Лангерин экспрессируется на клетках Лангерганса (КЛ), являющиеся резидентными дендритными клетками, которые присутствуют в эпидермисе, а также встречаются в дерме [211, 304]. В настоящее время роль КЛ в антиген-специфической иммунной регуляции остается до конца не изученной. Учитывая ведущее значение регуляторного пути RAR $\alpha$  в развитии КЛ, экспрессирующих лангерин, представлялось интересным изучение экспрессии лангерин в коже при акне тяжелого течения [211].

Полученные нами впервые данные о тенденции к снижению экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса и общей позитивности у пациентов с акне тяжелого течения, вероятно, приводят к сниженной эффективности работы патоген-связывающего рецептора, в частности в отношении *S.acnes* и снижению элиминации патогенов. Это, в свою очередь обуславливает недостаточную активацию иммунной системы антигенпрезентирующими клетками, снижению эффективности иммунной защиты и торпидной воспалительной реакции в тканях. Диагностированная нами тенденция к повышению экспрессии лангерина в КЛ вокруг сальных желез и в КЛ дермы у пациентов с акне тяжелого течения, по-

видимому, свидетельствуют о дисбалансе рецепторной активности данного фактора у пациентов с акне. Выявленные нами впервые статистически значимые корреляции взаимосвязи рубцовых изменений и гиперэкспрессии лангерина в КЛ эпидермиса свидетельствуют о вероятной избыточной активации клеток эпидермиса патогенами, активном поглощении и лизисе антигена, в частности *C. acnes*.

Белок c-MYC является фактором транскрипции, который одновременно активирует и подавляет гены-мишени, используя несколько механизмов, включая рекрутинг гистонацетилаз, белков, модулирующих хроматин, основных факторов транскрипции и ДНК-метилтрансфераз. Изменяя экспрессию генов-мишеней, активация c-MYC приводит к многочисленным биологическим эффектам. Первым, что было обнаружено, была его способность стимулировать пролиферацию клеток (активирует циклины, подавляет p21), но он также играет очень важную роль в регуляции роста клеток (активирует рибосомную РНК и белки), апоптоза (подавляет Bcl-2), дифференцировки и самообновления стволовых клеток. Также показано, что c-MYC участвует в апоптотическом ответе и степень этого ответа коррелирует с уровнем экспрессии c-MYC. В коже c-MYC является важным регулятором пролиферации кератиноцитов и подавление регуляции c-MYC связано с терминальной дифференцировкой.

Полученные нами впервые данные достоверно повышенной экспрессии c-MYC в фибробластах дермы на фоне тенденции к снижению экспрессии c-MYC в кератиноцитах эпидермиса и себоцитах сальных желез у пациентов с акне тяжелого течения, по-видимому, повышает чувствительность фибробластов к апоптотическому действию лигандов апоптоза TNF $\alpha$ , CD95+ и связанного с фактором некроза опухоли лиганда, индуцирующего апоптоз (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL). Это ведет к дисрегуляции фибробластов, и как следствие, дисбалансу синтеза внеклеточного матрикса и восстановления структуры тканей, что клинически проявляется в формировании рубцовых дефектов кожи. При этом выявленная нами впервые достоверная гиперэкспрессия c-MYC в кератиноцитах эпидермиса относительно фибробластов

дермы и в себоцитах сальных желез относительно фибробластов дермы в группе сравнения, вероятно, свидетельствуют о нарушении регуляции как пролиферации, так и дифференцировки кератиноцитов и себоцитов у пациентов с акне тяжелого течения. Кроме того, вероятно, отмечается недостаточность рецепторной чувствительности кератиноцитов и себоцитов к апоптозу, что по-видимому, объясняет замедление апоптотического ответа и, как следствие, снижение активности регенерации кератиноцитов и себоцитов сальной железы. При этом выявленная тенденция к повышению экспрессии c-MYC в себоцитах сальных желез при наличии фолликулита у пациентов с акне тяжелого течения, вероятно, является одним из патогенетических механизмов развития гиперплазии сальной железы, активации пролиферации и дифференцировки себоцитов. Таким образом, c-MYC является регулятором апоптоза клеток и регулирует экспрессию более 15% всех генов, однако до настоящего времени оставалось неизвестным какие именно гены имеют отношение к функции c-MYC при апоптозе. Расшифровка того, как экспрессия c-MYC взаимодействует с апоптотическими путями, информация об этих путях и молекулярных мишенях, которые их регулируют, может быть использована для расширения наших возможностей по разработке рациональных терапевтических схем для лечения акне. Эти результаты указывают на потенциальную роль c-MYC в патогенезе акне и предполагают, что он может быть использован в качестве терапевтической мишени.

Дифференцировка себоцитов и липогенез сальных желез контролируются многочисленными гормонами, факторами роста и транскрипционными факторами [16]. Полученные нами данные о достоверно высокой экспрессии EGFR в коже у пациентов с акне тяжелого течения, что согласуется с данными других авторов [110, 240]. При этом нами впервые выявлено достоверное повышение экспрессии EGFR в изученных компарментах кожи (в кератиноцитах эпидермиса, в фибробластах дермы и себоцитах сальных желез и общей позитивности) и их положительная корреляция с гистоморфологическими изменениями (комедоны, папулы, пустулы), что свидетельствует об активации гиперплазии сальной железы и гиперсекреции себума под влиянием EGFR.

В нашем исследовании впервые установлена достоверная обратная корреляционная взаимосвязь экспрессии EGFR в кератиноцитах эпидермиса, общей позитивности и цитокинов с преимущественно провоспалительной активностью IL-2, IL-12(p70), IL-20, IL-22 ( $r < -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) при достоверно положительной корреляционной взаимосвязи экспрессии EGFR в фибробластах дермы, себоцитах сальных желез и цитокинов с преимущественно провоспалительной активностью IL-2, IL-12(p70), IL-20, IL-22 ( $r \leq 0,49$ ,  $p < 0,001$ ). Это согласуется с данными о том, что EGFR регулирует воспалительную реакцию в кератиноцитах эпидермиса [223]. При этом впервые выявленная нами корреляционная взаимосвязь экспрессии EGFR в изученных компартментах указывает на синергизм EGFR и цитокинов в воспалительном процессе в дерме и сальных железах и свидетельствует о вовлечении EGFR в регуляторные механизмы воспалительной реакции при акне тяжелого течения.

Таким образом, нами впервые выявлена дифференцированная корреляционная взаимосвязь экспрессии EGFR в изученных компартментах и цитокинов с преимущественно провоспалительной активностью, что свидетельствует о вовлечении EGFR в регуляторные механизмы воспалительной реакции при акне тяжелого течения: ингибировании на уровне эпидермиса и активации в дерме и сальных железах. Полученные данные свидетельствуют о том, что EGFR может представлять терапевтическую мишень для модуляции воспалительной реакции, которая является ключевым фактором патогенеза акне.

Передача сигналов Wnt через бета-катенина играет решающую роль в развитии кожи и гомеостазе. Имеются сведения, что в молекулярных сигнальных путях в патогенезе акне участвуют бета-катенин, TCF 3 и LEF -1. Эпидермальная гиперэкспрессия бета-катенина (эфффектора Wnt пути) во всех базальных эпидермальных кератиноцитах через промотор кератина 14 (K14) приводит к морфогенезу волосяных фолликулов *de novo* и это сопровождается обширным ремоделированием дермы ВКМ. В литературе приводятся данные экспериментальных исследований *in vitro* об активации сигналов бета-катенин в процессе заживления ран кожи у мышей. Эпидермально-дермальная

коммуникация поддерживается через канонический сигнальный путь Wnt, а активация Wnt/бета-катенин в базальных кератиноцитах мышей увеличивает пролиферацию фибробластов и образование ВКМ [160, 231, 365].

Полученные нами впервые данные о достоверно высокой экспрессии бета-катенина в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и повышенная общая позитивность по бета-катенину у пациентов с акне тяжелого течения, вероятно способствует дифференцировке и созреванию себоцитов. Передача сигналов бета-катенина ингибирует PAPR $\gamma$ , что, по-видимому, усиливает апоптоз себоцитов. При этом выявленная тенденция к повышению экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса у пациентов с акне тяжелого течения, что, вероятно, является фактором замедленного ремоделирования ВКМ дермы, что поддерживает хроническую воспалительную реакцию при акне тяжелого течения. Это факт подтверждается полученными нами впервые данными при детализированном анализе, что при морфологически диагностированном фолликулите отмечается достоверно значимое повышение экспрессии бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса и при наличии продуктивного воспаления регистрировалось достоверно значимое повышение экспрессии бета-катенина в фибробластах дермы у пациентов с акне тяжелого течения. Передачи сигналов бета-катенина в фибробластах обуславливает фенотип заживления, способствуя пролиферации, миграции и локальной инвазии фибробластов, что ведет к развитию фиброзных изменений. Транскрипционная активность бета-катенина/TCF в макрофагах также имеет решающее значение во время пролиферативной фазы, способствуя образованию грануляционной ткани и активации макрофагов для миграции фибробластов. Дополнительно бета-катенин активирует образование миофибробластов в фазе ремоделирования для сокращения раны и образования рубцов, что клинически у пациентов с акне проявляется формированием рубцовых дефектов.

По результатам нашего исследования выявлено, что варианты rs1363405 *NSD1* (exon5:c.C1482T;p.C494C (s) и rs28932178 *NSD1* (exon5:c.T2176C:p.S726P (ns) достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения ( $p < 0,05$ ) и по данным

ОШ достоверно повышают риск развития акне тяжелого течения в 5,28 и 4,11 раза соответственно. Полученные нами впервые данные свидетельствуют о достоверной ассоциации у пациентов с акне тяжелого течения генотипа TC rs1363405 *NSDI* и генотипа TC rs28932178 *NSDI* с достоверно повышенной экспрессией рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса при отсутствии ассоциации достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы с изученными генотипами гена *NSDI*. Это указывает на генетическую регуляцию экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса.

В настоящее время имеются противоречивые данные о роли эстрогенов на функцию СЖ. По ранее установленным данным, в отличие от пролипогенной функции андрогенов, у эстрогенов описано противоположное действие, а именно снижение пролиферации себоцитов и ингибирование синтеза себума [303]. Также в подтверждении факта того, что эстрогены оказывают угнетающее действие на СЖ, указывались более низкие уровни эстрадиола в сыворотке и глобулина, связывающего половые гормоны, а также эффективность терапии акне с применением КОК [359].

Учитывая роль рецепторов эстрогенов в развитии акне нами проведен анализ роли генетической регуляции экспрессии рецепторов эстрогенов. По данным базы Genecards (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STAT3>) ген *STAT3* (Signal Transducer And Activator Of Transcription 3) кодирует белок семейства STAT [216]. В ответ на цитокины и факторы роста члены семейства STAT фосфорилируются рецептор-ассоциированными киназами, а затем образуют гомо- или гетеродимеры, которые перемещаются в ядро клетки, где они действуют как активаторы транскрипции. Сообщается, что ген *STAT3* участвует в регуляции ответа на эстрадиол. Полученные нами впервые результаты достоверной ассоциации у пациентов с акне тяжелого течения генотипа AC -(.) *STAT3* с достоверно повышенной экспрессией рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы свидетельствуют о том, что вероятным патогенетическим механизмом ответа на эстрадиол является активация экспрессии рецепторов

эстрогенов. При этом у пациентов с акне эта экспрессия незначительно повышена только в фибробластах дермы при отсутствии экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез. Это свидетельствует об отсутствии мишеней для циркулирующих эстрогенов и как следствие отсутствие реализации их регуляторной провоспалительной функции при акне тяжелого течения.

Анализ литературных данных и собственные исследования показали, что причинами рецидива акне после курса СИ являются отсутствие набора кумулятивной дозы, тяжелое течение заболевания, мужской пол, молодой возраст, отягощённый наследственный анамнез по акне. Имеются единичные сведения о том, что СИ может изменять экспрессию некоторых генов, обеспечивая противовоспалительный эффект и апоптоз себоцитов за счет увеличения экспрессии гена FoxO1 и ингибитора клеточного цикла p21. Выявлено, что у пациентов, проходящих лечение СИ, наблюдалась активация генов, восстанавливающих повреждение ДНК. При этом гены, которые регулируют воспалительную и защитную реакцию на микроорганизмы, играли роль в эффектах лечения СИ: *GATA2*, *C4BPB*, *CCR5*, *DEFA3*, *ELANE*, *MMP9* и *RPS4Y1* могут быть восприимчивыми генами, участвующими в обострении акне при лечении СИ. Предполагается, что потеря ядерной активности FoxO1 усиливает экспрессию липогенных генов (активируемых AR, PPAR $\gamma$  и SREBF1) и провоспалительных генов (активируемых STAT3) и ослабляет экспрессию GATA6. Тем не менее, в настоящее время механизм генетической регуляции терапевтического эффекта СИ остается не до конца изученным [58, 212, 213, 347].

В данной работе установлены ассоциации 19 SNPs в 6 генах-кандидатах *NSD1*, *PTCH1*, *PDGFRB*, *SP110*, *ABCA1*, *RET*, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: 3 SNPs гена репарации ДНК *ERCC2* и ген факторов транскрипции *STAT3* (<http://www.genecards.org/>, <http://biogps.org/>), которые по данным нашего исследования достоверно значимо ассоциированы с риском развития акне тяжелого течения (ОШ > 3,  $p < 0,05$ ).

В результате проведенных нами исследований впервые установлено, что

гены, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: rs1363405 *NSDI* в экзонах, rs28932178 *NSDI* в экзонах, rs574688 *PTCH1* в интроне, -(.) *PDGFRB* в зоне upstream, rs2777801 *ABCA1* в интроне, -(.) *RET* в интроне достоверно повышают риск развития акне в 5,28; 4,11; 2,85; 5,03; 2,54 и 2,33 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Полученные нами данные показали, что реализация эффекта 6 генов-кандидатов, ассоциированных с акне обеспечивается посредством общих биологических путей (4 патогенетических пути: ко-локализация, общие биологические пути, физические взаимодействия, предикторными взаимодействия). Нами проанализированы гены репарации ДНК и транскрипционных факторов, достоверно значимо ассоциированных с риском развития акне тяжелого течения (ОШ  $> 3$ ,  $p < 0,05$ ). При этом было установлено, что 3 SNPs гена репарации ДНК *ERCC2* (rs13181, rs1052555 и rs1799787) в экзонах достоверно повышают риск развития акне в 2,93, 3,70 и 3,56 раза соответственно. Ген факторов транскрипции -(.) *STAT3* в интронах достоверно повышает риск развития акне в 3,01 раза. Впервые нами установлено, что генотипы AC -(.) *STAT3* достоверно ассоциирован с акне тяжелого течения.

Для определения значения генетической регуляции липидного обмена у пациентов с акне тяжелого течения и роли его нарушения в метаболизме СИ и, как следствие, клинической эффективности нами проанализирована роль генотипов гена rs1050239 *SMPD1*, имеющего по нашим данным предикторное значение в развитии акне тяжелого течения. Впервые нами установлено, что генотип GA rs1050239 *SMPD1* достоверно ассоциирован с акне тяжелого течения [265].

Полученные нами впервые данные вносят вклад в понимание механизма молекулярно-генетического ответа на СИ и свидетельствуют о генетической детерминированности терапевтического эффекта СИ посредством генов, регулирующих воспалительную реакцию, процесс репарации ДНК и факторы транскрипции.

В данной работе изучены 7 генов (*TBXA2R*, *NSDI*, *STAT3*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *ITGA2*, *SMARCA4*), регулирующие работу рецепторов андрогенов,

эстрогенов и ответ на эстрадиол (<http://www.genecards.org/>, <http://biogps.org/>,) и проведен детализированный анализ их влияния на патогенетические механизмы терапевтического ответа на препараты КОК. В результате проведенных нами исследований впервые установлено, что гены, регулирующие работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол *(.) TBXA2R* в зоне 5'UTR, rs1363405 *NSDI*, rs28932178 *NSDI* в экзонах, *(.) STAT3* в интроне достоверно повышают риск развития акне в 3,01; 5,28; 4,11; 3,01 раза. Тогда как для 11 SNPs в 5 генах-кандидатах: 5 SNPs гена *DNMT3A* *(-.)*, rs1997797, rs6058892, rs2424928, rs2065576) в интронах, 2 SNPs гена *DNMT3B* (rs6058891, rs2424922) в экзонах, по одному SNPs rs2303126 *ITGA2* в интроне и rs20218021 *ITGA2* в зоне 3'UTR, rs36092560 *TBXA2R* в интроне, *(.) SMARCA4* в интроне отсутствует ассоциация с развитием акне тяжелого течения (ОШ < 1,  $p < 0,05$ ). Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне. Реализация эффекта 7 генов-кандидатов, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол обеспечивается посредством общих биологических путей (4 патогенетических пути: физического взаимодействия, ко-экспрессии, предикторных взаимодействий и общими белковыми доменами). Впервые нами установлено, что генотипы СТ rs1363405 *NSDI* и ТС rs2893217 *NSDI* достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения. Ген *NSDI*, обеспечивающий активацию рецепторов андрогенов, связывание рецепторов эстрогенов и ретиноевой кислоты, по сути является универсальным регуляторным геном в реализации экспрессии рецепторов половых гормонов и достоверно ассоциирован с акне тяжелого течения.

Проведенный анализ ROC кривых показал, что в группе изученных иммунологических показателей со статистически значимой сильной ( $r > 0.7$ ) корреляцией, предикторное значение имеют IL-2, IL-12 (p70), IL-19, IL-22 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 и свидетельствуют о повышенном риске развития акне тяжелого течения от 43,55 до 363,78 раз.

На основании проведенного комплекса высокоинформативных клинико-лабораторных, иммунологических, молекулярно-генетических и

иммуногистохимических методов разработаны прогностические модели МЛР, ДР, МЛР LASSO, RF и XGB показали высокую прогностическую значимость в оценке риска развития акне тяжелого течения. При этом модель XGB является наиболее высокоинформативной с высокой точностью 98,7% [96,2; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC = 100,0% [100,0; 100,0]%. Полученная модель отличного качества (> 90%), т.к. ROC-AUC составила 1,00 [116].

Таким образом, проведенное исследование показало наличие сложной патогенетической взаимосвязи изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения. Полученные новые фундаментальные данные о патогенетических механизмах акне тяжелого течения вносят вклад в развитие персонализированной медицина для разработки терапевтических подходов к ранней диагностики и лечению дерматоза.

### **Практические рекомендации**

1. При прогнозировании тяжелого течения акне следует учитывать клинко-эпидемиологические особенности, что имеет патогенетическое значение необходимости комплексной ранней диагностики и прогнозирования заболевания.

2. Для оценки риска хронического течения акне тяжелой степени рекомендуется оценка иммунологических факторов воспаления IL-2, IL-12 (p70), IL-19, IL-22 и IL-29 / IFN-λ1.

3. Для ранней диагностики и прогнозирования тяжелого течения акне рекомендуется определение полиморфизма генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов,

адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции.

4. С целью индивидуального прогнозирования риска тяжелого течения акне рекомендуется исследовать иммуногистохимические маркеры экспрессии рецепторов андрогенов, эстрогенов, прогестерона, лангерина, фактора транскрипции c-MYC, EGFR, бета-катенина в структурных паттернах кожи пациентов с акне тяжелого течения

5. При прогнозировании патогенетических нарушений необходимо учитывать динамику иммунологических и цитокиновых маркеров, молекулярно-генетических и иммуногистохимических показателей с применением разработанного комплекса математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения на основе алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, MLP LASSO, RF и XGB.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Результаты проведенного исследования создают базис и открывают новое научное направление в изучении молекулярно-генетических факторов развития мультифакториальных заболеваний, в частности акне. Перспективным является проведение подобных исследований в различных этно-территориальных группах России, что позволит решать проблемы фундаментального и прикладного аспекта в области диагностики, прогнозирования и оптимизации персонализированного алгоритма терапевтических мероприятий.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-эпидемиологическими особенностями акне тяжелой степени являются: достоверно более ранний дебют у пациентов мужского пола в возрасте 13–15 лет – в 52,6% относительно пациентов женского пола – в 45,1% ( $p = 0,045$ ) и в возрасте 10–12 лет (31,4% и 25,5% соответственно,  $p = 0,045$ ); тяжелое течение акне в дебюте в равном соотношении у пациентов женского и мужского пола (47,1% и 46,8%; соответственно,  $p = 0,090$ ); достоверно большая длительность акне у женщин по сравнению с мужчинами (9,0 [5,0; 14,0] и 7,0 [4,0; 10,0] лет,  $p = 0,006$ , соответственно); риск развития тяжелых папуло-пустулезных акне, узловатых акне умеренной степени тяжести в 2,78 раза выше у женщин, чем у мужчин, тогда как риск формирования узловатых акне тяжелой степени, конглобатных акне имеет противоположную закономерность - в 2,78 раза выше у мужчин, чем у женщин; наличие наследственной семейной отягощенности по акне у брата достоверно повышает риск развития акне в 1,99 раза.

2. При тяжелой степени акне выявлено формирование иммунологического дисбаланса, обусловленного несостоятельностью цитокиновой регуляции (повышение уровня провоспалительных цитокинов – IL-2, IL-12 (p40), IL-12 (p70) IL-20, IL-22, IL-26 и противовоспалительных цитокинов – IL-10 и IL-19) и активацией секреции семейства интерферонов III типа IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 и IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 с высокой и заметной степенью корреляционных взаимодействий, что патогенетически определяет торпидное течения дерматоза. Выявлено последовательное участие цитокинов семейства IL-12 в воспалительном ответе при акне тяжелого течения, что обуславливает Th-1 направленность иммунного ответа при отсутствии реализации противовоспалительного эффекта IL-27 и IL-35. Патогенетическим механизмом участия цитокинов семейства IL-10 при акне с прогрессивным течением является провоспалительный компонент хронизации воспаления, антимикробная активность, патологический фолликулярный

гиперкератоз и ингибирование ангиогенеза.

3. Выявлена достоверно повышенная экспрессия генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения (в 2 и 7,9 раза соответственно), обусловленная распознаванием лигандов патогенов и эндогенных молекул, секретирующихся при повреждении тканей вследствие длительного течения дерматоза, что свидетельствует о генетической гиперактивации данных рецепторов.

4. Частота встречаемости полиморфных локусов генов, определяющих работу липидогенеза, метилирования ДНК, пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета, цитокинов и их рецепторов, факторов роста, интерферонов, иммуноглобулинов, адапторных белков TLR-рецепторов, комплемента, кислородного метаболизма и антиоксидантной системы, формирования соединительно-тканного каркаса, клеток и компонентов свертывающей системы крови, регулирующих воспаление, апоптоза, репарации ДНК, ангиогенеза, аксоногенеза, меланогенеза и факторов транскрипции у пациентов с тяжелым акне достоверно выше, чем у здоровых лиц.

5. Высокий уровень значимости регуляторного эффекта установлен в 14 SNPs 12 генов: *LYST* (rs6696123, rs3820553), rs217086 *CTSC*, *KMT2D* (rs3741622, rs3782357, rs2241726), rs1130741 *MPI*, rs1050113 *MYH11*, rs1047833 *MAP3K14*, rs7255265 *TICAM1*, rs13181 *ERCC2*, rs1042821 *MSH6*, rs699664 *GGCX*, rs2235321 *TMPRSS6*, rs10062086 *NSUN2*. Предикторный потенциал полиморфных локусов генов в экзонах (nsSNPs) rs1050239 *SMPD1*, rs16891982 *SLC45A2* и rs28932178 *NSD1* характеризуется "Probably Damaging" («Вероятно, вредный») и достоверно повышает риск развития акне тяжелого течения в 3; 3 и 4,111 раза соответственно.

6. Патогенетическими показателями развития тяжелого течения акне являются достоверное повышение экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы, что указывает на вероятный механизм гиперактивации данных рецепторов под влиянием андрогенов и подтверждает патогенетическую роль андрогенов в формировании гиперплазии сальных желез и развитии воспалительной реакции. Повышение экспрессии

рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы при отсутствии значимых различий по экспрессии рецепторов эстрогенов в остальных изученных компартментах и общей позитивности свидетельствует о минимизации рецепторного поля и является патогенетическим механизмом недостаточности влияния эстрогенов и реализации их противовоспалительной активности. Отсутствие статистически значимых различий экспрессии рецепторов прогестерона у пациентов обоих полов в изученных компартментах и общей позитивности свидетельствует об отсутствии патогенетически значимых корреляций при акне тяжелого течения.

7. Выявленная тенденция к снижению экспрессии лангерина в КЛ эпидермиса и общей позитивности у пациентов с акне тяжелого течения, вероятно, приводит к снижению эффективности действия патоген-связывающего рецептора. Достоверно повышенная экспрессия с-МҮС в фибробластах дермы на фоне тенденции к снижению экспрессии в кератиноцитах эпидермиса и себоцитах сальных желез повышает чувствительность фибробластов к действию лигандов апоптоза. Повышенная экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса, в фибробластах дермы, себоцитах сальных желез и общая позитивности при положительной корреляции с гистоморфологическими изменениями свидетельствуют об активации гиперплазии сальной железы и гиперсекреции себума под влиянием EGFR. Повышение экспрессии бета-катенина в себоцитах сальных желез, в фибробластах дермы и повышенная общая позитивность способствуют дифференцировке и созреванию себоцитов.

8. В механизмах терапевтической эффективности у пациентов с акне тяжелого течения участвуют гены, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: rs1363405 *NSD1* в экзонах, rs28932178 *NSD1* в экзонах, rs574688 *PTCH1* в интронах, -(.) *PDGFRB* в зоне upstream, rs2777801 *ABCA1* в интронах, -(.) *RET* в интронах, которые достоверно повышают риск развития акне в 5,28; 4,11; 2,85; 5,03; 2,54 и 2,33 раза соответственно ( $p < 0,05$ ); гены, регулирующие работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол: -(.) *TBXA2R* в зоне 5'UTR, rs1363405 *NSD1* в экзонах, rs28932178 *NSD1* в экзонах, -(.) *STAT3* в интронах, которые достоверно повышают риск развития акне в 3,01; 5,28;

4,11;3,01 раза. Отсутствие статистически достоверных различий экспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез, в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы у пациентов с акне женского пола указывают на снижение количества мишеней для эстрогенов, что может являться одним из факторов неэффективности КОК

9. Корреляционный анализ показал наличие сложной патогенетической взаимосвязи изученных клинических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических показателей у пациентов с акне тяжелого течения.

10. Разработанный комплекс математических моделей прогнозирования риска развития акне тяжелого течения с использованием алгоритмов однофакторной и многофакторной логистической регрессии, дерева решений, МЛР LASSO, RF и XGB позволяет оценить риск развития акне тяжелого течения. При этом модель XGB является наиболее высокоинформативной с высокой точностью 98,7% [96,2; 100,0]%, чувствительностью 98,4% [95,3; 100,0]%, специфичностью 100,0% [100,0; 100,0]%, ROC-AUC = 100,0% [100,0; 100,0]%

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АМП – антимикробный пептид  
ИГХ-маркеры – иммуногистохимические маркеры  
ДГЭА – дегидроэпиандростерон  
ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона сульфата  
ДНК – дезоксирибонуклеаза  
СВФ – сально-волосяные фолликулы  
СЖ – сальные железы  
ОШ – отношение шансов  
ЦНС – центральная нервная система  
5 $\alpha$ -ДГТ – 5 $\alpha$ -дегидротестостерон  
17 $\beta$ HSD 3 – 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 3 типа (17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type, 3)  
17 $\beta$ HSD 5 – 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 5 типа (17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type, 5)  
DP-IV – дипептидилпептидаза IV (dipeptidyl peptidase IV)  
APN – аминопептидаза (amino-peptidase N )  
CYP11A1 – cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1  
CYP17 – cytochrome P450c17  
CYP21A2 – cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2"  
CYP11B1 – cytochrome P450 family 11 subfamily B member 1  
*C. acnes* – *Cutibacterium acnes*  
IL1 – интерлейкин 1  
IL-1 $\beta$  – интерлейкин 1 $\beta$   
IL-2 – интерлейкин 2  
IL-3 – интерлейкин 3  
IL6 – интерлейкин 6  
IL-8 – интерлейкин 8  
IL-10 – интерлейкин 10  
IL-12 – интерлейкин 12  
IL-12 (p40) – интерлейкин 12 p40  
IL-12 (p70) – интерлейкин 12 p70  
IL-17 – интерлейкин 17  
IL-19 – интерлейкин 19  
IL-20 – интерлейкин 20  
IL-22 – интерлейкин 22  
IL-26, – интерлейкин 26  
IL-27 (p28) – интерлейкин 27p28  
IL-35 – интерлейкин 35

IL-28A / IFN- $\lambda$ 2 – интерлейкин 28A/ интерферон  $\lambda$ 2  
 IL-29 / IFN- $\lambda$ 1 – интерлейкин 29/интерферон  $\lambda$ 1  
 IFN- $\gamma$  – интерферон  $\gamma$   
 IL-1RA – рецептор интерлекина 1  
 LL-37 – кателицидин  
 MLN64 – метастатический белок лимфатических узлов 64 (metastatic lymph node protein 64)  
 MMP – металлопротеиназы  
 MMP-1 – металлопротеиназа - 1  
 MMP-9 – металлопротеиназа -9  
 MMP-13 – металлопротеиназа -13  
 TNF $\alpha$  – фактора некроза опухоли  
 Th-1 – Т-хелперы 1 типа  
 Th-17 – Т-хелперы 17 типа  
 TLR – Toll-подобные рецепторы (Toll-Like Receptors)  
 TLR1 – Toll-подобные рецепторы 1-го типа  
 TLR2 – Toll-подобные рецепторы 2-го типа  
 TLR3 –Toll-подобные рецепторы 3-го типа  
 TLR4 – Toll-подобные рецепторы 4-го типа  
 TLR5 – Toll-подобные рецепторы 5-го типа  
 TLR6 – Toll-подобные рецепторы 6-го типа  
 TLR7 – Toll-подобные рецепторы 7-го типа  
 TLR8 – Toll-подобные рецепторы 8-го типа  
 TLR9 – Toll-подобные рецепторы 9-го типа  
 TLR10 – Toll-подобные рецепторы 10 типа  
 TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor  $\beta$ )  
 NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат водорода (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)  
 NLR – NOD-подобные рецепторы (*NOD-Like Receptors*, nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)  
 NLRP3 – пириновый домен семейства NLR, содержащий 3 (NLR family pyrin domain containing 3)  
 NOD1 – NOD-подобные рецепторы 1 типа  
 NOD2 – NOD-подобные рецепторы 2 типа  
 NF $\kappa$ B – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa B)  
 PAMPs – патоген-ассоциированными молекулярными структурами (pathogen associated molecular patterns)  
 PARs – протеаз-активированные рецепторы (protease-activated receptors).  
 PPAR – рецепторы, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors)  
 PPAR $\gamma$  – рецепторы, активируемых пролифератором пероксисом- $\gamma$   
 PRR – паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptor)  
 FOXP3+ - Treg P3+ – позитивные клетки (forkhead box P3-positive, FOXP3+)  
 HBD-2 –  $\beta$ -дефензин 2 человека (Human beta-defensin-2)  
 HBD-3 –  $\beta$ -дефензин 3 человека (Human beta-defensin-3)

SNPs – однонуклеотидные полиморфизмы

StAR – стероидогенный острый регуляторный белок (steroidogenic acute regulatory protein)

*S. aureus* – Staphylococcus aureus

*S. pyogenes* – Streptococcus pyogenes

*S. epidermidis* – Staphylococcus epidermidis

EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor)

beta-Catenin – бета-катенина

Androgen Receptor – рецепторов андрогенов

Estrogen Receptor – рецепторов эстрогенов

Progesteron Receptor – рецепторов прогестерона,

Langerin – лангерин

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акне вульгарные. Клинические рекомендации (проект) / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. – 37 с.
2. Багрец, А. Н. Роль локального стероидогенеза в регуляции пролиферации себоцитов при акне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Багрец Анна Николаевна. – Красноярск, 2014. – 100 с. – Место защиты: Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии.
3. Барабанов, А. Л. Коморбидные соматические заболевания у пациентов с акне и розацеа по данным ретроспективного анализа / А. Л. Барабанов, П. А. Шубенок, Н. В. Герасимович // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 368–377.
4. Губарева, А. В. Иммуногистохимическая характеристика морфологических элементов при угревой болезни: клинико-морфологическое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.15, 14.00.11 / Губарева Алена Владимировна. – Омск, 2009. – 22 с. – Место защиты: Ом. гос. мед. акад.
5. Дворянкова, Е. В. Микробиом кожи у пациентов с акне / Е. В. Дворянкова, М. И. Дениева, З. Р. Хисматуллина. – DOI 10.21518/ms2023-264 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 14. – С. 45–50.
6. Демина, О. М. Клинические особенности акне тяжелого течения и генетические детерминанты терапевтической эффективности системного изотретиноина / О. М. Демина // Клиническая дерматология и венерология. 2025. – № 1 (24). – С. 30–37.
7. Демина, О. М. Молекулярно-генетические механизмы иммунной регуляции при акне тяжелого течения / О. М. Демина // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33824> (дата обращения: 10.01.2025).
8. Демина, О. М. Молекулярно-генетические дефекты врожденного иммунитета при тяжелой форме акне / О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – № 1. – С. 46–50.
9. Демина, О. М. Акне : учебное пособие / О. М. Демина, Н. Н. Потекаев. – М. : ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 40 с.

10. Демина, О. М. Значение молекулярно-генетических дефектов генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма при акне / О. М. Демина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31919> (дата обращения: 27.08.2022).
11. Демина, О. М. Иммуногистохимия как важный метод идентификации биомаркеров в клинической практике/ А. А. Большева, О. М. Демина, Е. И. Карпова, О. Н. Карымов // Материалы VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов. – 2017. – С. 38.
12. Демина, О. М. Иммунологические факторы патогенеза акне тяжелой степени/ О. М. Демина. – DOI 10.23670/IRJ.2023.134.40 //Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 8 (134). – URL: <https://research-journal.org/archive/8-134-2023-august> (дата обращения: 18.08.2023).
13. Демина, О. М. К вопросу о патогенетических факторах акне у детей и обоснование системной терапии / О. М. Демина, Д. И. Хатаева, И. В. Алонская [и др.]. – DOI 10.17116/klinderma20232201164 // Клиническая дерматология и венерология. 2023. – № 1 (22). – С. 64–69.
14. Демина, О. М. Клинико-патогенетические особенности и методы терапии поздних форм угревой болезни у женщин // О. М. Демина, Н. Н. Потекаев, А. В. Картелишев // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 6. – С. 125–129.
15. Демина, О. М. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога / О. М. Демина, Е. И. Карпова, О. Б. Борзых // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 1 (20). – С. 124–134.
16. Демина, О. М. Оценка роли полиморфных вариантов генов липидного обмена в патогенезе акне / О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 418–424.
17. Демина, О. М. Патогенетическая роль аллелей полиморфных вариантов генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов при тяжелой степени акне / О. М. Демина. – DOI 10.23670/IRJ.2023.127.88 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 1 (127). – URL: <https://research-journal.org/archive/1-127-2023-january/10.23670/IRJ.2023.127.88> (дата обращения: 24.01.2023).
18. Демина, О. М. Роль воспаления в патогенезе угревой болезни / О. М. Демина, К. Г. Гуревич // Цитокины и воспаление. – 2019. – Т. 18, № 1–2. – С. 10–15.

19. Демина, О. М. Роль генетических факторов при семейном случае акне / О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2022. – № 3. – С. 36–39.
20. Демина, О. М. Роль полиморфизма генов коллагена в патогенезе акне / О. М. Демина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32098> (дата обращения: 12.11.2022).
21. Демина, О. М. Сигнальные пути транскрипционных факторов и роль генов в их регуляции при акне тяжелой степени / О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Е. И. Карпова // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 6. – С. 764–775.
22. Духанин, А. С. Препараты изотретиноина: от активной молекулы к терапевтическому эффекту / А. С. Духанин. – DOI 10.17116/klinderma201918031271 // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 271–278.
23. Катханова, О. А. Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне / О. А. Катханова, Г. Н. Бурцева, А. В. Соловьева. – DOI 10.25208/vdv11661 // Вестник дерматологии и венерологии. – 2024. – № 1 (100). – С. 63–72.
24. Ключерева, С. В. Использование пробиотиков в комплексном лечении пациентов с акне средней степени тяжести / С. В. Ключерева, С. С. Леденцова, В. Г. Радченко, П. В. Селиверстов. – DOI 10.29296/25877305-2022-07-08 // Врач. – 2022. – Т. 33, № 7. – С. 42–47.
25. Круглова, Л. С. Микробиом кожи при акне и роль дерматокосметики в комплексном лечении (обзор литературы) / Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, Е. Д. Вербовая. – DOI 10.33667/2078-5631-2023-24-56-60 // Медицинский алфавит. – 2023. – № 24. – С. 56–60.
26. Лаптева, Е. С. Коморбидность/полиморбидность - проблемы терминологии и применения индексных показателей (Обзор) / Е. С. Лаптева, А. Л. Арьев, М. Р. Цуцунава [и др.] // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, № 3. – С. 336–344.
27. Львов, А. Н. Исследование экспрессии рецепторов PPAR $\gamma$  у пациентов с акне / А. Н. Львов, Е. Е. Сидоренко. – DOI 10.33667/2078-5631-2022-27-21-23 // Медицинский алфавит. – 2022. – № 27. – С. 21–23.
28. Мильдзихова, Д. Р. Проблема терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста / Д. Р. Мильдзихова, Л. Р. Сакания, Н. Г. Церикидзе, И. М. Корсунская. – DOI 10.21518/ms2024-016 // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 54–58.
29. Михеенко, П. В. Хронические заболевания кожи и патология желудочно-кишечного тракта: есть ли связь? / П. В. Михеенко, В. А. Ахмедов. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-40-21-

- 24 // Медицинский алфавит. – 2021. – № 40. – С. 21–24.
30. Назаренко, А. Р. Роль матриксных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз / А. Р. Назаренко, Н. Н. Потекаев, А. Н. Львов [и др.]. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-9-24-28 // Медицинский алфавит. – 2021. – № 9. – С. 24–28.
31. Немчанинова, О. Б. Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне / О. Б. Немчанинова, Е. В. Черникова, Ю. В. Максимова [и др.]. – DOI 10.31549/2542-1174-2020-2-98-110 // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 2. – С. 98–110.
32. Панова, О. С. Угревая болезнь / О. С. Панова // Дерматовенерология. Национальное руководство / О. С. Панова, Ю. С. Бутов, Г. Ф. Романенко ; под общ. ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. – М. : Гэотар-Медиа, 2011. – 1024 с.
33. Патент № 2739890 С1 Российская Федерация, МПК С12Q 1/68. Способ оценки риска тяжелой формы акне на основе определения экспрессии генов IL1RN и IL-10 : № 2020122157 : заявл. 03.07.2020 : опубл. 29.12.2020 / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, А. В. Марахонов. – 9 с.
34. Патент № 2746115 С1 Российская Федерация, МПК С12Q 1/68. Способ прогнозирования риска тяжелого течения акне на основе экспрессии гена MEFV : № 2020122156 : заявл. 03.07.2020 : опубл. 07.04.2021 / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, А. В. Марахонов. – 8 с.
35. Перламутров, Ю. Н. Вероятность нежелательных явлений при терапии акне системным изотретиноином / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, М. М. Кохан [и др.]. – DOI 10.17116/klinderma201514586-90 // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 86–90.
36. Перламутров, Ю. Н. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина в терапии акне / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская. – DOI 10.17116/klinderma202019051730 // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 730–736.
37. Перламутров, Ю. Н. Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская [и др.]. – DOI 10.26442/20751753.2022.8.201753 // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 8. – С. 529–533.
38. Потекаев, Н. Н. Эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина при лечении пациентов с тяжелыми формами акне в реальной клинической практике / Н. Н. Потекаев, О. В. Жукова, А. Н. Львов [и др.]. – DOI 10.17116/klinderma202120032185 //

Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 3–2. – С. 185–194.

39. Романенко, Г. Ф. Болезни волос, сальных и потовых желез / Г. Ф. Романенко, О. С. Панова Ю. С. Бутов [и др.] // Клиническая дерматовенерология. Руководство для врачей : в 2 томах / под ред. акад. РАМН Ю.К. Скрипкина и проф. Ю. С. Бутова. – М. : Геотар-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 446–496.
40. Румянцев, А. Г. Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики / А. Г. Румянцев, О. М. Демина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 211–219.
41. Румянцев, А. Г. Молекулярно-генетическая характеристика компонентов системы комплемента при тяжелой форме акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 40–48.
42. Румянцев, А. Г. Молекулярные пути JAK в патогенезе воспаления при акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина // Иммунология. – 2021. – Т. 1 (42). – С. 38–48.
43. Румянцев, А. Г. Патогенетический механизм воспаления при акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, Е. В. Райкина. – DOI 10.46235/1028-7221-002-PMO // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 19–26.
44. Румянцев, А. Г. Патогенетическое значение семейства ИЛ-10 при акне тяжелой степени / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, В. В. Греченко [и др.] // Иммунология – 2023. – № 4 (44). – С. 463–470.
45. Рябова, В. В. Иммуногенетическая (HLA) характеристика пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами акне : специальность 14.03.09 "Клиническая иммунология, аллергология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рябова Вера Владимировна. – М., 2021. – 125 с.
46. Рябова, В. В., Характер изменений иммунологических показателей у пациентов с тяжелыми формами акне / В. В. Рябова, С. В. Кошкин, Г. А. Зайцева, А. Л. Евсеева // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 4 (56). – С. 23–27.
47. Садькова, З. Р. Резистентные формы угрей у женщин репродуктивного возраста / З. Р. Садькова, А. Р. Абдрахманов, Р. М. Абдрахманов. – DOI 10.17513/spno.33228 // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 1. – С. 5.
48. Сидоренко, Е. Е. Современные тенденции в исследовании патогенеза акне / Е. Е. Сидоренко, А. Н. Львов. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.14.10-14 // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 10–14.

49. Трухан, Д. И. Коморбидность акне и нарушений кишечного микробиоценоза: теоретическая и реальная / Д. И. Трухан. – DOI 10.26442/20751753.2020.7.200280 // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22, № 7. – С. 73–77.
50. Хатаева, Д. И. Актуальные причины неэффективности изотретиноина при терапии акне / Д. И. Хатаева, О. М. Демина, А. В. Косталевская // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2022. – Vol. 6 (21). – С. 819–823.
51. Хисматулина, И. М. Изучение противомикробной активности топических препаратов, применяемых при лечении папулопустулезных дерматозов лица / И. М. Хисматулина, С. А. Лисовская. – DOI 10.17116/klinderma202322021181 // *Клиническая дерматология и венерология*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 181–185.
52. Чернуха, Г. Е. Коморбидность эндометриоза и ее клиническое значение / Г. Е. Чернуха, В. А. Пронина. – DOI 10.18565/aig.2022.252 // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 1. – С. 27–34.
53. 1000 Genomes Project Consortium; Abecasis, G. R. A map of human genome variation from population-scale sequencing / 1000 Genomes Project Consortium; G. R. Abecasis, D. Altshuler, A. Auton [et al.]. – DOI 10.1038/nature09534 // *Nature*. – 2010 Oct 28. – Vol. 467 (7319). – P. 1061–1073.
54. Abd-Elmaged, W. M. Lesional and circulating levels of interleukin-17 and 25-hydroxycholecalciferol in active acne vulgaris: Correlation to disease severity / W. M. Abd-Elmaged, E. A. Nada, M. H. Hassan [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.12715 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2019 Apr. – Vol. 2 (18). – P. 671–676.
55. AbdElneam, A. I. In severe acne vulgaris, TNF- $\alpha$  gene variants are connected to increased TNF- $\alpha$  gene expression and insulin resistance / A. I. AbdElneam, S. Alhajlah, M. S. Al-Dhubaibi [et al.]. – DOI 10.1111/srt.13811. – PMID: 38923681. – PMCID: PMC11197027 // *Skin. Res. Technol.* – 2024 Jul. – Vol. 7 (30). – P. e13811.
56. Adzhubei, I. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2 / I. Adzhubei, D. M. Jordan, S. R. Sunyaev. – DOI 10.1002/0471142905.hg0720s76 // *Curr. Protoc. Hum. Genet.* – 2013 Jan. – Chapter 7, Unit 7. 20.
57. Afify, A. A. Helicobacter pylori and acne vulgaris: is there a relationship? / A. A. Afify, H. M. A. Saleh, A. F. Hussein. – DOI 10.1007/s00403-024-03300-w. – PMID: 39276224. – PMCID: PMC11401782 // *Arch. Dermatol. Res.* – 2024 Sep 14. – Vol. 9 (316). – P. 621.
58. Agamia, N. F. Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous

- glands of patients with acne vulgaris / N. F. Agamia, K. F. El Mulla, N. M. Alsayed [et al.]. – DOI 10.1007/s00403-022-02508-y // *Arch. Dermatol. Res.* – 2023 Jul. – Vol. 5 (315). – P. 1355–1365.
59. Agier, J. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity / J. Agier, E. Brzezińska-Błaszczuk. – DOI 10.5604/17322693.1205357 // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. – 2016 Jun 16. – Vol. 70 (0). – P. 618–636.
60. Agolini, E. Expansion of the clinical and molecular spectrum of an XPD-related disorder linked to biallelic mutations in ERCC2 gene / E. Agolini, E. Botta, M. Lodi [et al.]. – DOI 10.1111/cge.13957 // *Clin. Genet.* – 2021 Jun. – Vol. 6 (99). – P. 842–848.
61. Aisha, N. M. Association between tumour necrosis- $\alpha$  gene polymorphisms and acne vulgaris in a Pakistani population / N. M. Aisha, J. Haroon, S. Hussain [et al.]. – DOI 10.1111/ced.12757 // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2016 Apr. – Vol. 3 (41). – P. 297–301.
62. Akcilar, R. Association between resistin gene (-420 C > G) polymorphism and acne vulgaris / R. Akcilar, N. Dizen Namdar, S. Arslan Utku. – DOI 10.1111/jocd.14264 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2022 Apr. – Vol. 4 (21). – P. 1651–1655.
63. Akoglu, G. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -308 G/A and interleukin 1  $\beta$ -511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne / G. Akoglu, C. Tan, D. C. Ayvaz, I. Tezcan. – DOI 10.1111/jocd.12558 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2019. – Vol. 1 (18). – P. 395–400.
64. Aktas, K. E. Evaluation of serum FoxO1, mTORC1, IGF-1, IGFBP-3 levels, and metabolic syndrome components in patients with acne vulgaris: a prospective case-control study / K. E. Aktas, Z. A. Saltik, D. O. Unay. – DOI 10.1111/dth.13887 // *Dermatol. Ther.* – 2020. – Vol. 6 (33). – P. e13887.
65. Al Robaee, A. A. Association of interleukin 4 (-590 T/C) and interleukin 4 receptor (Q551R A/G) gene polymorphisms with acne vulgaris / A. A. Al Robaee, A. AlZolibani, H. Al Shobaili, A. Settin // *Ann. Saudi. Med.* – 2012 Jul-Aug. – Vol. 4 (32). – P. 349–354.
66. Ali, S. M. Skin pH: from basic science to basic skin care / S. M. Ali, G. Yosipovitch. – DOI 10.2340/00015555-1531 // *Acta Derm. Venereol.* – 2013 May. – Vol. 3 (93). – P. 261–267.
67. Alshammrie, F. F. Epidemiology of Acne Vulgaris and Its Association With Lifestyle Among Adolescents and Young Adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: A Community-Based Study / F. F. Alshammrie, R. Alshammari, R. M. Alharbi [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.9277 // *Cureus.* – 2020 Jul 19. – Vol. 7 (12). – P. e9277.
68. Al-Shobaili, H. A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  -308 G/A and interleukin 10-1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris / H. A. Al-Shobaili, T. A. Salem, A. A. Alzolibani [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2012.07.001 // *J. Dermatol. Sci.* – 2012. – Vol. 1 (68). – P. 52–55.

69. Altunel, C. T. The clinical predictors of biochemical hyperandrogenemia and its relation to treatment resistance in women with acne / C. T. Altunel, S. Tatlican. – DOI 10.5114/ada.2024.144480. – PMID: 40114774. – PMCID: PMC11921917 // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2025 Feb. – Vol. 1 (42). – P. 54–61.
70. Álvarez-Gálvez, J. Social determinants of multimorbidity patterns: A systematic review / J. Álvarez-Gálvez, E. Ortega-Martín, J. Carretero-Bravo [et al.]. – DOI 10.3389/fpubh.2023.1081518 // *Front Public Health.* – 2023 Mar 27. – Vol. 11. – P. 1081518.
71. Alzoubi, K. H. The effect of genetic polymorphisms of RARA gene on the adverse effects profile of isotretinoin-treated acne patients / K. H. Alzoubi, O. F. Khabour, R. E. Hassan [et al.]. – DOI 10.5414/CP201874 // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2013 Aug. – Vol. 8 (51). – P. 631–640.
72. Antiga, E. Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease / E. Antiga, A. Verdelli, D. Bonciani [et al.] // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2015 Apr. – Vol. 2 (150). – P. 247–254.
73. Ardlie, K. G. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans / K. G. Ardlie, E. T. Dermitzakis. – DOI 10.1126/science.1262110 // *GTEx Consortium. Science.* – 2015 May 8. – Vol. 348 (6235). – P. 648–660.
74. Ashburner, M. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium / M. Ashburner, C. A. Ball, J. A. Blake [et al.]. – DOI 10.1038/75556 // *Nat. Genet.* – 2000 May. – Vol. 1 (25). – P. 25–29.
75. Attias, M. Mechanisms of human FoxP3<sup>+</sup> Treg cell development and function in health and disease / M. Attias, T. Al-Aubodah, C. A. Piccirillo. – DOI 10.1111/cei.13290 // *Clin. Exp. Immunol.* – 2019 Jul. – Vol. 1 (197). – P. 36–51.
76. Bankhead, P. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis / P. Bankhead, M. B. Loughrey, J. A. Fernández [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-017-17204-5 // *Sci. Rep.* – 2017 Dec 4. – Vol. 1 (7). – P. 16878.
77. Barrault, C. Androgens induce sebaceous differentiation in sebocyte cells expressing a stable functional androgen receptor / C. Barrault, J. Garnier, N. Pedretti [et al.]. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2015.04.005 // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2015 Aug. – Vol. 152. – P. 34–44.
78. Bazid, H. Interleukin19 gene polymorphism and its serum level in acne vulgaris patients / H. Bazid, A. Marae, N. Tayel [et al.]. – DOI 10.1080/15321819.2021.1952425 // *J. Immunoassay Immunochem.* – 2022 Jan 2. – Vol. 1 (43). – P. 1951291.

79. Becker, E. Doxycycline, metronidazole and isotretinoin: Do they modify microRNA/mRNA expression profiles and function in murine T-cells? / E. Becker, S. Bengs, S. Aluri [et al.]. – DOI 10.1038/srep37082 // *Sci. Rep.* – 2016 Nov 17. – Vol. 6. – P. 37082.
80. Belkaid, Y. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity / Y. Belkaid, S. Tamoutounour. – DOI 10.1038/nri.2016.48 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016 May 27. – Vol. 6 (16). – P. 353–366.
81. Bernales Salinas, A. Acne vulgaris: role of the immune system / A. Bernales Salinas. – DOI 10.1111/ijd.15415 // *Int. J. Dermatol.* – 2021 Sep. – Vol. 9 (60). – P. 1076–1081.
82. Beylot, C. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne / C. Beylot, N. Auffret, F. Poli [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 28, No. 3. – P. 271–278.
83. Bharti, S. A strategic review on the involvement of receptors, transcription factors and hormones in acne pathogenesis / S. Bharti, H. C. Vadlamudi. – DOI 10.1080/10799893.2020.1805626 // *J. Recept Signal. Transduct Res.* – 2021 Apr. – Vol. 2 (41). – P. 105–116.
84. Biernacki, M. A. CFBF-MYH11 fusion neoantigen enables T cell recognition and killing of acute myeloid leukemia / M. A. Biernacki, K. A. Foster, K. B. Woodward [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 5127–5141.
85. Bikle, D. New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target / D. Bikle, S. Christakos. – DOI 10.1038/s41574-019-0312-5 // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2020 Apr. – Vol. 4 (16). – P. 234–252.
86. Biton, A. Divergent actions by inhibitors of DP IV and APN family enzymes on CD4<sup>+</sup> Teff cell motility and functions / A. Biton, S. Ansorge, U. Bank [et al.] // *Immunobiology.* – 2011. – Vol. 216, No.12. – P. 1295–1301.
87. Blosser, S. L. Covalent and Noncovalent Targeting of the Tcf4/ $\beta$ -Catenin Strand Interface with  $\beta$ -Hairpin Mimics / S. L. Blosser, N. Sawyer, I. Maksimovic [et al.]. – DOI 10.1021/acscchembio.1c00389 // *ACS Chem. Biol.* – 2021 Aug 20. – Vol. 8 (16). – P. 1518–1525.
88. Bush, W. S. Chapter 11: Genome-wide association studies / W. S. Bush, J. H. Moore. – DOI 10.1371/journal.pcbi.1002822 // *PLoS Comput. Biol.* – 2012. – Vol. 8 (12). – P. e1002822.
89. Capitanio, B. Modulation of sebum oxidation and interleukin-1 $\alpha$  levels associates with clinical improvement of mild comedonal acne / B. Capitanio, V. Lora, M. Ludovici [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.12431 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014 Dec. – Vol. 12 (28). – P. 1792–1797.
90. Carlavan, I. Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands / I. Carlavan, B. Bertino, M. Rivier [et

- al.]. – DOI 10.1111/bjd.16680 // *Br. J. Dermatol.* – 2018 Oct. – Vol. 4 (179). – P. 906–917.
91. Ceruti, J. M. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles / J. M. Ceruti, G. J. Leirós, M. E. Balañá. – DOI 10.1016/j.mce.2017.09.009 // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2018 Apr 15. – Vol. 465. – P. 122–133.
92. Chamaie-Nejad, F. Association of the CYP17 MSP AI (T-34C) and CYP19 codon 39 (Trp/Arg) polymorphisms with susceptibility to acne vulgaris / F. Chamaie-Nejad, S. Saeidi, F. Najafi [et al.]. – DOI 10.1111/ced.13321 // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2018. – Vol. 2 (43). – P. 183–186.
93. Chauhan, S. Innate immunity and inflammophagy: balancing the defence and immune homeostasis / S. Chauhan, K. K. Jena, S. Mehto [et al.]. – DOI 10.1111/febs.16298 // *FEBS J.* – 2022 Jul. – Vol. 14 (289). – P. 4112–4131.
94. Chen, F. Consistency changes of potential lipid markers in acne patients of different ages and their role in acne pathogenesis / F. Chen, X. Hu, K. Dong. – DOI 10.1111/jocd.14009 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2021 Jul. – Vol. 7 (20). – P. 2031–2035.
95. Chen, F. Lipidomics demonstrates the association of sex hormones with sebum / F. Chen, X. Hu, Y. He, D. Huang. – DOI 10.1111/jocd.14055 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2021 Jul. – Vol. 7 (20). – P. 2015–2019.
96. Chen, P. Role of estrogen receptors in health and disease / P. Chen, B. Li, L. Ou-Yang. – DOI 10.3389/fendo.2022.839005 // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022 Aug 18. – Vol. 13. – P. 839005.
97. Chen, X. Influence of RETN, IL-1, and IL-6 gene polymorphisms on the risk of acne vulgaris in the Chinese population / X. Chen, S. Min, C. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.14911. – PMID: 35279931 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2022 Oct. – Vol. 21(10). – P. 4965–4973.
98. Cheng, Y. Quantitative lipidomics profiling of skin surface lipids and skin barrier function evaluation in patients with acne vulgaris / Y. Cheng, Q. Sun, J. Gao [et al.]. – DOI 10.1007/s00403-025-03840-9. – PMID: 39912955 // *Arch. Dermatol. Res.* – 2025 Feb 6. – Vol. 1 (317). – P. 349.
99. Cheng, Z. Network Pharmacology Research Indicates that Wu-Mei-Wan Treats Obesity by Inhibiting Th-17 Cell Differentiation and Alleviating Metabolic Inflammation / Z. Cheng, X. Xiong, F. Wu [et al.]. – DOI 10.2174/1386207325666220221121919 // *Comb. Chem. High Throughput. Screen.* – 2023. – Vol. 1 (26). – P. 30–48.
100. Chessa, C. Antiviral and Immunomodulatory Properties of Antimicrobial Peptides Produced by Human Keratinocytes / C. Chessa, C. Bodet, C. Jousselin [et al.]. – DOI 10.3389/fmicb.2020.01155 // *Front Microbiol.* – 2020 Jun 3. – Vol. 11. – P. 1155.
101. Choi, C. W. Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95

sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation / C. W. Choi, Y. Kim, J. E. Kim [et al.]. – DOI 10.1111/exd.13855 // *Exp. Dermatol.* – 2019 Feb. – Vol. 2 (28). – P. 207–210.

102. Choudhary, V. Pathogen-Associated Molecular Pattern-Induced TLR2 and TLR4 Activation Increases Keratinocyte Production of Inflammatory Mediators and is Inhibited by Phosphatidylglycerol / V. Choudhary, S. Griffith, X. Chen, W. B. Bollag. – DOI 10.1124/mol.119.118166 // *Mol. Pharmacol.* – 2020 May. – Vol. 5 (97). – P. 324–335. [Erratum in: *Mol Pharmacol.* 2020 May. – Vol. 5 (97). – P. 354. – DOI 10.1124/mol.119.118166err].

103. Choudhury, A. Comparative analysis of web-based programs for single amino acid substitutions in proteins / A. Choudhury, T. Mohammad, F. Anjum [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0267084 // *PLoS One.* – 2022 May 4. – Vol. 5 (17). – P. e0267084.

104. Clayton, R. W. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis / R. W. Clayton, K. Göbel, C. M. Niessen [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.17981 // *Br. J. Dermatol.* – 2019 Oct. – Vol. 4 (181). – P. 677–690.

105. Clayton, R. W. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands / R. W. Clayton, E. A. Langan, D. M. Ansell [et al.]. – DOI 10.1111/brv.12579 // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* – 2020 Jun. – Vol. 3 (95). – P. 592–624.

106. Colafella, K. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease / K. Colafella, K. M. Denton. – DOI 10.1038/nmeph.2017.189 // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018. – Vol. 3 (14). – P. 185–201.

107. Cottle, D. L. c-MYC-induced sebaceous gland differentiation is controlled by an androgen receptor/p53 axis / D. L. Cottle, K. Kretschmar, P. J. Schweiger [et al.]. – DOI 10.1016/j.celrep.2013.01.013 // *Cell. Rep.* – 2013 Feb 21. – Vol. 2 (3). – P. 427–441.

108. Crocco, E. I. Modulation of skin androgenesis and sebum production by a dermocosmetic formulation / E. I. Crocco, E. B. Bonifácio, G. Facchini [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.13503 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2021 Jan. – Vol. 1 (20). – P. 360–365.

109. Dagnelie, M. A. Cutibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis: the unmissable modulators of skin inflammatory response / M. A. Dagnelie, S. Corvec, E. Timon-David [et al.]. – DOI 10.1111/exd.14467 // *Exp. Dermatol.* – 2022 Mar. – Vol. 3 (31). – P. 406–412.

110. Dahlhoff, M. EGFR/ERBB receptors differentially modulate sebaceous lipogenesis / M. Dahlhoff, E. Camera, M. Ludovici [et al.]. – DOI 10.1016/j.febslet.2015.04.003 // *FEBS Lett.* – 2015 May 22. – Vol. 12 (589). – P. 1376–1382.

111. Dahlhoff, M. Expression of dermcidin in sebocytes supports a role for sebum in the constitutive innate defense of human skin / M. Dahlhoff, C. C. Zouboulis, M. R. Schneider // *J. Dermatol. Sci.* – 2016 Feb. – Vol. 2 (81). – P. 124–126.
112. Dehghan, A. Genome-Wide Association Studies Methods / A. Dehghan. – DOI 10.1007/978-1-4939-7868-7\_4 // *Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 1793. – P. 37–49.
113. Del Rosso, J. Q. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management / J. Q. Del Rosso, L. Kircik. – DOI 10.1080/09546634.2023.2296855. – PMID: 38146664 // *J. Dermatolog. Treat.* – 2024 Dec. – Vol. 1 (35). – P. 2296855.
114. Del Rosso, J. Q. Androgens, Androgen Receptors, and the Skin: From the Laboratory to the Clinic With Emphasis on Clinical and Therapeutic Implications / J. Q. Del Rosso, L. H. Kircik, L. Stein Gold, D. Thiboutot // *J. Drugs Dermatol.* – 2020 Mar 1. – Vol. 3 (19). – P. 30–35.
115. Del Vecchio, G. Functional Dynamics of Dendritic Cells in Response to Cutibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne-Prone Skin / G. Del Vecchio, N. P. N. Nguyen, K. Ouyang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2025.02.132. – PMID: 40020992 // *J. Invest Dermatol.* – 2025 Feb 26. – P. S0022–202X(25)00292–1.
116. Demina, O. M. Expression of Androgen, Estrogen, and Progesterone Receptors in the Skin of Patients with Severe Acne and the Assessment of Their Predictive Potential Using Artificial Intelligence Methods / O. M. Demina. – DOI 10.21103/Article14(4)\_OA10 // *International Journal of Biomedicine.* – 2024. – Vol. 14, No. 4. – P. 595–601.
117. Demirci Saadet, E. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris / E. Demirci Saadet. – DOI 10.1111/dth.15109 // *Dermatol Ther.* – 2021 Nov. – Vol. 6 (34). – P. e15109.
118. Demirkan S. CAG polymorphism in the androgen receptor gene in women may be associated with nodulocystic acne / S. Demirkan, D. B. Sayın, Ö. Gündüz. – DOI 10.5114/ada.2019.84592 // *Adv. Dermatol. Allergol.* – 2019. – Vol. 2 (36). – P. 173–176.
119. Deng, M. Analysis of intracellular communication reveals consistent gene changes associated with early-stage acne skin / M. Deng, W. O. Odhiambo, M. Qin [et al.]. – DOI 10.1186/s12964-024-01725-4 // *Cell. Commun. Signal.* – 2024 Aug 14. – Vol. 1 (22). – P. 400.
120. Di Landro, A. GISED Acne Study Group. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults / A. Di Landro, S. Cazzaniga, F. Parazzini [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2012.02.018 // *J. Am. Acad. Dermatol.*

2012 Dec. – Vol. 6 (67). – P. 1129–1135.

121. Dias da Rocha, M. A. Unveiling the Nuances of Adult Female Acne: A Comprehensive Exploration of Epidemiology, Treatment Modalities, Dermocosmetics, and the Menopausal Influence / M. A. Dias da Rocha, M. Saint Aroman, V. Mengeaud [et al.]. – DOI 10.2147/IJWH.S431523 // *Int. J. Womens Health*. – 2024 Apr 18. – Vol. 16. – P. 663–678.

122. DiGiovanna, J. J. Debilitating hip degeneration in trichothiodystrophy: Association with ERCC2/XPD mutations, osteosclerosis, osteopenia, coxa valga, contractures, and osteonecrosis / J. J. DiGiovanna, G. Randall, A. Edelman [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.a.62962 // *Am. J. Med. Genet. A*. – 2022 Dec. – Vol. 12 (188). – P. 3448–3462.

123. Dion, S. P. Functionally impaired isoforms regulate TMPRSS6 proteolytic activity / S. P. Dion, A. Désilets, G. Lemieux, R. Leduc. – DOI 10.1371/journal.pone.0273825 // *PLoS One*. – 2022 Aug 31. – Vol. 8 (17). – P. e0273825.

124. Dong, C. Cytokine Regulation and Function in T Cells / C. Dong. – DOI 10.1146/annurev-immunol-061020-053702 // *Annu. Rev. Immunol.* – 2021 Apr 26. – Vol. 39. – P. 51–76.

125. Doolan, B. J. WNT10A, dermatology and dentistry / B. J. Doolan, A. Onoufriadis, P. Kantaputra, J. A. McGrath. – DOI 10.1111/bjd.20601 // *Br. J. Dermatol.* – 2021 Dec. – Vol. 6 (185). – P. 1105–1111.

126. Dopytalska, K. The role of leptin in selected skin diseases / K. Dopytalska, A. Baranowska-Bik, M. Roszkiewicz [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-020-01391-8 // *Lipids Health Dis.* – 2020 Oct 2. – Vol. 1 (19). – P. 215.

127. Dréno, B. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne / B. Dréno, M. A. Dagnelie, A. Khammari, S. Corvec. – DOI 10.1007/s40257-020-00531-1 // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2020 Sep. – Vol. 21 (suppl. 1). – P. 18–24.

128. Dreno, B. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management / B. Dreno, H. P. Gollnick, S. Kang [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.13190 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015 Jun. – Vol. 29, suppl. 4. – P. 3–11.

129. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview / B. Dréno. – DOI 10.1111/jdv.14374 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2017 Sep. – Vol. 31, suppl. 5. – P. 8–12.

130. Duan, T. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity / T. Duan, Y. Du, C. Xing [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.812774 // *Front Immunol.* – 2022 Mar 3. – Vol. 13. – P. 812774.

131. Dull, K. miR-146a modulates TLR1/2 and 4 induced inflammation and links it with

- proliferation and lipid production via the indirect regulation of GNG7 in human SZ95 sebocytes / K. Dull, F. Fazekas, D. Deák [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-00907-1 // *Sci. Rep.* – 2021 Nov 2. – Vol. 1 (11). – P. 21510.
132. Ebrahimi, A. Association between CYP19A<G rs700518 Polymorphism with Acne Vulgaris and its Severity: Influence on Sex Hormones Level / A. Ebrahimi, Z. Rahimi, Z. Ghadami [et al.]. – DOI 10.22088/IJMCM.BUMS.8.2.162 // *Int. J. Mol. Cell. Med.* – 2019 Spring. – Vol. 2 (8). – P. 162–168.
133. Ehm, M. G. Phenome-wide association study using research participants' self-reported data provides insight into the Th-17 and IL-17 pathway / M. G. Ehm, J. L. Aponte, M. N. Chiano [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0186405 // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 11 (12). – P. e0186405.
134. Elango, J. The Molecular Interaction of Collagen with Cell Receptors for Biological Function / J. Elango, C. Hou, B. Bao [et al.]. – DOI 10.3390/polym14050876 // *Polymers (Basel).* – 2022 Feb 23. – Vol. 5 (14). – P. 876.
135. ElAttar, Y. Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars / Y. ElAttar, B. Mourad, H. A. Alngomy [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.14852 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2022 Oct. – Vol. 10 (21). – P. 4864–4870.
136. Eliasse, Y. IL-17+ Mast Cell/T Helper Cell Axis in the Early Stages of Acne / Y. Eliasse, E. Leveque, L. Garidou [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.740540 // *Front Immunol.* – 2021 Sep 28. – Vol. 12. – P. 740540.
137. Elsaie, M. L. The Immunogenetics of Acne / M. L. Elsaie, D. G. Aly. – DOI 10.1007/978-3-030-92616-8\_6 // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – Vol. 1367. – P. 137–154.
138. Erdei, L. TNIP1 Regulates Cutibacterium acnes-Induced Innate Immune Functions in Epidermal Keratinocytes / L. Erdei, B. S. Bolla, R. Bozó [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02155 // *Front Immunol.* – 2018 Sep 24. – Vol. 9. – P. 2155.
139. Fallah, H. Isotretinoin for acne vulgaris - an update on adverse effects and laboratory monitoring / H. Fallah, M. Rademaker. – DOI 10.1080/09546634.2021.1967269 // *J. Dermatolog. Treat.* – 2022 Aug. – Vol. 5 (33). – P. 2414–2424.
140. Farag, A. G. A. Role of 11 $\beta$  HSD 1, rs12086634, and rs846910 single-nucleotide polymorphisms in metabolic-related skin diseases: a clinical, biochemical, and genetic study / A. G. A. Farag, E. A. Badr, A. M. A. Eltorgoman [et al.]. – DOI 10.2147/CCID.S193156 // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2019 Jan 23. – Vol. 12. – P. 91–102.
141. Farag, A. G. A. Tissue expression of IL-17A and FOXP3 in acne vulgaris patients / A. G. A.

- Farag, A. H. Maraee, D. Rifaat Al-Sharaky [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.13485 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2021. – Vol. 1 (20). – P. 330–337.
142. Feng, J. Whole-Genome Structural Variations Study in a Severe Acne Family / J. Feng, M. Xu, J. Qi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2025.01.023. – PMID: 39952348 // *J. Invest. Dermatol.* – 2025 Feb 12. – P. S0022–202X(25)00103–4.
143. Feng, Y. Macrophages in acne vulgaris: mediating phagocytosis, inflammation, scar formation, and therapeutic implications / Y. Feng, J. Li, X. Mo, Q. Ju. – DOI 10.3389/fimmu.2024.1355455 // *Front Immunol.* – 2024 Mar 14. – Vol. 15. – P. 1355455.
144. Fernandez, J. Retrospective case series of isotretinoin outcomes for acne in 393 female patients at Baylor College of Medicine during 2012–2016 / J. Fernandez, B. Lee, J. M. Patel [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2019.06.1293 // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020 May. – Vol. 5 (82). – P. 1218–1219.
145. Ferrannini, E. Mannose is an insulin-regulated metabolite reflecting whole-body insulin sensitivity in man / E. Ferrannini, M. Bokarewa, P. Brembeck [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2019.153974 // *Metabolism.* – 2020 Jan. – Vol. 102. – P. 153974.
146. Firlej, E. The Role of Skin Immune System in Acne / E. Firlej, W. Kowalska, K. Szymaszek [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11061579 // *J. Clin. Med.* – 2022 Mar 13. – Vol. 6 (11). – P. 1579.
147. Fletcher, J. M. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa / J. M. Fletcher, B. Moran, A. Petrasca, C. M. Smith. – DOI 10.1111/cei.13449 // *Clin. Exp. Immunol.* – 2020 Aug. – Vol. 2 (201). – P. 121–134.
148. Fontao, F. Microcomedones in non-lesional acne prone skin New orientations on comedogenesis and its prevention / F. Fontao, M. von Engelbrechten, C. Seilaz [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.15926 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2020 Feb. – Vol. 2 (34). – P. 357–364.
149. Fore, F. TLR10 and Its Unique Anti-Inflammatory Properties and Potential Use as a Target in Therapeutics / F. Fore, C. Indriputri, J. Mamutse, J. Nugraha. – DOI 10.4110/in.2020.20.e21 // *Immune Netw.* – 2020 Apr 23. – Vol. 3 (20). – P. e21.
150. Francisco, S. Induction of TLR4/TLR2 Interaction and Heterodimer Formation by Low Endotoxic Atypical LPS / S. Francisco, J. M. Billod, J. Merino [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.748303 // *Front Immunol.* – 2022 Jan 24. – Vol. 12. – P. 748303.
151. Garba, M. The Association between Adiponectin Single Nucleotide Polymorphisms and Side Effects of Isotretinoin in Acne Patients / M. Garba, O. F. Khabour, K. H. Alzoubi [et al.]. – DOI 10.1155/2020/3176521 // *Dermatol. Res. Pract.* – 2020 Apr 29. – Vol. 2020. – P. 3176521.
152. Gazi, U. Influence of the mannose receptor in host immune responses / U. Gazi, L. Martinez-

- Pomares. – DOI 10.1016/j.imbio.2008.11.004 // *Immunobiology*. – 2009. – Vol. 7 (214). – P. 554–561.
153. Ghanei, M. A novel mutation in the cathepsin C (CTSC) gene in Iranian family with Papillon-Lefevre syndrome / M. Ghanei, M. R. Abbaszadegan, M. M. Forghanifard [et al.]. – DOI 10.1002/cre2.387 // *Clin. Exp. Dent. Res.* – 2021 Aug. – Vol. 4 (7). – P. 568–573.
154. Ghosh, S. GGCX variants leading to biallelic deficiency to  $\gamma$ -carboxylate GRP cause skin laxity in VKCFD1 patients / S. Ghosh, K. Kraus, A. Biswas [et al.]. – DOI 10.1002/humu.24300 // *Hum. Mutat.* – 2022 Jan. – Vol. 1 (43). – P. 42–55.
155. Gokuladhas, S. Unravelling the Shared Genetic Mechanisms Underlying 18 Autoimmune Diseases Using a Systems Approach / S. Gokuladhas, W. Schierding, E. Golovina [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.693142 // *Front Immunol.* – 2021 Aug 13. – Vol. 12. – P. 693142.
156. Gratton, R. Unraveling the Role of Sex Hormones on Keratinocyte Functions in Human Inflammatory Skin Diseases / R. Gratton, C. Del Vecchio, L. Zupin, S. Crovella. – DOI 10.3390/ijms23063132 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022 Mar 15. – Vol. 6 (23). – P. 3132.
157. Griffith, O. L. Open Regulatory Annotation Consortium. ORegAnno: an open-access community-driven resource for regulatory annotation / O. L. Griffith, S. B. Montgomery, B. Bernier [et al.]. – DOI 10.1093/nar/gkm967 // *Nucleic. Acids Res.* 2008 Jan. – Vol. 36 (Database issue). – P. D107–D113.
158. Gu, X. Immune Cells as Critical Regulators of Steroidogenesis in the Testis and Beyond / X. Gu, S. Y. Li, S. Matsuyama, T. DeFalco. – DOI 10.3389/fendo.2022.894437 // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022 Apr 28. – Vol. 13. – P. 894437.
159. Guillen-Climent, S. Pseudoxanthoma elasticum-like syndrome with coagulation deficiency associated with carotid artery hypoplasia and a novel gamma-glutamyl carboxylase gene mutation / S. Guillen-Climent, A. García-Vázquez, E. Silva [et al.]. – DOI 10.1111/ijd.15147 // *Int. J. Dermatol.* – 2021 Jan. – Vol. 1 (60). – P. e13–e15.
160. Gumedde, D. B. Targeting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and its interplay with TGF- $\beta$  and Notch signaling pathways for the treatment of chronic wounds / D. B. Gumedde, H. Abrahamse, N. N. Hourel. – DOI 10.1186/s12964-024-01623-9 // *Cell. Commun. Signal.* – 2024 Apr 26. – Vol. 1 (22). – P. 244.
161. Guo, M. H. No association between Y chromosomal haplogroups and severe acne in the Han Chinese population / M. H. Guo, W. J. Wu, L. Fan [et al.]. – DOI 10.1038/jhg.2014.53 // *J. Hum. Genet.* – 2014 Aug. – Vol. 8 (59). – P. 475–476.
162. Gupta, N. Hypertrophic post-acne scarring is associated with a single nucleotide polymorphism (rs243865) in the matrix metalloproteinase-2 gene / N. Gupta, A. Bishnoi, D. Mathew [et al.]. – DOI

- 10.1111/ddg.14338 // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2020 Dec. – Vol. 12 (18). – P. 1426–1435.
163. Hamann, T. Distinct Intraspecies Variation of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* in Acne Vulgaris and Healthy Skin / T. Hamann, H. Brüggemann, C. Feidenhansl [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms13020299. – PMID: 40005665; – PMCID: PMC11858094 // *Microorganisms.* – 2025 Jan 29. – Vol. 2 (13). – P. 299.
164. Hammam, M. A. Matrix metalloproteinase-9 in the blood of acne patients: The possible use of matrix metalloproteinase-9 as a biomarker of acne severity / M. A. Hammam, G. A. Nesreen, S. N. H. Mahmoud // *Menoufia Med. J.* – 2020. – Vol. 33. – P. 1055–1058.
165. Han, R. The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against *Propionibacterium acnes* and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris / R. Han, H. M. Blencke, H. Cheng, C. Li. – DOI 10.1016/j.peptides.2017.11.001 // *Peptides* – 2018 Jan. – Vol. 99. – P. 36–43.
166. Harrison, C. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters / C. Harrison, M. Fortin, M. van den Akker [et al.]. – DOI 10.1177/2633556521993993 // *J. Multimorb. Comorb.* – 2021 Mar 2. – Vol. 11. – P. 2633556521993993.
167. He, L. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne / L. He, W. J. Wu, J. K. Yang [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms3870 // *Nat. Commun.* 2014. – Vol. 5. – P. 2870.
168. Heeney, C. Problems and promises: How to tell the story of a Genome Wide Association Study? / C. Heeney. – DOI 10.1016/j.shpsa.2021.06.003. – PMID: 34284196 // *Stud. Hist Philos. Sci.* – 2021 Oct. – Vol. 89. – P. 1–10.
169. Heng, A. H. S. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris / A. H. S. Heng, F. T. Chew. – DOI 10.1038/s41598-020-62715-3 // *Sci. Rep.* – 2020 Apr 1. – Vol. 1 (10). – P. 5754.
170. Heng, A. H. S. Epidemiological Risk Factors Associated with Acne Vulgaris Presentation, Severity, and Scarring in a Singapore Chinese Population: A Cross-Sectional Study / A. H. S. Heng, Y. H. Say, Y. Y. Sio [et al.]. – DOI 10.1159/000516232 // *Dermatology.* – 2022. – Vol. 2 (238). – P. 226–235.
171. Heng, A. H. S. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis / A. H. S. Heng, Y. H. Say, Y. Y. Sio [et al.]. – DOI 10.1186/s12920-021-00953-8 // *BMC Med. Genomics.* – 2021 Apr 13. – Vol. 1 (14). – P. 103.
172. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer / T. Hirano. – DOI 10.1093/intimm/dxaa078 // *Int. Immunol.* – 2021 Mar 1. – Vol. 3 (33). – P. 127–148.
173. Holland, D. B. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar / D. B. Holland, A. H. Jeremy, S. G. Roberts [et al.]. – DOI

- 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x // Br. J. Dermatol. – 2004 Jan. – Vol. 1 (150). – P. 72–81.
174. Hoover, E. Physiology, Sebaceous Glands. 2022 Oct 10. / E. Hoover, S. Aslam, K. Krishnamurthy // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024 Jan.
175. Hossini, A. M. Free Fatty Acids Induce Lipid Accumulation, Autophagy, and Apoptosis in Human Sebocytes / A. M. Hossini, X. Hou, T. Exner [et al.]. – DOI 10.1159/000527471 // Skin. Pharmacol. Physiol. – 2023. – Vol. 1 (36). – P. 1–15.
176. URL: <http://provean.jcvi.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
177. URL: <http://biogps.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
178. URL: <http://databases.lovd.nl/shared/genes/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
179. URL: <http://exac.broadinstitute.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
180. URL: <http://genemania.org;v3.5.2> от 26.02.2020 (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
181. URL: <http://genetics.bwh.harvard.edu/rph2> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
182. URL: <http://gnomad-sg.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
183. URL: [http://grch37.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://grch37.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index) (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
184. URL: <http://sift.jcvi.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
185. URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
186. URL: <http://www.internationalgenome.org> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
187. URL: <http://www.mutationtaster.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
188. URL: <http://www.romg.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
189. URL: <http://www.umd.be/HSF/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
190. URL: <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?db=hg38&g=gnomadVariants> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
191. URL: <https://acmggen.org/wp-content/uploads/2017/04/Standards-and-guidelines-for-the-interpretation-of-sequence-variants-ACMG-2015.pdf> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
192. URL: [https://fruitfly.org/seq\\_tools/splice.html](https://fruitfly.org/seq_tools/splice.html) (дата обращения: 20.05.2025). – Текст :

электронный.

193. URL: <https://geneontology.org/>, Version 16.11.2021 (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
194. URL: <https://geno2mp.gs.washington.edu/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
195. URL: <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
196. URL: <https://string-db.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
197. URL: <https://www.genecards.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
198. URL: [https://www.medschool.umaryland.edu/genetic\\_variant\\_interpretation\\_tool1.html/](https://www.medschool.umaryland.edu/genetic_variant_interpretation_tool1.html/) (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
199. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
200. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
201. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/get\\_html.cgi?whichHtml=overview](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/get_html.cgi?whichHtml=overview) (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
202. URL: <https://www.omim.org/> (дата обращения: 20.05.2025). – Текст : электронный.
203. Hu, X. Longer TA repeat but not V89L polymorphisms in the SRD5A2 gene may confer acne risk in the Chinese population / X. Hu, W. Ding, X. Jin [et al.]. – DOI 10.5114/ada.2018.73162 // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2018 Feb. – Vol. 1 (35). – P. 33–38.
204. Huang, L. Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris / L. Huang, S. Yang, X. Yu [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2024.1275269 // *Front Immunol.* – 2024 Jan 31. – Vol. 15. – P. 1275269.
205. Huang, Y. The combination of RL-QN15 and OH-CATH30 promotes the repair of acne via the TLR2/NF- $\kappa$ B pathway / Y. Huang, C. Liu, Z. Fu [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejphar.2024.177233. – PMID: 39740735 // *Eur. J. Pharmacol.* – 2025 Feb 15. – Vol. 989. – P. 177233.
206. Humphries, M. P. QuPath: The global impact of an open source digital pathology system / M. P. Humphries, P. Maxwell, M. Salto-Tellez. – DOI 10.1016/j.csbj.2021.01.022 // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2021 Jan 21. – Vol. 19. – P. 852–859.
207. Hussain S., Iqbal T., Sadiq I. [et al.] Polymorphism in the IL-8 gene promoter and the risk of Acne Vulgaris in a Pakistani population / S. Hussain, T. Iqbal, I. Sadiq [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma*

Immunol. – 2015. – Vol. 4 (14). – P. 443–449.

208. Ibrahim, A. A. IL 1A (-889) gene polymorphism is associated with the effect of diet as a risk factor in Acne Vulgaris / A. A. Ibrahim, R. M. Salem, O. S. El-Shimi [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.12516 // J. Cosmet. Dermatol. – 2019. – Vol. 1 (18). – P. 333–336.

209. Ishida, C. Molecular Genetics Testing. 2024 Mar 16 / C. Ishida, M. Zubair, V. Gupta // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024 Jan.

210. Ishikawa, A. Linoleic acid and squalene are oxidized by discrete oxidation mechanisms in human sebum / A. Ishikawa, J. Ito, N. Shimizu [et al.]. – DOI 10.1111/nyas.14615 // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2021 Sep. – Vol. 1 (1500). – P. 112–121.

211. Janela B. A Subset of Type I Conventional Dendritic Cells Controls Cutaneous Bacterial Infections through VEGF $\alpha$ -Mediated Recruitment of Neutrophils / B. Janela, A. A. Patel, M. C. Lau [et al.]. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.001 // Immunity. – 2019 Apr 16. – Vol. 4 (50). – P. 1069–1083.e8.

212. Jiang, Y. Altered Gene Expression in Acne Vulgaris Patients Treated by Oral Isotretinoin: A Preliminary Study / Y. Jiang, H. Chen, L. Han [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S250969 // Pharmgenomics Pers Med. – 2020 Sep 15. – Vol. 13. – P. 385–395.

213. Jiang, Y. Transcriptome comparison of isotretinoin-effective and isotretinoin-ineffective severe acne vulgaris patients / Y. Jiang, J. Zhang, H. Guo [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.13898 // J. Cosmet. Dermatol. – 2021 Aug. – Vol. 8 (20). – P. 2619–2626.

214. Jin, R. The Trinity of Skin: Skin Homeostasis as a Neuro-Endocrine-Immune Organ / R. Jin, L. Luo, J. Zheng // Life (Basel). – 2022 May 12. – Vol. 5 (12). – P. 725. – DOI 10.3390/life12050725.

215. Jin, Z. A review of skin immune processes in acne / Z. Jin, Y. Song, L. He. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1324930 // Front Immunol. – 2023 Dec 15. – Vol. 14. – P. 1324930.

216. Kabashima, K. The immunological anatomy of the skin / K. Kabashima, T. Honda, F. Ginhoux, G. Egawa. – DOI 10.1038/s41577-018-0084-5 // Nat. Rev. Immunol. – 2019 Jan. – Vol. 1 (19). – P. 19–30.

217. Karciauskiene, J. The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study / J. Karciauskiene, S. Valiukeviciene, H. Gollnick, A. Stang. – DOI 10.1111/jdv.12160 // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. – Vol. 6 (28). – P. 733–740.

218. Khabour, O. F. Association between leptin gene rs7799039 polymorphism and lipid profile changes induced by isotretinoin treatment in acne patients / O. F. Khabour, K. H. Alzoubi, A. S. Firoz, R. M. Al-Awad. – DOI 10.2147/TCRM.S165712 // Ther. Clin. Risk Manag. – 2018 May 23. – Vol.

14. – P. 949–954.

219. Khan, A. S. Psychological Impact of Acne Vulgaris Among Young Females in the Eastern Province, Saudi Arabia / A. S. Khan, A. F. Almulhim, M. H. Alqattan [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.29378 // *Cureus*. – 2022 Sep 20. – Vol. 9 (14). – P. e29378.

220. Kim, D. H. Risks of Comorbidities in Patients With Palmoplantar Pustulosis vs Patients With Psoriasis Vulgaris or Pompholyx in Korea / D. H. Kim, J. Y. Lee, S. I. Cho, S. J. Jo. – DOI 10.1001/jamadermatol.2022.1081 // *JAMA Dermatol*. – 2022 Jun 1. – Vol. 6 (158). – P. 650–660.

221. Kim, H. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes / H. Kim, S. Y. Moon, M. Y. Sohn, W. J. Lee. – DOI 10.5021/ad.2017.29.1.20 // *Ann. Dermatol*. – 2017. – Vol. 1 (29). – P. 20–25.

222. Kim, H. J. Exploring Acne Treatments: From Pathophysiological Mechanisms to Emerging Therapies / H. J. Kim, Y. H. Kim. – DOI 10.3390/ijms25105302 // *Int. J. Mol. Sci*. – 2024 May 13. – Vol. 10 (25). – P. 5302.

223. Kim, J. M. Epidermal growth factor attenuated the expression of inflammatory cytokines in human epidermal keratinocyte exposed to *Propionibacterium acnes* / J. M. Kim, J. E. Choo, H. J. Lee [et al.]. – DOI 10.5021/ad.2018.30.1.54 // *Ann. Dermatol*. – 2018. – Vol. 1 (30). – P. 54.

224. Kim, M. H. Integrated targeted serum metabolomic profile and its association with gender, age, disease severity, and pattern identification in acne / M. H. Kim, I. J. Ha, E. Kim, K. Kim. – DOI 10.1371/journal.pone.0228074 // *PLoS One*. – 2020 Jan 17. – Vol. 1 (15). – P. e0228074.

225. Kim, Y. Irisin promotes hair growth and hair cycle transition by activating the GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway / Y. Kim, J. M. Lee, Y. N. Jang [et al.]. – DOI 10.1111/exd.15155 // *Exp. Dermatol*. – 2024 Aug. – Vol. 8 (33). – P. e15155.

226. Kistowska, M. IL-1 $\beta$  drives inflammatory responses to *propionibacterium acnes* in vitro and in vivo / M. Kistowska, S. Gehrke, D. Jankovic [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2013.438 // *J. Invest Dermatol*. – 2014 Mar. – Vol. 3 (134). – P. 677–685.

227. Kistowska, M. *Propionibacterium acnes* Promotes Th-17 and Th-17/Th-1 Responses in Acne Patients / M. Kistowska, B. Meier-Schiesser, T. Proust [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2014.290 // *J. Investig. Dermatol*. 2015. – Vol. 135. – P. 110–118.

228. Klapproth, H. Macrophage Biology in Human Granulomatous Skin Inflammation / H. Klapproth, M. Huerta Arana, M. Fabri. – DOI 10.3390/ijms24054624 // *Int. J. Mol. Sci*. – 2023 Feb 27. – Vol. 5 (24). – P. 4624.

229. Köberlin, M. S. A Conserved Circular Network of Coregulated Lipids Modulates Innate

- Immune Responses / M. S. Köberlin, B. Snijder, L. X. Heinz [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2015.05.051 // Cell. – 2015 Jul 2. – Vol. 1 (162). – P. 170–183.
230. Kossinova, O. A. Reorganization of the Landscape of Translated mRNAs in NSUN2-Deficient Cells and Specific Features of NSUN2 Target mRNAs / O. A. Kossinova, A. V. Gopanenko, E. S. Babaylova [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23179740 // Int. J. Mol. Sci. – 2022 Aug 28. – Vol. 17 (23). – P. 9740.
231. Kosumi, H. Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Stabilizes Hemidesmosomes in Keratinocytes / H. Kosumi, M. Watanabe, S. Shinkuma [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2021.10.018 // J. Invest Dermatol. – 2022 Jun. – Vol. 6 (142). – P. 1576–1586.e2.
232. Kovács, D. Linoleic Acid Induced Changes in SZ95 Sebocytes-Comparison with Palmitic Acid and Arachidonic Acid / D. Kovács, E. Camera, S. Póliska [et al.]. – DOI 10.3390/nu15153315 // Nutrients. – 2023 Jul 26. – Vol. 15 (15). – P. 3315.
233. Kovács, D. Isotretinoin is indirectly effective in sebocytes / D. Kovács, K. Hegyi, A. Szegedi [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.18562 // Br. J. Dermatol. 2020. – Vol. 182. – P. 1052–1054.
234. Kruglikov, I. L. Caveolin-1 as a possible target in the treatment for acne / I. L. Kruglikov, P. E. Scherer. – DOI 10.1111/exd.14063 // Exp. Dermatol. – 2020 Feb. – Vol. 2 (29). – P. 177–183.
235. Kubba, R. Insulin Resistance Associated Acne / R. Kubba // Suh, D. H. Acne: Current Concepts and Management / D. H. Suh, editor. – Cham, Switzerland : Springer International Publishing, 2021. – P. 95–110.
236. Kumar, P. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm / P. Kumar, S. Henikoff, P. C. Ng. – DOI 10.1038/nprot.2009.86 // Nat. Protoc. – 2009. – Vol. 4 (7). – P. 1073–1081.
237. Kumar, V. Toll-Like Receptors in Adaptive Immunity / V. Kumar. – DOI 10.1007/164\_2021\_543 // Handb. Exp. Pharmacol. – 2022. – Vol. 276. – P. 95–131.
238. Kumtorrut, C. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts / C. Kumtorrut, T. Yamauchi, S. Koike [et al.]. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2019.01.007 // J. Dermatol. Sci. – 2019 Mar. – Vol. 3 (93). – P. 150–158.
239. Kurokawa, I. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis / I. Kurokawa, A. M. Layton, R. Ogawa. – DOI 10.1007/s13555-021-00552-6 // Dermatol. Ther. (Heidelb). – 2021 Aug. – Vol. 4 (11). – P. 1129–1139.
240. Kurokawa, I. Recent advances in understanding and managing acne / I. Kurokawa, K. Nakase. – DOI 10.12688/f1000research.25588.1 // F1000Res. – 2020 Jul 29. – Vol. 9. – P. F1000 Faculty Rev–

792.

241. Kusiak, A. Bifurcation of signalling in human innate immune pathways to NF- $\kappa$ B and IRF family activation / A. Kusiak, G. Brady. – DOI 10.1016/j.bcp.2022.115246 // *Biochem. Pharmacol.* – 2022 Nov. – Vol. 205. – P. 115246.
242. Lam, C. Contraceptive use in acne / C. Lam, A. L. Zaenglein. – DOI 10.1016/j.clindermatol.2014.05.002 // *Clin. Dermatol.* – 2014. – Vol. 4 (32). – P. 502–515.
243. Larochette, V. IL-26, a Cytokine With Roles in Extracellular DNA-Induced Inflammation and Microbial Defense / V. Larochette, C. Miot, C. Poli [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00204 // *Front Immunol.* 2019 Feb 12. – Vol. 10. – P. 204.
244. Layton, A. M. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris / A. M. Layton, C. Morris, W. J. Cunliffe, E. Ingham. – DOI 10.1111/j.1600-0625.1998.tb00323.x // *Exp. Dermatol.* – 1998 Aug. – Vol. 4 (7). – P. 191–197.
245. Lee, S. Comparison of methylation epigenatures in KMT2B- and KMT2D-related human disorders / S. Lee, E. Ochoa, K. Barwick [et al.]. – DOI 10.2217/epi-2021-0521 // *Epigenomics.* – 2022 May. – Vol. 9 (14). – P. 537–547.
246. Lee, S. E. Expression of Protease-Activated Receptor-2 in SZ95 Sebocytes and its Role in Sebaceous Lipogenesis, Inflammation, and Innate Immunity / S. E. Lee, J. M. Kim, S. K. Jeong [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2015.151 // *J. Invest Dermatol.* – 2015 Sep. – Vol. 9 (135). – P. 2219–2227. [Erratum in: *J. Invest Dermatol.* – 2015 Sep. – Vol. 9 (135). – P. 2338. – DOI 10.1038/jid.2015.219.]
247. Leung, A. K. Dermatology: how to manage acne vulgaris / A. K. Leung, B. Barankin, J. M. Lam [et al.]. – DOI 10.7573/dic.2021-8-6 // *Drugs Context.* – 2021 Oct 11. – Vol. 10. – P. 2021–8–6.
248. Li, L. The tumour necrosis factor- $\alpha$  308G>A genetic polymorphism may contribute to the pathogenesis of acne: a meta-analysis / L. Li, Y. Wu, L. Li [et al.]. – DOI 10.1111/ced.12660 // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2015 Aug. – Vol. 6 (40). – P. 682–687.
249. Li, N. Pseudooleus caused by primary visceral myopathy in a Han Chinese patient with a rare MYH11 mutation: A case report / N. Li, Y. M. Song, X. D. Zhang [et al.]. – DOI 10.12998/wjcc.v10.i34.12623 // *World J. Clin. Cases.* – 2022 Dec 6. – Vol. 10 (34). – P. 12623–12630.
250. Li, X. A review of the role of sebum in the mechanism of acne pathogenesis / X. Li, C. He, Z. Chen [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.12345 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2017 Jun. – Vol. 2 (16). – P. 168–173.
251. Li, X. Effect of IL-1 $\beta$  and NLRP3 on the inflammatory response of acne vulgaris / X. Li, X. Lin, Z. Shen [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2019. – Vol. 44. – P. 413–418.

252. Lichtenberger, R. Genetic architecture of acne vulgaris / R. Lichtenberger, M. A. Simpson, C. Smith [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.14385 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2017 Dec. – Vol. 12 (31). – P. 1978–1990.
253. Liu, W. Unraveling the causal associations between systemic cytokines and six inflammatory skin diseases / W. Liu, X. Zhang, X. Chen. – DOI 10.1016/j.cyto.2024.156810. – PMID: 39631262 // *Cytokine.* – 2025 Jan. – Vol. 185. – P. 156810.
254. Liu, Y. Comparative Characterization of Human Meibomian Glands, Free Sebaceous Glands, and Hair-Associated Sebaceous Glands Based on Biomarkers, Analysis of Secretion Composition, and Gland Morphology / Y. Liu, I. A. Butovich, F. Garreis [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25063109 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024 Mar 7. – Vol. 6 (25). – P. 3109.
255. Liu, Y. Sebaceous gland organoid engineering / Y. Liu, H. Gao, H. Chen [et al.]. – DOI 10.1093/burnst/tkac003 // *Burns Trauma.* – 2024 May 1. – Vol. 12. – P. tkac003.
256. Lopez, D. V. Role of IL-22 in homeostasis and diseases of the skin / D. V. Lopez, M. Kongsbak-Wismann. – DOI 10.1111/apm.13221 // *APMIS.* – 2022 Jun. – Vol. 6 (130). – P. 314–322.
257. Lu, C. CD13/Aminopeptidase N Is a Potential Therapeutic Target for Inflammatory Disorders / C. Lu, M. A. Amin, D. A. Fox. – DOI 10.4049/jimmunol.1900868 // *J. Immunol.* – 2020 Jan 1. – Vol. 1 (204). – P. 3–11.
258. Luo, L. Signalling, sorting and scaffolding adaptors for Toll-like receptors / L. Luo, R. M. Lucas, L. Liu, J. L. Stow. – DOI 10.1242/jcs.239194 // *J. Cell. Sci.* – 2019 Dec 30. – Vol. 5 (133). – P. jcs239194.
259. Luu-The, V. Assessment of steroidogenesis and steroidogenic enzyme functions / V. Luu-The. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.05.017. – PMID: 23770321 // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2013 Sep. – Vol. 137. – P. 176–182.
260. Maarifi, G. Langerin (CD207) represents a novel interferon-stimulated gene in Langerhans cells / G. Maarifi, M. A. Czubala, J. Lagisquet [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-019-0302-5 // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020 May. – Vol. 5 (17). – P. 547–549.
261. Maddur, M. S. Th-17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies / M. S. Maddur, P. Miossec, S. V. Kaveri, J. Bayry. – DOI 10.1016/j.ajpath.2012.03.044 // *Am. J. Pathol.* – 2012 Jul. – Vol. 1 (181). – P. 8–18.
262. Makrantonaki, E. Testosterone metabolism to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes / E. Makrantonaki, C. C. Zouboulis. – DOI 10.1111/j.1365-2133.2006.07671.x // *Br.*

J. Dermatol. – 2007 Mar. – Vol. 3 (156). – P. 428–432.

263. Malikova, N. The CYP17A1 rs743572 gene polymorphism and risk of development and clinical features of Acne Vulgaris in the Uzbek population / N. Malikova, K. Karimov, K. Boboev, S. Arifov. – DOI 10.21103/Article9(2)\_OA8 // Int. J. Biomed. – 2019. – Vol. 2 (9). – P. 125–127.

264. Mattii, M. Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells / M. Mattii, M. Lovászi, N. Garzorz [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.15879 // Br. J. Dermatol. – 2018 Mar. – Vol. 3 (178). – P. 722–730.

265. Melnik, B. C. Acne Transcriptomics: Fundamentals of Acne Pathogenesis and Isotretinoin Treatment / B. C. Melnik. – DOI 10.3390/cells12222600 // Cells. – 2023 Nov 10. – Vol. 12 (22). – P. 2600.

266. Mias, C. Recent advances in understanding inflammatory acne: Deciphering the relationship between Cutibacterium acnes and Th-17 inflammatory pathway / C. Mias, V. Mengeaud, S. Bessou-Touya H., Duplan. – DOI 10.1111/jdv.18794 // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2023 Mar. – Vol. 37, suppl. 2. – P. 3–11.

267. Mina-Vargas, A. Heritability and GWAS Analyses of Acne in Australian Adolescent Twins / A. Mina-Vargas, L. Colodro-Conde, K. Grasby [et al.]. – DOI 10.1017/thg.2017.58 // Twin Res. Hum. Genet. – 2017 Dec. – Vol. 6 (20). – P. 541–549.

268. Miskinyte, S. Clinical characteristics and genetic analysis of 14 patients affected with acne (A) fulminans and hidradenitis suppurativa (SH): ASH syndrome, a new phenotypic entity / S. Miskinyte, S. Duchatelet, M. Delage [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2024.07.1533. – PMID: 39401609 // J. Am. Acad. Dermatol. – 2025 Feb. – Vol. 2 (92). – P. 332–334.

269. Mitchell, B. L. Genome-wide association meta-analysis identifies 29 new acne susceptibility loci / B. L. Mitchell, J. R. Saklatvala, N. Dand [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-022-28252-5 // Nat. Commun. – 2022 Feb 7. – Vol. 1 (13). – P. 702.

270. Mochtar, M. The Difference in Interleukin-19 Serum on Degrees of Acne Vulgaris Severity / M. Mochtar, A. Murasmita, M. E. Irawanto [et al.]. – DOI 10.1155/2018/4141579 // Int. J. Inflam. – 2018 Apr 1. – Vol. 2018. – P. 4141579.

271. Mohamed, A. A. Isotretinoin Induced Hyperlipidemia and Impact of Leptin Gene rs 7799039 Polymorphism in Safety of Acne Patients / A. A. Mohamed, A. Hassnine, A. Elsayed [et al.]. – DOI 10.2147/PGPM.S341723 // Pharmgenomics Pers. Med. – 2021 Dec 24. – Vol. 14. – P. 1679–1687.

272. Mohamed, M. Evaluation of serum levels of interleukins 1-beta, 10 and 12 in patients with acne vulgaris / M. Mohamed, H. A. A. Shehata, N. F. Fahmy, R. Saleh. – DOI 10.1111/jocd.15399 // J.

Cosmet. Dermatol. – 2022 Dec. – Vol. 12 (21). – P. 7100–7106.

273. Mohammed, S. M. A. MMP-1 (519 A/G) and TIMP-1 (372 T/C) genes polymorphism in an Egyptian sample of Acne vulgaris patients / S. M. A. Mohammed, H. H. Sabry, S. G. Ameen, R. M. Salem. – DOI 10.1111/jocd.14316 // J. Cosmet. Dermatol. – 2022 Apr. – Vol. 4 (21). – P. 1705–1711.

274. Moon, J. Atrophic acne scar: a process from altered metabolism of elastic fibres and collagen fibres based on transforming growth factor- $\beta$ 1 signalling / J. Moon, J. Y. Yoon, J. H. Yang [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.17851 // Br. J. Dermatol. – 2019 Dec. – Vol. 6 (181). – P. 1226–1237.

275. Mukherjee, S. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review / S. Mukherjee, S. Huda, S. P. Sinha Babu. – DOI 10.1111/sji.12771 // Scand. J. Immunol. – 2019 Jul. – Vol. 1 (90). – P. e12771.

276. Mukherjee, S. TLR2 and TLR4 mediated host immune responses in major infectious diseases: a review / S. Mukherjee, S. Karmakar, S. P. Babu. – DOI 10.1016/j.bjid.2015.10.011 // Braz. J. Infect. Dis. – 2016 Mar-Apr. – Vol. 2 (20). – P. 193–204.

277. Naamneh Elzenaty, R. Basics of androgen synthesis and action / R. Naamneh Elzenaty, T. du Toit, C. E. Flück. – DOI 10.1016/j.beem.2022.101665 // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2022 Jul. – Vol. 4 (36). – P. 101665.

278. Nakatsuji, T. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression / T. Nakatsuji, M. C. Kao, L. Zhang [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2010 Apr. – Vol. 4 (130). – P. 985–994.

279. Navarini, A. A. [et al.] Acne Genetic Study Group; Willis, C. [et al.] Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris / A. A. Navarini, M. A. Simpson, M. Weale [et al.] Acne Genetic Study Group; C. Willis, S. Déret, J. J. Voegel [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms5020 // Nat. Commun. – 2014 Jun 13. – Vol. 5. – P. 4020.

280. Nelson, A. M. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action / A. M. Nelson, W. Zhao, K. L. Gilliland [et al.]. – DOI 10.4161/derm.1.3.8258 // Dermatoendocrinol. – 2009. – Vol. 1 (3). – P. 177–187.

281. Nguyen, A. V. The Dynamics of the Skin's Immune System / A. V. Nguyen, A. M. Soulika. – DOI 10.3390/ijms20081811 // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Apr 12. – Vol. 8 (20). – P. 1811.

282. Nickles, M. A. Acne and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis / M. A. Nickles, D. Sharma, M. M. Tsoukas, K. A. Ashack. – DOI 10.1016/j.jaad.2021.12.033 // J. Am. Acad. Dermatol. – 2022 Sep. – Vol. 3 (87). – P. 687–688.

283. Niebuur, J. Lifestyle factors related to prevalent chronic disease multimorbidity: A population-

- based cross-sectional study / J. Niebuur, J. M. Vonk, Y. Du [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0287263 // PLoS One. – 2023 Jul 24. – Vol. 7 (18). – P. e0287263.
284. Nour, J. Mannose Receptor Deficiency Impacts Bone Marrow and Circulating Immune Cells during High Fat Diet Induced Obesity / J. Nour, A. Moregola, M. Svecla [et al.]. – DOI 10.3390/metabo12121205 // Metabolites. – 2022 Dec 1. – Vol. 12 (12). – P. 1205.
285. O'Neill, A. M. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris / A. M. O'Neill, R. L. Gallo. – DOI 10.1186/s40168-018-0558-5 // Microbiome. – 2018 Oct 2. – Vol. 1 (6). – P. 177.
286. Ottaviani, M. Sebocyte differentiation as a new target for acne therapy: an in vivo experience / M. Ottaviani, E. Flori, A. Mastrofrancesco [et al.]. – DOI 10.1111/jdv.16252 // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2020 Aug. – Vol. 8 (34). – P. 1803–1814.
287. Oulès, B. Contribution of GATA6 to homeostasis of the human upper pilosebaceous unit and acne pathogenesis / B. Oulès, C. Philippeos, J. Segal [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-020-18784-z // Nat. Commun. – 2020 Oct 20. – Vol. 1 (11). – P. 5067.
288. Padhi, A. ECM in Differentiation: A Review of Matrix Structure, Composition and Mechanical Properties / A. Padhi, A. S. Nain. – DOI 10.1007/s10439-019-02337-7 // Ann. Biomed. Eng. – 2020 Mar. – Vol. 3 (48). – P. 1071–1089.
289. Park, K. T. Phenotype and Function of CD209<sup>+</sup> Bovine Blood Dendritic Cells, Monocyte-Derived-Dendritic Cells and Monocyte-Derived Macrophages / K. T. Park, M. M. El Nagggar, G. S. Abdellrazeq [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0165247 // PLoS One. – 2016 Oct 20. – Vol. 11 (10). – P. e0165247.
290. Park, Y. J. Ribosomal protein S3 associates with the TFIID complex and positively regulates nucleotide excision repair / Y. J. Park, S. H. Kim, T. S. Kim [et al.]. – DOI 10.1007/s00018-020-03754-x // Cell. Mol. Life Sci. – 2021 Apr. – Vol. 7 (78). – P. 3591–3606.
291. Pastor-Fernández, G. Decoding IL-23 Signaling Cascade for New Therapeutic Opportunities / G. Pastor-Fernández, I. R. Mariblanca, M. N. Navarro. – DOI 10.3390/cells9092044 // Cells. – 2020 Sep 7. – Vol. 9 (9). – P. 2044.
292. Payne, S. Viruses (Second Edition). Immunity and resistance to viruses / S. Payne. – Academic Press, 2023. – P. 73–88.
293. Petridis, C. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne / C. Petridis, A. A. Navarini, N. Dand [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-018-07459-5 // Nat. Commun. – 2018 Dec 12. – Vol. 1 (9). – P. 5075.

294. Platsidaki, E. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne / E. Platsidaki, C. Dessinioti. – DOI 10.12688/f1000research.15659.1 // F1000Res. – 2018 Dec 19. – Vol. 7. – P. F1000 Faculty Rev–1953.
295. Poli, C. IL-26 Confers Proinflammatory properties to extracellular DNA / C. Poli, J. F. Augusto, J. Dauve [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.1600594 // J. Immunol. – 2017. – № 198. – P. 3650–3661.
296. Popa, G. L. Markers of Oxidative Stress in Patients with Acne: A Literature Review / G. L. Popa, C. I. Mitran, M. I. Mitran [et al.]. – DOI 10.3390/life13071433 // Life (Basel). – 2023 Jun 23. – Vol. 7 (13). – P. 1433.
297. Potekaev, N. N. Genetic and epigenetic aspects of skin collagen fibers turnover and functioning / Potekaev N. N., Borzykh O. B., Medvedev G. V. [et al.]. – DOI 10.3390/cosmetics8040092 // Cosmetics. – 2021. – Vol. 4 (8). – P. 92.
298. Prawitasari, S. Correlation between the plasma levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-8 and acne vulgaris severity / S. Prawitasari, T. Sugiman, A. Widiatmoko, D. P. Ekasari. – DOI 10.17116/klinderma202322011115 // Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. – 2023. – Vol. 22, No. 1. – P. 115–120.
299. Qin, M. *Propionibacterium acnes* Induces IL-1 $\beta$  secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes / M. Qin, A. Pirouz, M. H. Kim [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2013.309 // J. Invest. Dermatol. – 2014 Feb. – Vol. 2 (134). – P. 381–388. [Erratum in: J. Invest Dermatol. 2014 Jun. – Vol. 6 (134). – P. 1779. – PMID: 23884315. – PMCID: PMC4116307].
300. Quaresma, J. A. S. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases / J. A. S. Quaresma. – DOI 10.1128/CMR.00034-18 // Clin. Microbiol. Rev. – 2019 Jul 31. – Vol. 4 (32). – P. e00034-18.
301. Rahmayani, T. The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris / T. Rahmayani, I. B. Putra, N. K. Jusuf. – DOI 10.3889/oamjms.2019.718 // Open Access Maced J. Med. Sci. – 2019 Oct 10. – Vol. 7 (19). – P. 3249–3252.
302. Ramasamy, S. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology / S. Ramasamy, E. Barnard, T. L. Dawson, H. Li. – DOI 10.1111/bjd.18230 // Br. J. Dermatol. – 2019 Oct. – Vol. 4 (181). – P. 691–699.
303. Rao, A. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis / A. Rao, S. C. Douglas, J. M. Hall. – DOI 10.3390/cells10061439 // Cells. – 2021 Jun 9. – Vol. 6 (10). – P. 1439.
304. Rentzsch, M. Specific Protein Antigen Delivery to Human Langerhans Cells in Intact Skin / M.

- Rentzsch, R. Wawrzinek, C. Zelle-Rieser [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.732298 // *Front Immunol.* – 2021 Oct 21. – Vol. 12. – P. 732298.
305. Rubinow, K. B. An intracrine view of sex steroids, immunity, and metabolic regulation / K. B. Rubinow. – DOI 10.1016/j.molmet.2018.03.001 // *Mol. Metab.* – 2018 Sep. – Vol. 15. – P. 92–103.
306. Rumyantsev, A. G. Polymorphisms in genes involved in steroidogenesis in the development of severe acne / A. G. Rumyantsev, O. M. Demina // *International Journal of Biomedicine.* 2021. – Vol. 3 (11). – P. 275–280.
307. Rumyantsev, A. G. The Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms in Regulatory Genes on the Development of Severe Acne / A. G. Rumyantsev, O. M. Demina. – DOI 10.21103/Article13(1)\_OA19 // *International Journal of Biomedicine.* – 2023. – Vol. 1 (13). – P. 134–140.
308. Saleh, H. M. Assessment of serum interleukin-19 in acne vulgaris patients of different clinical severities / H. M. Saleh, M. A. Deif, R. M. El-Husseiny. – DOI 10.1111/jocd.13977 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2021 Sep. – Vol. 9 (20). – P. 3034–3040.
309. Sánchez-Pellicer, P. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut-Skin Axis / P. Sánchez-Pellicer, L. Navarro-Moratalla, E. Núñez-Delegido [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms10071303 // *Microorganisms.* – 2022 Jun 27. – Vol. 7 (10). – P. 1303.
310. Saponaro, F. An Update on Vitamin D Metabolism / F. Saponaro, A. Saba, R. Zucchi. – DOI 10.3390/ijms21186573 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020 Sep 8. – Vol. 18 (21). – P. 6573.
311. Saric-Bosanac, S. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)-like axis in inflammatory pilosebaceous disorders / S. Saric-Bosanac, A. K. Clark, R. K. Sivamani, V. Y. Shi // *Dermatol. Online J.* – 2020 Feb 15. – Vol. 2 (26). – P. 13030/qt8949296f
312. Say, Y. H. Modifiable and non-modifiable epidemiological risk factors for acne, acne severity and acne scarring among Malaysian Chinese: a cross-sectional study / Y. H. Say, A. H. S. Heng, K. Reginald [et al.]. – DOI 10.1186/s12889-021-10681-4 // *BMC Public Health.* – 2021 Mar 27. – Vol. 1 (21). – P. 601.
313. Schiffer, L. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited / L. Schiffer, W. Arlt, K. H. Storbeck. – DOI 10.1016/j.mce.2017.08.016 // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2018 Apr 15. – Vol. 465. – P. 4–26.
314. Schmitt, J. V. Keratosis pilaris and prevalence of acne vulgaris: a cross-sectional study / J. V. Schmitt, B. Z. Lima, M. C. Souza, H. A. Miot. – DOI 10.1590/abd1806-4841.20142399 // *An. Bras. Dermatol.* – 2014 Jan-Feb. – Vol. 1 (89). – P. 91–95.

315. Schneider, M. R. Beyond wavy hairs: the epidermal growth factor receptor and its ligands in skin biology and pathology / M. R. Schneider, S. Werner, R. Paus, E. Wolf. – DOI 10.2353/ajpath.2008.070942 // *Am. J. Pathol.* – 2008 Jul. – Vol. 1 (173). – P. 14–24.
316. Schneider, M. R. Primary sebocytes and sebaceous gland cell lines for studying sebaceous lipogenesis and sebaceous gland diseases / M. R. Schneider, C. C. Zouboulis. – DOI 10.1111/exd.13513 // *Exp. Dermatol.* – 2018 May. – Vol. 5 (27). – P. 484–488.
317. Shehata, W. A. Serum resistin levels and resistin gene polymorphism in patients with acne vulgaris: does it correlate with disease severity? / W. A. Shehata, A. Marace, T. A. A. Wahab, R. Azmy. – DOI 10.1111/ijd.15727 // *Int. J. Dermatol.* – 2021 Oct. – Vol. 10 (60). – P. 1270–1277.
318. Shi, H. Amino Acids License Kinase mTORC1 Activity and Treg Cell Function via Small G Proteins Rag and Rheb / H. Shi, N. M. Chapman, J. Wen [et al.]. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.10.001 // *Immunity.* – 2019 Dec 17. – Vol. 6 (51). – P. 1012–1027.e7.
319. Shimizu, H. Nuclear corepressor SMRT acts as a strong regulator of both  $\beta$ -oxidation and suppressor of fibrosis in the differentiation process of mouse skeletal muscle cells / H. Shimizu, Y. Horibata, I. Amano [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0277830 // *PLoS One.* – 2022 Dec 1. – Vol. 12 (17). – P. e0277830.
320. Slominski, A. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions / A. Slominski, B. Zbytek, G. Nikolakis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jsbmb.2013.02.006 // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2013 Sep. – Vol. 137. – P. 107–123.
321. Slominski, A. T. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities / A. T. Slominski, P. R. Manna, R. C. Tuckey. – DOI 10.1016/j.steroids.2015.04.006 // *Steroids.* – 2015 Nov. – Vol. 103. – P. 72–88.
322. Slominski, R. M. The significance of CYP11A1 expression in skin physiology and pathology / R. M. Slominski, C. Raman, C. Elmetts [et al.]. – DOI 10.1016/j.mce.2021.111238 // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2021 Jun 15. – Vol. 530. – P. 111238.
323. Smyth, P. Linearly Combining Density Estimators via Stacking / P. Smyth, D. H. Wolpert // *Machine Learning Journal.* – 1999. – Vol. 36.
324. Sobjanek, M. Polymorphisms in the cytochrome P-450 (CYP) 1A1 and 17 genes are not associated with acne vulgaris in the Polish population / M. Sobjanek, M. Zabłotna, M. Dobosz-Kawałko [et al.]. – DOI 10.5114/pdia.2014.44004 // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2015 Oct. – Vol. 5 (32). – P. 323–326.
325. Sorg, O. Lipid Droplet Proteins in Acne Skin: A Sound Target for the Maintenance of Low

- Comedogenic Sebum and Acne-Prone Skin Health / O. Sorg, T. Nocera, F. Fontao [et al.]. – DOI 10.1016/j.xjidi.2021.100057 // *JID Innov.* – 2021 Sep 17. – Vol. 1 (4). – P. 100057.
326. Spittaels, K. J. Cutibacterium acnes Phylotype I and II Strains Interact Differently With Human Skin Cells / K. J. Spittaels, R. Ongena, C. C. Zouboulis [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2020.575164 // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020 Nov 16. – Vol. 10. – P. 575164.
327. Stuart, B. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis / B. Stuart, E. Maund, C. Wilcox [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.20080 // *Br. J. Dermatol.* – 2021 Sep. – Vol. 3 (185). – P. 512–525.
328. Su, L. Circulating biomarkers of oxidative stress in people with acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis / L. Su, F. Wang, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00403-024-02840-5 // *Arch. Dermatol. Res.* – 2024 Mar 15. – Vol. 4 (316). – P. 105.
329. Su, Q. Lipidomic analysis of facial skin surface lipids in acne in young women / Q. Su, X. Hu, M. Yang [et al.]. – DOI 10.1111/ics.12942 // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2024 Jun. – Vol. 3 (46). – P. 424–436.
330. Su, Z. Hyaluronic acid-FGF2-derived peptide bioconjugates for suppression of FGFR2 and AR simultaneously as an acne antagonist / Z. Su, Y. Zhang, J. Cao [et al.]. – DOI 10.1186/s12951-023-01812-7 // *J. Nanobiotechnology.* – 2023 Feb 17. – Vol. 1 (21). – P. 55. [Erratum in: *J. Nanobiotechnology.* – 2024 Feb 19. – Vol. 1 (22). – P. 70. – DOI 10.1186/s12951-024-02327-5].
331. Szabó, K. Interleukin-1A + 4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris / K. Szabó, G. Tax, K. Kis [et al.]. – DOI 10.1111/j.1399-0039.2010.01530.x // *Tissue Antigens.* – 2010. – Vol. 5 (76). – P. 411–415.
332. Szybiak, W. Selected hormone levels and lipid abnormalities in patients with acne vulgaris / W. Szybiak, M. Jarzemska, M. Kowalczyk [et al.]. – DOI 10.5114/ada.2023.133457 // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2023 Dec. – Vol. 6 (40). – P. 798–807.
333. Takahashi, L. Increased Plasma Levels of Myosin Heavy Chain 11 Is Associated with Atherosclerosis / L. Takahashi, T. Ishigami, H. Tomiyama [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10143155 // *J. Clin. Med.* – 2021 Jul 16. – Vol. 14 (10). – P. 3155.
334. Tan, J. Management of Acne Vulgaris With Trifarotene / J. Tan, R. Chavda, H. Baldwin, B. Dreno. – DOI 10.1177/12034754231163542 // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2023 Jul-Aug. – Vol. 4 (27). – P. 368–374.
335. Tan, J. K. L. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation / J. K. L. Tan, L. F. Stein Gold, A. F. Alexis, J. C. Harper. – DOI 10.12788/j.sder.2018.024 // *Semin. Cutan. Med.*

Surg. – 2018 Jun. – Vol. 37 (3S). – P. S60–S62.

336. Tang, H. Y. [Signaling Pathways in the Pathogenesis of Acne Vulgaris] / H. Y. Tang, B. Xiao, X. Liu, G. L. Yang. – DOI 10.3881/j.issn.1000-503X.11470 // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2020 Aug 30. – Vol. 4 (42). – P. 559–561. Chinese.

337. Terao, M. Local cortisol/corticosterone activation in skin physiology and pathology / M. Terao, I. Katayama. – DOI 10.1016/j.jdermsci.2016.06.014 // *J. Dermatol. Sci.* – 2016 Oct. – Vol. 1 (84). – P. 11–16.

338. Thanh, L. T. V. Immunohistochemical expression of interleukin 1 beta in papule biopsies from patients with acne vulgaris / L. T. V. Thanh, L. V. Anh, T. H. Giang [et al.]. – DOI 10.4081/dr.2022.9444 // *Dermatol. Reports.* – 2022 Mar 17. – Vol. 3 (14). – P. 9444.

339. To, T. T. Understanding Type 3 Innate Lymphoid Cells and Crosstalk with the Microbiota: A Skin Connection / T. T. To, N. C. Oparaugo, A. R. Kheshvadjan [et al.]. – DOI 10.3390/ijms25042021. PMID: 38396697. – PMCID: PMC10888374 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024 Feb 7. – Vol. 4 (25). – P. 2021.

340. Töröcsik, D. Epidermal Growth Factor Modulates Palmitic Acid-Induced Inflammatory and Lipid Signaling Pathways in SZ95 Sebocytes / D. Töröcsik, F. Fazekas, S. Póliska [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.600017 // *Front Immunol.* – 2021 May 6. – Vol. 12. – P. 600017.

341. Töröcsik, D. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes / D. Töröcsik, D. Kovács, E. Camera [et al.]. – DOI 10.1111/bjd.13229 // *Br. J. Dermatol.* – 2014 Dec. – Vol. 6 (171). – P. 1326–1335.

342. Töröcsik, D. Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands / D. Töröcsik, D. Kovács, S. Póliska [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0198323 // *PLoS One.* – 2018 Jun 21. – Vol. 6 (13). – P. e0198323.

343. Tran, P. T. Analysis of factors associated with relapse in patients on their second course of isotretinoin for acne vulgaris / P. T. Tran, H. S. Berman, E. Leavitt [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaad.2020.10.030 // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021 Mar. – Vol. 3 (84). – P. 856–859.

344. Tsao, C. H. The Critical Role of Galectin-12 in Modulating Lipid Metabolism in Sebaceous Glands / C. H. Tsao, W. C. Hsieh, F. J. Lin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2022.11.012 // *J. Invest Dermatol.* – 2023 Jun. – Vol. 6 (143). – P. 913–924.e4.

345. Valent, P. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts / P. Valent, C. Akin, K. Hartmann [et al.]. – DOI 10.7150/thno.46719 // *Theranostics.* – 2020 Aug 29. – Vol. 10 (23). – P. 10743–10768.

346. Van Calster, B. Reporting and Interpreting Decision Curve Analysis: A Guide for Investigators / B. Van Calster, L. Wynants, J. F. M. Verbeek [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2018.08.038 // *Eur. Urol.* – 2018 Dec. – Vol. 6 (74). – P. 796–804.
347. van der Vos, K. E. The extending network of FOXO transcriptional target genes / K. E. van der Vos, P. J. Coffey. – DOI 10.1089/ars.2010.3419 // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 4 (14). – P. 579–592.
348. van Steensel, M. A. M. From genome-wide association to biological explanation / M. A. M. van Steensel. – DOI 10.1111/bjd.18462 // *Br. J. Dermatol.* – 2019 Dec. – Vol. 6 (181). – P. 1113–1114.
349. Veniaminova, N. A. Keratin 79 identifies a novel population of migratory epithelial cells that initiates hair canal morphogenesis and regeneration / N. A. Veniaminova, A. N. Vagnozzi, D. Kopinke [et al.]. – DOI 10.1242/dev.101725 // *Development.* – 2013 Dec. – Vol. 24 (140). – P. 4870–4880.
350. Veraldi, S. Comedone switch and reverse in acne pathogenesis and treatment. A role for silimarin? / S. Veraldi, M. Barbareschi // *AboutOpen.* 2020. – Vol. 7. – P. 74–75.
351. Vukelic, S. Cortisol synthesis in epidermis is induced by IL-1 and tissue injury / S. Vukelic, O. Stojadinovic, I. Pastar [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.M110.188268 // *J. Biol. Chem.* – 2011 Mar 25. – Vol. 12 (286). – P. 10265–10275.
352. Wafae, B. G. O. Innovations in Acne / B. G. O. Wafae, J. S. Barbieri. – DOI 10.1016/j.det.2024.08.002. – PMID: 39542558 // *Dermatol. Clin.* – 2025 Jan. – Vol. 1 (43). – P. 11–25.
353. Walton, S. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study / S. Walton, E. H. Wyatt, W. J. Cunliffe // *Br. J. Dermatol.* – 1988 Mar. – Vol. 3 (118). – P. 393–396.
354. Wang, H. Variants in SELL, MRPS36P2, TP63, DDB2, CACNA1H, ADAM19, GNAI1, CDH13 and GABRG2 interact to confer risk of acne in Chinese population / H. Wang, M. Guo, S. Shen [et al.]. – DOI 10.1111/1346-8138.12754 // *J. Dermatol.* – 2015 Apr. – Vol. 4 (42). – P. 378–381.
355. Wang, Y. Acne Comorbidities / Y. Wang, M. Zhu, S. Wu, H. Zheng. – DOI 10.2147/CCID.S392165 // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2022 Nov 10. – Vol. 15. – P. 2415–2420.
356. Wang, Y. H. Blimp-1 Contributes to the Development and Function of Regulatory B Cells / Y. H. Wang, D. Y. Tsai, Y. A. Ko [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2019.01909 // *Front Immunol.* – 2019 Aug 14. – Vol. 10. – P. 1909.
357. Waraich, R. S. Paracrine and intracrine contributions of androgens and estrogens to adipose tissue biology: physiopathological aspects / R. S. Waraich, F. Mauvais-Jarvis. – DOI 10.1515/hmbci-2013-0022 // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2013 Aug. – Vol. 2 (14). – P. 49–55.

358. Wei, Z. TRPV3 promotes sebocyte inflammation via transcriptional modulating TLR2 in acne / Z. Wei, M. Gao, Y. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbadis.2024.167195. – PMID: 38648901 // *Biochim. Biophys Acta Mol. Basis Dis.* – 2024 Jun. – Vol. 5 (1870). – P. 167195.
359. Wei, B. Higher 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone levels aggravated the severity of male adolescent acne in Northeast China / B. Wei, L. Qu, H. Zhu [et al.]. – DOI 10.1159/000365656 // *Dermatol. Basel. Switz.* – 2014. – Vol. 4 (229). – P. 359–362.
360. Wen, X. TIMP2 genetic variation rs4789932 may associate with an increased risk of developing acne scarring based on a case-control study of Chinese Han population / X. Wen, H. Du, X. Hao [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.14749 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2022 Oct. – Vol. 10 (21). – P. 4740–4747.
361. Westra, H. J. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations / H. J. Westra, M. J. Peters, T. Esko [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2756 // *Nat. Genet.* – 2013 Oct. – Vol. 10 (45). – P. 1238–1243.
362. Woetmann, A. Interleukin-26 (IL-26) is a novel anti-microbial peptide produced by T cells in response to staphylococcal enterotoxin / A. Woetmann, M. Alhede, S. Dabelsteen [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.24603 // *Oncotarget.* – 2018. – № 9. – P. 19481–19489.
363. Woo, Y. R. Systemic Comorbidities in Korean Patients with Rosacea. – P. Results from a Multi-Institutional Case-Control Study / Y. R. Woo, H. S. Kim, S. H. Lee [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9103336 // *J. Clin. Med.* – 2020 Oct. – Vol. 9 (10). – P. 3336.
364. Wu, L. Current perspectives for metabolomics and lipidomics in dyslipidemia of acne vulgaris: a mini review / L. Wu, S. C. Zhu, Y. He [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2024.1538373. – PMID: 39882523. – PMCID: PMC11774704 // *Front Med (Lausanne).* – 2025 Jan 15. – Vol. 11. – P. 1538373.
365. Wu, Q. [Research advances on the mechanism of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in body surface wound healing] / Q. Wu, X. Y. Tan, Y. J. Wang [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn501225-20220816-00348 // *Zhonghua Shao Shang Yu Chuang Mian Xiu Fu Za Zhi.* – 2023 Feb 20. – Vol. 2 (39). – P. 190–195. [Chinese].
366. Xia, P. Research progress on Toll-like receptor signal transduction and its roles in antimicrobial immune responses / P. Xia, Y. Wu, S. Lian [et al.]. – DOI 10.1007/s00253-021-11406-8 // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2021 Jul. – Vol. 13 (105). – P. 5341–5355.
367. Xia, X. Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin / X. Xia, Z. Li, K. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2015.12.024 // *J.*

Invest. Dermatol. – 2016 Mar. – Vol. 3 (136). – P. 621–630.

368. Xie, L. The role of microcomedones in acne: Moving from a description to treatment target? / L. Xie, M. R. Hamblin, D. Zheng, X. Wen. – DOI 10.1111/ddg.15272 // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2024 Jan. – Vol. 1 (22). – P. 9–16.

369. Xu, M. WNT10A mutation causes ectodermal dysplasia by impairing progenitor cell proliferation and KLF4-mediated differentiation / M. Xu, J. Horrell, M. Snitow [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms15397 // Nat. Commun. – 2017 Jun 7. – Vol. 8. – P. 15397.

370. Xu, W. Acne vulgaris: advances in pathogenesis and prevention strategies / W. Xu, J. Xu, D. Huang [et al.]. – DOI 10.1007/s10096-024-04984-8. – PMID: 39815129 // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2025 Mar. – Vol. 3 (44). – P. 515–532.

371. Yang, T. The Associations of Androgen-Related Genes CYP21A2 and CYP19A1 with Severe Acne Vulgaris in Patients from Southwest China / T. Yang, W. J. Wu, L. M. Tian [et al.]. – DOI 10.2147/CCID.S293171 // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2021 Mar 29. – Vol. 14. – P. 313–331.

372. Yang, X. Single-cell analysis reveals cellular heterogeneity, gene expression profiles, and pathway dynamics in acne vulgaris / X. Yang, X. Wang, J. Yang. – DOI 10.1007/s00403-025-03894-9. – PMID: 39920471 // Arch. Dermatol. Res. – 2025 Feb 7. – Vol. 1 (317). – P. 362.

373. Yang, X. Identity-by-Descent Analysis Reveals Susceptibility Loci for Severe Acne in Chinese Han Cohort / X. Yang, W. Wu, M. Peng [et al.]. – DOI 10.1016/j.jid.2019.03.1132 // J. Invest. Dermatol. – 2019 Sep. – Vol. 9 (139). – P. 2049–2051.e20.

374. Yang, X. Y. Association of HSD17B3 and HSD3B1 polymorphisms with acne vulgaris in Southwestern Han Chinese / X. Y. Yang, W. J. Wu, C. Yang [et al.]. – DOI 10.1159/000353581 // Dermatology. – 2013. – Vol. 3 (227). – P. 202–208.

375. Younis, S. The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris / S. Younis, Q. Javed. – DOI 10.1007/s00403-014-1519-x // Arch. Dermatol. Res. – 2015. – Vol. 4 (307). – P. 365–370.

376. Younis, S. Association of TNF- $\alpha$  polymorphisms (-857, -863 and -1031), TNF- $\alpha$  serum level and lipid profile with acne vulgaris / S. Younis, S. Shamim, K. Nisar [et al.]. – DOI 10.1016/j.sjbs.2021.07.042 // Saudi. J. Biol. Sci. – 2021 Nov. – Vol. 11 (28). – P. 6615–6620.

377. Zhang, C. Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis / C. Zhang, M. Chinnappan, C. A. Prestwood [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.2100749118 // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2021 Sep 21. – Vol. 38 (118). – P. e2100749118.

378. Zhang, H. Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris / H. Zhang, Z. Zhang. – DOI 10.2147/IJGM.S421835 // *Int. J. Gen. Med.* – 2023 Aug 28. – Vol. 16. – P. 3843–3856.
379. Zhang, K. Current Knowledge of Th22 Cell and IL-22 Functions in Infectious Diseases / K. Zhang, L. Chen, C. Zhu [et al.]. – DOI 10.3390/pathogens12020176 // *Pathogens.* – 2023 Jan 23. – Vol. 2 (12). – P. 176.
380. Zhang, L. Exploring clinical and genetic evidence in association between unsaturated fatty acids and acne / L. Zhang, Y. Li, Y. Pu [et al.]. – DOI 10.1007/s00394-025-03647-4. – PMID: 40106045 // *Eur. J. Nutr.* – 2025 Mar 19. – Vol. 3 (64). – P. 130.
381. Zhang, L. A nomogram for predicting the 4-year risk of chronic kidney disease among Chinese elderly adults / L. Zhang, L. Tang, S. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s11255-023-03470-y // *Int. Urol. Nephrol.* – 2023 Jun. – Vol. 6 (55). – P. 1609–1617.
382. Zhang, L. J. Diet-induced obesity promotes infection by impairment of the innate antimicrobial defense function of dermal adipocyte progenitors / L. J. Zhang, C. F. Guerrero-Juarez, S. X. Chen [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.abb5280 // *Sci. Transl. Med.* – 2021 Jan 20. – Vol. 13 (577). – P. eabb5280.
383. Zhang, M. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans / M. Zhang, A. A. Qureshi, D. J. Hunter, J. Han. – DOI 10.1007/s00439-013-1374-4 // *Hum. Genet.* – 2014 Mar. – Vol. 3 (133). – P. 259–264.
384. Zhang, Y. Innate recognition of microbial-derived signals in immunity and inflammation / Y. Zhang, C. Liang. – DOI 10.1007/s11427-016-0325-6 // *Sci. China Life Sci.* – 2016 Dec. – Vol. 12 (59). – P. 1210–1217.
385. Zhang, Y. Toll-Like Receptors Gene Polymorphisms in Autoimmune Disease / Y. Zhang, J. Liu, C. Wang [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.672346 // *Front Immunol.* – 2021 Apr 26. – Vol. 12. – P. 672346.
386. Zhao, S. Cutibacterium acnes Type II strains are associated with acne in Chinese patients / S. Zhao, J. Ci, J. Xue [et al.]. – DOI 10.1007/s10482-019-01344-x // *Antonie Van Leeuwenhoek.* – 2020 Mar. – Vol. 3 (113). – P. 377–388.
387. Zhou, B. R. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor- $\alpha$  via a NF- $\kappa$ B-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes / B. R. Zhou, J. A. Zhang, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1155/2013/530429 // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 530429. [Erratum in: *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 513027].

388. Zhou, M. Skin surface lipidomics revealed the correlation between lipidomic profile and grade in adolescent acne / M. Zhou, M. Yang, Y. Zheng [et al.]. – DOI 10.1111/jocd.13374 // *J. Cosmet. Dermatol.* – 2020 Dec. – Vol. 12 (19). – P. 3349–3356.
389. Zhu, W. A narrative review of research progress on the role of NLRP3 inflammasome in acne vulgaris / W. Zhu, H. L. Wang, X. L. Bu [et al.]. – DOI 10.21037/atm-21-5924 // *Ann. Transl. Med.* – 2022 Jun. – Vol. 10 (11). – P. 645.
390. Zhu, Z. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis / Z. Zhu, X. Zhong, Z. Luo [et al.]. – DOI 10.1093/bjd/ljae352. – PMID: 39271178 // *Br. J. Dermatol.* – 2025 Jan 24. – Vol. 2 (192). – P. 228–237.
391. Zouboulis, C. C. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin / C. C. Zouboulis. – DOI 10.1111/exd.14172 // *Exp. Dermatol.* – 2020 Sep. – Vol. 9 (29). – P. 840–859.
392. Zouboulis, C. C. Sebaceous immunobiology - skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations / C. C. Zouboulis, T. Coenye, L. He [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.1029818. – PMID: 36439142. – PMCID: PMC9686445 // *Front Immunol.* – 2022 Nov 10. – Vol. 13. – P. 1029818.
393. Zouboulis, C. C. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions / C. C. Zouboulis, E. Jourdan, M. Picardo. – DOI 10.1111/jdv.12298 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014 May. – Vol. 5 (28). – P. 527–532.
394. Zouboulis, C. C. Involvement of pattern recognition receptors in the direct influence of bacterial components and standard anti-acne compounds on human sebaceous gland cells / C. C. Zouboulis, M. F. Oeff, N. Hiroi [et al.]. – DOI 10.1159/000513259 // *Skin. Pharmacol. Physiol.* – 2021. – № 34. – P. 19–29.
395. Zouboulis, C. C. Die Talgdrüse [The sebaceous gland] / C. C. Zouboulis. – DOI 10.1007/s00105-009-1894-y // *Hautarzt.* – 2010 Jun. – Vol. 6 (61). – P. 467–468, 4704, 476–477. [German].
396. Zouboulis, C. C. Pathophysiologie der Akne. Was ist gesichert? [Pathophysiology of acne. What is confirmed?] / C. C. Zouboulis. – DOI 10.1007/s00105-012-2457-1 // *Hautarzt.* 2013 Apr. – Vol. 4 (64). – P. 235–240. [German].
- 397.** Zouboulis, C. C. Sebaceous gland receptors / C. C. Zouboulis. – DOI 10.4161/derm.1.2.7804 // *Dermatoendocrinol.* – 2009 Mar. – Vol. 1 (2). – P. 77–80.

## Приложение А

### Панель 711 генов, включенных в исследование

**Панель 711 генов, включенных в исследование** (названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC): <http://www.genenames.org/> и Human Genome Variation Society: <http://www.hgvs.org/mutnomen>)

*ACD, ACP5, ADA, ADA2, ADAM17, ADAR, AICDA, AIRE, AK2, AP3B1, ARPC1B, ARPC2, ATM, ATP6AP1, ATR, B2M, BCL10, BLM, BLNK, BLOC1S3, BLOC1S6, BTK, BUB1, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C3, C3AR1, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CA2, CARD11, CARD14, CARD9, CARMIL-2, CASP10, CASP8, CBL, CD19, CD247, CD27, CD28, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD48, CD55, CD59, CD70, CD79A, CD79B, CD80, CD81, CD8A, CDCA7, CFB, CFD, CFH, CFI, CFP, CHD7, CIITA, CLCN7, CLPB, COL2A1, COL7A1, COPA, CORO1A, CR2, CSF3R, CTC1, CTLA4, CTPS1, CTSC, CXCR4, CYBA, CYBB, DCLRE1B, DCLRE1C, DKC1, DNMT3B, DOCK2, DOCK8, DTNBP1, EFL1, ELANE, EPG5, EXTL3, F12, FADD, FAS, FASLG, FCGR3A, FERMT1, FERMT3, FOXN1, FOXP3, FPR1, G6PC3, GATA1, GATA2, GBA, GFII1, GINS1, GUCY2C, HAX1, HELLS, HFE, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, ICOS, IFIH1, IFNGR1, IFNGR2, IGHM, IGKC, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1, IL-10, IL-10RA, IL-10RB, IL-12B, IL-12RB1, IL-12RB2, IL17F, IL17RA, IL17RC, IL1RN, IL-21, IL-21R, IL-2RA, IL-2RG, IL36RN, IL7R, IRAK4, IRF3, IRF7, IRF8, ISG15, ITCH, ITGA3, ITGB2, ITK, JAGN1, JAK3, KRAS, LACC1, LAMTOR2, LAT, LCK, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LRP5, LRRC8A, LYN, LYST, MAGT1, MALT1, MAP3K14, MASP1, MCM4, MEFV, MPO, MRE11, MS4A1, MSN, MTHFD1, MVK, MYD88, MYO5A, NBN, NCF2, NCF4, NFE2L2, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NHEJ1, NHP2, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, NOP10, NRAS, NSMCE3, ORAI1, OSTM1, OTULIN, PARN, PGM3, PIK3CD, PIK3R1, PLCG2, PLEKHM1, PNP, POLE, POLE2, PRF1, PRKCD, PRKDC, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSTPIP1, PSTPIP2, PTPN11, PTPRC, RAB27A, RAC2, RAG1, RAG2, RASGRP1, RBCK1, RC3H1, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOH, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RORC, RPSA, RTEL1, SAMD9L, SAMHD1, SBDS, SEMA3E, SERPINB1, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SHARPIN, SKIV2L, SLC29A3, SLC35C1, SLC37A4, SLC46A1, SLC7A7, SMARCAL1, SMPD1, SNX10, SP110, SPINK5, SRP54, STAT1, STAT2, STAT3, STAT5B, STIM1, STK4, STN1, STX11, STXBP2, TAPI1, TAP2, TAPBP, TAZ, TBX1, TCF3, TCIRG1, TCN2, TERC, TERT, TFR2, TGFBRI1, TGFBRI2, THBD, TICAM1, TNF2, TLR3, TMC6, TMC8, TMMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFSF11, TNFSF12, TPPI1, TPP2, TRAC, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TRNT1, TTC37, TTC7A, TYK2, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, USP18, USP43, VPS13B, VPS45, WAS, WDR1, WIPF1, WRAP53, XIAP, ZAP70, ZBTB24, ABCA1, ABCB7, ABCG5, ABCG8, ACBD5, ACTN1, ACVRL1, ADAMTS13, AK1, AKT1, ALAS2, ALDOA, ALK, AMN, ANK1, ANKRD18A, ANKRD26, ANO6, AP3D1, APC, ARID5B, ARMC4, ASXL1, ATP7B, ATRX, BACH2, BAP1, BCL11B, BCOR, BCORL1, BMPRIA, BPGM, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, C15ORF41, CALR, CBLB, CCBE1, CCDC39,*

*CCDC40, CCNO, CD36, CD46, CD83, CDAN1, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEBPE, CFTR, CHEK2, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, CPB2, CREBBP, CTR9, CUBN, CYB5R3, CYCS, DDB2, DDX41, DGKE, DHFR, DIAPH1, DICER1, DIS3L2, DNAAF1, DNAAF2, DNAH11, DNAH5, DNAIL1, DNAIL2, DNAJC21, DNMT3A, DSG1, DYX1C1, ENG, EPB41, EPB42, EPCAM, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6L2, ETV6, EXO1, EZH2, F10, F11, F13A1, F13B, F2, F2R, F2RL3, F5, F7, F8, F9, FAH, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAT4, FGA, FGB, FGG, FH, FLCN, FLII, FLNA, FLT3, FYB1, G6PC, G6PD, GALNT12, GALNT14, GARI, GBE1, GCLC, GFI1B, GGCX, GNAI3, GNAQ, GNAS, GP1BA, GP1BB, GP5, GP6, GP9, GPC3, GPC4, GPI, GPX1, GSR, GSS, GYP A, GYPC, HABP2, HBA1, HBA2, HBB, HBG1, HBG2, HK1, HNF1A, HOXA11, HRAS, HRG, IFNA17, IFNLR1, ITGA2, ITGA2B, ITGB3, JAK1, JAK2, KCNN4, KDM6A, KIF1B, KIF23, KIT, KLF1, KLKB1, KMT2D, KNG1, LMAN1, LMO1, LRRC6, LZTR1, MAD2L2, MAP2K1, MAP2K2, MASTL, MAX, MCFD2, MECOM, MEN1, MET, MITF, MKL1, MLH1, MLPH, MPI, MPL, MSH2, MSH6, MTR, MUTYH, MYH9, MYO5B, NAF1, NBEAL2, NCF1, NCSTN, NEUROG3, NF1, NF2, NOTCH3, NPM1, NSD1, NSUN2, NT5C3A, OCA2, P2RX1, P2RY1, P2RY12, PALB2, PAX5, PDGFRA, PDGFRB, PEPD, PFKL, PFKM, PFKP, PGK1, PHOX2B, PIEZO1, PIGA, PIGT, PIH1D3, PKLR, PLAT, PLA U, PLG, PMM2, PMS2, POLA1, POLD1, POLH, POT1, PRKACG, PRKARIA, PROC, PROCR, PROS1, PSENNEN, PTCH1, PTCH2, PTEN, PUS1, RAD21, RAD51, RAD51C, RAF1, RASA1, RASA2, RASGRP2, RB1, RBM8A, RECQL4, REST, RET, RGS2, RHAG, RHBDF2, RIT1, RPL11, RPL15, RPL26, RPL27, RPL31, RPL35A, RPL5, RPS10, RPS17, RPS19, RPS24, RPS26, RPS27, RPS28, RPS29, RPS7, RRAS, RSPH1, RSPH4A, RSPH9, RUNX1, SAMD9, SBF2, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEC23B, SERPINA10, SERPINC1, SERPIND1, SERPINE1, SERPINF2, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SHOC2, SLC19A2, SLC25A38, SLC26A3, SLC2A1, SLC35A2, SLC40A1, SLC45A2, SLC4A1, SLC9A3, SLFN14, SLX4, SMAD2, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCD2, SMARCE1, SMC1A, SMC3, SOS1, SOS2, SPRED1, SPTA1, SPTB, SRC, SRD5A3, SRP72, SRSF2, SRY, STAG2, STK11, SUFU, TBXA2R, TBXAS1, TET2, TF, TFPI, TFRC, TGFB1, THPO, TMEM127, TMEM165, TMPRSS6, TP53, TPI1, TPM4, TSC1, TSC2, TSR2, TUBB1, TYRP1, U2AF1, UBE2T, UGT1A1, VHL, VIPAS3, VPS33B, VWF, WRN, WT1, XK, XPA, XPC, XRCC2, YARS2, ZMYND10, ZRSR2*