

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

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

Потекаев Николай Николаевич - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Продеус Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»;

Ревякина Вера Афанасьевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аллергологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

Ключарева Светлана Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии Института терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита состоится « _____ » _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 68.1.002.01 в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.24).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и на сайте <https://nrcii.ru/dissertatsionnyy-sovet/zashchity-dissertatsiy/>
Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Шиловский Игорь Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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; Karciauskiene 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 нейрпептидаз, 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 антиген-презентирующих клеток лишь указывает на возможную преимущественную направленность ответа иммунной системы [Губарева А. В., 2009]. Имеются сведения, что гиперплазия СЖ при акне регулируется с-МYC [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 иммуноопосредованных (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 *S. 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]. Подчеркивается 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 гиперандрогенемии на фоне гиперпрогестеронемии и гипоэстрогении [Zouboulis C. C., 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 (К6, К16 и К17), 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 прогрессирующим 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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 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 с 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 с 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 эффективности.

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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 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- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 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, IL-26, IL-28A / IFN- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 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 с 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, MIP 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 клинко-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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 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 клинико-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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 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-anamnestическими 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 им. 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. 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- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 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, аксогенеза, 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); 24th Congress European Academy of Dermatology and Venereology (Copenhagen, Denmark, 2015); 13th 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); 15th International Conference on Innate Immunity in

memory of Alessandro Moretta (Chania, Crete, 2018); 27th 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 исследований, 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. В период 2011-2024 гг. с диагнозом L70 Угри на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (зав. кафедрой - д.м.н., профессор Н. Н. Потехаев) 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) 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.

Применялись следующие **методы исследования:** клиничко-anamnestические, лабораторные, иммунологические, молекулярно-генетические, гистологические, 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, включавшие данные клинического обследования и лабораторных исследований. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Excel (Microsoft Office 365).

Иммунологические исследования выполнены на кафедре иммунологии Института биомедицины (МБФ) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет (зав. кафедрой – академик РАН М.Р. Хаитов). 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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 1) 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) в соответствии с рекомендациями производителя.

Определение экспрессии генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 типов (*TLR2* и *TLR4*) в лейкоцитах периферической крови пациентов проведено методом ПЦР в режиме реального времени 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). Подсчет уровня экспрессии целевых генов оценивался относительно гена домашнего хозяйства - β -актина. Для определения абсолютного количества копий использовался метод 2- $\Delta\Delta CT$. Экспрессия гена представлена в относительных единицах (отн.ед).

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России (президент - академик РАН А.Г. Румянцев, зав. лабораторией - к.м.н. Е.В.Райкина) и в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова (директор - академик РАН С.И. Куцев, зав. лабораторией - профессор Р.А. Зинченко) методом высокопроизводительного секвенирования ДНК - секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS). Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови обследованных пациентов с использованием набора CellSep Advanced Kit. (DiaSorin Ireland Ltd., Ирландия) согласно инструкции производителя. Проведено секвенирование 711 генов. Приготовление индивидуальных лигированных библиотек проводилась с помощью набора NebNext Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs, США). Для пробоподготовки была использована методика гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям изученных генов, с использованием кастомной панели 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). 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. Обработка данных секвенирования проводилась в два этапа. На 1 этапе была выполнена обработка данных с использованием автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа. На 2 этапе применен кастомный алгоритм, разработанный в лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, включавший оценку качества секвенирования, выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (GRCh37/hg19), постпроцессинг

выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству. 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-программы HaploReg (v4.1, update 05.11.2015; с дополнением v 4.2 update 24.09.2023) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>).

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 с применением ряда методов предсказания патогенности замен (Sorting Tolerant From Intolerant, SIFT 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>). 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 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/ и NNSplice https://fruitfly.org/seq_tools/splice.html. 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). 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://acmg.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, Human Gene Mutation Database (HGMD), базы данных известных генетических вариантов dbSNP: 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. Проведена оценка наблюдаемого распределения генотипов по 711 генам 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 выполнено с помощью базы данных <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/>). Проведен анализ функционального значения 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 $r^2 \geq 0,8$. 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/>). Регуляторный потенциал (regSNPs) оценен 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>). Исследование функционального значения генов-кандидатов в биологических путях организма выполнено с помощью онлайн программы Gene Ontology (<https://geneontology.org/>, Version 16.11.2021). Для коррекции на множественные сравнения использовались показатель False Discovery Rate (FDR) В работу включались данные с уровнем значимости $pFDR \leq 0,05$ ($p_{bonf} \leq 0,05$). 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).

Морфологическое и иммуногистохимическое исследования проведены в патоморфологическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России и патологоанатомическом отделении РДКБ - филиале ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). Морфологическое исследование проводили по стандартному протоколу согласно инструкции производителя.

Иммуногистохимическим методом оценивали экспрессию рецепторов андрогенов (Androgen Receptor), рецепторов эстрогенов (Estrogen Receptor), рецепторов прогестерона (Progesteron Receptor), лангерина (Langerin), с-МҮС, рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR), бета-катенина (beta-Catenin) с использованием антител:

- для выявления рецепторов андрогенов использовали антитела мышинные моноклональные к

человеческому рецептору андрогена (Androgen Receptor), клон AR441, разведение 1:50 («ДАКО», Дания),

- для выявления рецепторов эстрогенов использовали антитела мышинные моноклональные к человеческому рецептору эстрогена (Estrogen Receptor), клон 1D5, готовые к применению (Ready-to-Use, RTU) («ДАКО», Дания),

- для выявления рецепторов прогестерона использовали антитела мышинные моноклональные к человеческому рецептору прогестерона (Progesterone Receptor), клон PgR636, готовые к применению (RTU) («ДАКО», Дания),

- для выявления мембранного рецептора клеток Лангерганса - лангерина (Langerin) использовали мышинные моноклональные анти-Langerin-антитела SDM8, разведение 1:100 («Xiamen Talent Biomedical Technology Co., Ltd.», Китай),

- для выявления фактора транскрипции с-МЫС использовали мышинные моноклональные анти-с-МЫС-антитела 9E/11, разведение 1:30, концентрированные («Xiamen Talent Biomedical Technology Co., Ltd.», Китай),

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

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

Количественную оценку экспрессии изученных ИГХ-маркеров проводили при помощи программного обеспечения для анализа изображений QuPath по протоколу производителя. Оценивали интенсивность ядерной (рецепторы андрогенов, эстрогенов, прогестерона, фактора транскрипции с-МЫС), 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 с-МЫС) и мембранном/цитоплазматическом (лангерин, EGFR, бета-катенин) локусе. Автоматически рассчитывалась позитивность. Для каждого изучаемого маркера позитивность определяли в трёх компартментах: в кератиноцитах эпидермиса, фибробластах дермы и в себоцитах сальных желез. Разметка компартментов проводилась на площади не менее 1 мм² препарата с иммуногистохимическим окрашиванием с помощью инструментов для создания аннотаций. Результаты анализа представлены процентом позитивных ядер, которые в исследуемом срезе автоматически рассчитывались программой QuPath для каждого выделенного компартмента как отношение позитивных ядер к общему количеству ядер.

Статистическая обработка результатов. 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% доверительного интервала (95%-й ДИ). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (по критерию 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; трех и более несвязанных выборок – критерий Краскела–Уоллиса. 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 χ^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. 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).

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. Для построения модели предсказания наличия/отсутствия исхода были применены алгоритмы машинного обучения, позволяющие построить 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 χ^2 . Построенные модели были протестированы с использованием независимого тестового набора. Для оценки качества

построенных моделей были использованы 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. Все построенные модели были сравнены между собой по метрике ROC-AUC с помощью критерия ДеЛонга (DeLong).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика исследуемых групп. 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 ($p > 0,05$). Основная группа: 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. Группа сравнения: 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) (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика пациентов с 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 1, в исследуемой группе преимущественно были больные 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. На втором месте были больные в возрасте 28 лет и старше - 69 (22.3%) пациентов (47; 30.7% и 22; 14.1%), на третьем - в возрасте 24-27 лет - 44 (14.2%) пациентов (29; 19.0% и 15; 9.6%) соответственно.

Анализ гендерных 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 заболевания 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 дерматоза показал, что наиболее часто первые симптомы 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 легкой-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 комбинированные оральные контрацептивы (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. Установлено, что наличие семейного анамнеза наследственной отягощенности по акне у брата достоверно повышает риск развития акне в 1,99 раза. Анализ корреляции клинико-анамнестических данных и приема системного изотретиноина (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 клинико-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.

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- λ 2, IL-29 / IFN- λ 1) в развитии акне

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 степенью 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) также 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 ($p > 0,05$). 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- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 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.

Результаты анализа экспрессии генов *TLR2* и *TLR4* в лейкоцитах периферической крови

Экспрессия гена *TLR2* в лейкоцитах периферической крови у пациентов с акне тяжелого течения была достоверно выше (1.2 [0.86; 2.37] отн.ед), 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 была достоверно выше (9.66 [5.32; 53.94] отн.ед.), чем в группе сравнения (1.23 [0.89; 2.24] отн. ед.) ($p<0.001$). 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, 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.

Оценка результатов молекулярно-генетического исследования

В соответствие 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 с применением ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT <http://provean.jcvi.org/>, PolyPhen2-HDIV, PolyPhen2-HVAR <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) были определены достоверно значимые частоты альтернативных аллелей в группах пациентов с акне в сравнении с группой сравнения и отобраны SNPs генов достоверно оказывающих влияние на формирование акне ($p<0,05$). 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, который позволил дифференцировать 113 генов по их преимущественной функциональной значимости влияния на регуляторные механизмы течения акне. Изученные гены были объединены в 20 групп.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов липидогенеза. Выявлено, что все SNPs генов *CUBN*, *SMPD1*, *LRP5* в экзонах достоверно ассоциированы с акне тяжелой степени, из которых 1 полиморфный локус гена rs1050239 *SMPD1* (ОШ = 3 95%-й ДИ 1,071-8,403; p=0,036) имеет достоверную сильную ассоциативную связь по риску заболевания. Достоверно ассоциированы с риском развития болезни 1 SNPs гена *CUBN* rs1033765 (ОШ = 2,94 95% ДИ 1,069-8,058, p=0,036) и 5 SNPs гена *LRP5* (-.) ОШ =3 95% ДИ 1,326-6,784, p=0,008, rs599083 ОШ =2,65 95% ДИ 1,065-6,602, p=0,036, rs683978 ОШ = 2,65 95% ДИ 1,065-6,601, p=0,036, rs554734 ОШ =2,65 95% ДИ 1,070-6,602, p=0,036, rs607887 ОШ =2,451 95% ДИ 1,023-5,873, p=0,044) в интронах. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов метилирования ДНК. Установлено, что 2 SNPs гена *DNMT3B* (rs605889 ОШ =0,471 95% ДИ 0,222-0,995, p=0,048, rs2424922 ОШ = 0,471 95% ДИ 0,223-0,995, p=0,047) в экзонах и 1 SNPs гена *DNMT3A* (-.) ОШ = 0,01 95% ДИ 0,001-0,176, p=0,002) и 4 SNPs гена *DNMT3B* (rs1997797 ОШ =0,47 95% ДИ 0,222-0,995, p=0,048, rs6058892 ОШ =0,48 95% ДИ 0,222-0,995 p=0,047, rs2424928 ОШ =0,47 95% ДИ 0,223-0,994 p=0,048, rs2065576 ОШ =0,47 95% ДИ 0,223-0,995; p=0,047) в интронах достоверно оказывают протективное действие в развитии акне. Полученные нами данные о полиморфизме генов метилирования ДНК свидетельствуют об отсутствии ассоциации с развитием акне тяжелого течения. Эти данные позволяют высказать предположение о протективном действии данных генов в развитии акне.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. По одному SNPs гена *NSUN2* (rs100620863, ОШ =3,144 95% ДИ 1,124- 8,795 p=0,028) и гена *AP3B1* (rs6453373, ОШ=6,858 95% ДИ 1,676-28,065, p=0,007) в экзонах достоверно предрасполагает к развитию дерматоза. Выявлено, что 2 SNPs гена *NSUN2* (rs6884320 ОШ = 2,66 95% ДИ 1,016-6,994, p=0,046, rs10076470 ОШ = 3 95% ДИ 1,071-8,404, p=0,036) в интронах, 1 SNPs гена *PTCH1* (rs574688 ОШ = 2,85 95% ДИ 1,018-8,023 p=0,045) в интроне и 1 SNPs гена *NSUN2* в регионе 5'-UTR (rs4702373 ОШ =3,14 95% ДИ 1,124-8,795 p=0,028) достоверно ассоциированы с риском развития болезни. 1 SNPs гена *MVK* в регионе 5'-UTR (rs67606936, ОШ=0,05 95% ДИ 0,005-1,057, p=0,05) и 1 SNPs гена *SUFU* (.) с.*85C>A, ОШ= 0,072 95% ДИ 0,019-0,274, p=0,0001) достоверно оказывают протективное значение в развитии акне. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено, что по одному SNPs гена *TTC7A* (rs17480869 ОШ = 2,79 95% ДИ 1,066-7,309, $p=0,037$) и гена *SH3BP2* (-.) ОШ = 2,49 95% ДИ 1,075-5,787, $p=0,033$) в экзонах достоверно ассоциированы с риском формирования дерматоза. Выявлено, что 1 SNPs гена *PMM2* (rs8053440 ОШ = 4,75 95% ДИ 1,056-21,373, $p=0,042$), 4 SNPs гена *TTC7A* (rs2033533 ОШ = 10,37 95% ДИ 1,345-79,926, $p=0,023$, rs6018838 ОШ = 2,79 95% ДИ 1,065-7,309, $p=0,036$, rs6751599 ОШ = 2,79 95% ДИ 1,066-7,310, $p=0,036$, rs7576915 ОШ = 2,79 95% ДИ 1,066-7,309, $p=0,037$), 1 SNPs гена *NHEJ1* (rs7585742 ОШ = 2,67 95% ДИ 1,256-5,662, $p=0,011$), 1 SNPs гена *CBLB* (-.) ОШ = 2,73 95% ДИ 1,155-6,446, $p=0,022$) в интронах и 1 SNPs гена *RASGRP1* в регионе 5'-UTR (rs55728265 ОШ = 12,32 95% ДИ 1,606-94,463; $p=0,016$) достоверно ассоциированы с риском тяжелого течения акне. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов цитокинов и их рецепторов. Выявлено, что 1 SNPs гена *SH2B3* (rs3184504 ОШ = 0,427 95% ДИ 0,192-0,949, $p=0,037$) в экзонах оказывает протективное действие. 1 SNPs гена *SH2B3* (-.) (с.-12190A>C) в регионе 5'-UTR достоверно ассоциирован с повышенным риском дерматоза (ОШ = 5,44 95% ДИ 2,101-14,111, $p=0,0005$). Выявленные SNPs в интронах гена *IL10* rs3021094 (ОШ = 2,18, 95% ДИ 0,048-127,204, $p=0,049$), гена *IL2RA* rs7069976 (ОШ = 2,48 95% ДИ 0,048-127,204, $p=0,049$) и гена *IL1RN* rs928940 (ОШ = 1,65 95% ДИ 0,654-4,141, $p=0,049$), rs2232354 (ОШ = 2,39 95% ДИ 0,765-7,477, $p=0,049$) и rs380092 (ОШ = 1,28 95% ДИ 0,609-2,686, $p=0,049$), позволяют диагностировать ассоциацию с тяжелым течением акне. 2 SNPs гена *IL21R* rs869265307 (ОШ = 0,26 95% ДИ 0,082-0,792, $p=0,018$ и rs3093377 (ОШ = 0,35 95% ДИ 0,152-0,821, $p=0,015$) в интронах оказывают протективное действие. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов роста. Выявлено, что 1 SNP гена *MAP3K14* (rs1047833 ОШ = 2,63 95% ДИ 1,143-6,049; $p=0,023$) в экзонах достоверно ассоциирован с развитием акне тяжелой степени, а по одному SNPs генов *TNFRSF4* (rs17568 ОШ = 0,407 95% ДИ 0,178-0,931; $p=0,033$) и *PIK3R1* (rs61749601 ОШ = 0,216 95% ДИ 0,049-0,953; $p=0,043$) обеспечивают защитное действие от развития болезни. Достоверно предрасполагают к развитию акне тяжелого течения: 2 SNPs гена *PLCG2* (rs4888183 ОШ = 2,55 95% ДИ 1,204-5,416; $p=0,014$, rs12596639 ОШ = 3,33 95% ДИ 1,082-10,237; $p=0,036$) и 1 SNPs гена *MAP3K14* (-.) ОШ = 4,67 95%

ДИ 1,685-12,927; $p=0,003$) в интронах. Кроме того, достоверно ассоциированы с заболеванием SNPs в генах *TNFSF12* (rs1128963 ОШ = 2,357 95% ДИ 1,041-5,337; $p=0,039$) в регионе 3'-UTR и *PDGFRB* (-) ОШ = 5,03 95% ДИ 1,938-13,028; $p=0,0009$) в регионе upstream. 2 SNPs гена *PLCG2* (rs4072830 ОШ = 0,387 95% ДИ 0,182-0,823; $p=0,013$, rs4072828 ОШ = 0,429 95% ДИ 0,201-0,917; $p=0,029$), 1 SNPs гена *MAP3K14* (rs2074289 ОШ = 0,22 95% ДИ 0,04-0,953; $p=0,043$) в интронах оказывают протективное действие. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов интерферонов. Установлено, что 1 SNPs гена *MEFV* (rs104895094 ОШ = 1,52 95% ДИ 0,231-18,143; $p=0,049$) и 1 SNPs гена *JAK1* (rs61735631 ОШ = 2,06 95% ДИ 0,0965-43,775, $p=0,05$) в экзонах достоверно ассоциированы с риском заболевания. 1 SNPs гена *IRF7* (rs1061502 ОШ = 0,407 95% ДИ 0,178-0,931; $p=0,03$) обеспечивает достоверно протективное действие по заболеванию. 1 SNPs гена *IRF7* (rs11246213 ОШ = 0,407 95% ДИ 0,178-0,931; $p=0,033$) и по одному SNPs генов *MEFV* (rs767067 ОШ = 0,15 95% ДИ 0,036-0,597; $p=0,007$), *IRF8* (rs2270501 ОШ = 0,416 95% ДИ 0,186-0,933; $p=0,033$) и *IFNGR1* (rs3799488 ОШ = 0,299 95% ДИ 0,106-0,843; $p=0,022$) в интонах обеспечивают достоверно защитный эффект в развитии дерматоза. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов иммуноглобулинов. Выявлено, что 1 SNPs гена *MPI* (rs1130741 ОШ = 2,43 95% ДИ 1,096-5,401; $p=0,029$) в экзонах достоверно повышает риск развития заболевания. По одному SNPs гена *MPI* (rs139190144 ОШ = 0,09 95% ДИ 0,009-0,841; $p=0,035$) и гена *BCL11B* rs1152783 ОШ = 0,379 95% ДИ 0,157-0,916; $p=0,031$) оказывают протективный эффект. 3 SNPs гена *MPI* (rs11638130 ОШ = 2,34 95% ДИ 1,053-5,189; $p=0,036$, rs11633472 ОШ = 2,25 95% ДИ 1,011-4,987; $p=0,047$, rs7495739 ОШ = 2,337 95% ДИ 1,053-5,189; $p=0,036$) в интронах ассоциированы с повышенным риском развития дерматоза, один SNPs гена *DOCK8* (rs10814836 ОШ = 0,292 95% ДИ 0,112-0,759; $p=0,011$) оказывает протективное действие. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов адапторных белков TLR-рецепторов. Установлено, что 1 SNPs гена *TICAM1* (rs7255265 ОШ = 2,24 95% ДИ 1,063-4,739; $p=0,034$) в экзонах достоверно ассоциирован с риском формирования заболевания. 2 SNPs гена *UNC93B1* (-.) ОШ = 3,02 95% ДИ 1,264-7,203; $p=0,013$ и (-.) ОШ = 4,35 95% ДИ 1,760-10,758; $p=0,001$) в интронах выявлена достоверная ассоциация с риском развития акне. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов комплемента. Выявлено, что 2 SNPs гена *C8A* (rs652785 ОШ = 2,64 95% ДИ 1,188-5,850; $p=0,017$) и гена *CFI* (rs2298749 ОШ = 2,451 95% ДИ 1,023-5,873; $p=0,044$) в экзонах достоверно ассоциированы с риском развития болезни. Достоверно ассоциированы с риском формирования дерматоза 5 SNPs генов системы комплемента в интронах: *C3* (rs2547438 ОШ = 3,14 95% ДИ 1,125-8,795; $p=0,029$), *C3* (rs2250656 ОШ = 2,89 95% ДИ 1,163-7,179; $p=0,022$), *CFI* (rs5860990 ОШ = 2,45 95% ДИ 1,023-5,873; $p=0,044$), *CFI* (rs17610314 ОШ = 2,89 95% ДИ 1,163 -7,179; $p=0,022$), *C6* (rs10512766 ОШ = 2,67 95% ДИ 1,115-6,378; $p=0,027$). 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов кислородного метаболизм и антиоксидантной системы. Выявлено, что 1 SNPs гена *MYH11* (rs1050113 ОШ = 2,65 95% ДИ 1,065-6,602; $p=0,036$) в экзонах достоверно повышает риск развития заболевания, 2 SNPs гена *ABCA1* (rs2230806 ОШ = 0,184 95% ДИ 0,083-0,409; $p=0,00003$ и rs2230805 ОШ = 0,298 95% ДИ 0,137-0,648; $p=0,002$) в экзонах оказывают протективное значение. Достоверно повышенный риск установлен для 4 SNPs генов *AK2* (rs11591185 ОШ = 7,99 95% ДИ 1,026-62,199; $p=0,047$), *NSF* (rs199455 ОШ = 2,83 95% ДИ 1,219-6,557; $p=0,015$), *ABCA1* (rs2777801 ОШ = 2,54 95% ДИ 1,026-6,283; $p=0,044$), *KSR2* (rs2063943 ОШ = 2,57 95% ДИ 1,205-5,488; $p=0,016$) в интронах. 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 антимикробной защиты, клеточной пролиферации, дифференцировке и экспрессии генов, являясь фактором рецидивирующего течения заболевания.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов формирования соединительно-тканного каркаса. Выявлено, что 2 SNPs гена *DNAH5* (rs6554827 ОШ = 2,363 95% ДИ 1,105-5,055;

$p=0,026$, rs7703349 ОШ = 2,209 95% ДИ 1,041-4,689; $p=0,038$) и по одному SNPs генов *TMPRSS6* (rs2235321 ОШ = 2,337 95% ДИ 1,053-5,189; $p=0,036$) и *DNAH11* (rs12536928 ОШ = 2,33 95% ДИ 1,068-5,099; $p=0,034$) в экзонах достоверно повышают риск развития акне. Выявлено, что интронах достоверно достоверно ассоциированы с риском развития дерматоза: 12 SNPs гена *DNAH5* (rs11955262 ОШ = 2,36 95% ДИ 1,105-5,056, $p=0,027$; rs72735025 ОШ = 2,45 95% ДИ 1,084-5,556, $p=0,031$; rs6554828 ОШ = 2,36 95% ДИ 1,105-5,056, $p=0,027$; rs7720415 ОШ = 2,21 95% ДИ 1,041-4,689, $p=0,039$; rs1445810 ОШ = 2,36 95% ДИ 1,105-5,056, $p=0,027$; rs397769827 ОШ = 2,36 95% ДИ 1,105-5,056, $p=0,027$; rs1445807 ОШ = 2,36 95% ДИ 1,105-5,056, $p=0,027$; rs10513159 ОШ = 2,36 95% ДИ 1,105-5,056, $p=0,027$; rs1445804 ОШ = 3,32 95% ДИ 1,041-10,604, $p=0,042$; rs3765045 ОШ = 3,77 95% ДИ 1,355-10,486, $p=0,011$; rs72735065 ОШ = 3,94 95% ДИ 1,417-10,943, $p=0,008$; rs35925547 ОШ = 4,11 95% ДИ 1,481-11,415, $p=0,007$), 6 SNPs гена *COL2A1* (rs1635550 ОШ = 3,07 95% ДИ 1,205-7,817, $p=0,019$; rs1635534 ОШ = 2,78 95% ДИ 1,109-6,976, $p=0,029$; rs1793915 ОШ = 2,78 95% ДИ 1,109-6,97, $p=0,029$; rs1793913 ОШ = 2,78 95% ДИ 1,109-6,976, $p=0,029$; rs1793912 ОШ = 2,78 95% ДИ 1,109-6,976, $p=0,029$; rs1034762 ОШ = 2,78 95% ДИ 1,109-6,976, $p=0,029$), 3 SNPs гена *TMPRSS6* (rs2543519 ОШ = 5,05 95% ДИ 1,126-22,661, $p=0,034$; rs2179229 ОШ = 2,72 95% ДИ 1,276-5,796, $p=0,009$; rs2235326 ОШ = 2,269 95% ДИ 1,076-4,787, $p=0,031$), 3 SNPs гена *DNAH11* (rs2965409 ОШ = 2,64 95% ДИ 1,223-5,712, $p=0,013$; rs2074760 ОШ = 2,53 95% ДИ 1,175-5,483, $p=0,018$; rs2240471 ОШ = 2,34 95% ДИ 1,053-5,189, $p=0,037$) и 1 SNPs гена *COL5A1* (rs10858281 ОШ = 2,21 95% ДИ 1,047-4,653, $p=0,037$) в интронах. Протективный эффект оказывают 1 SNPs гена *NF2* (rs2530664 ОШ = 0,395 95% ДИ 0,168-0,926, $p=0,032$), 1 SNPs гена *DNAH5* (rs13170062 ОШ = 0,448 95% ДИ 0,204-0,982, $p=0,045$), 1 SNPs гена *ITGA2* (rs2303126 ОШ = 0,216 95% ДИ 0,049-0,953, $p=0,043$) в интронах. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов клеток и компонентов свертывающей системы крови. Выявлено, что 1 SNPs гена *GGCX* (rs699664 ОШ = 3,328 95% ДИ 1,276-8,675, $p=0,013$) в экзонах достоверно ассоциирован с риском тяжелого течения акне. Протективный эффект оказывают по одному SNPs гена в экзонах *TBXA2R* (rs5748 ОШ = 0,21 95% ДИ 0,064-0,689, $p=0,010$) и гена *F2RL3* (rs773902 ОШ = 0,317 95% ДИ 0,142-0,707, $p=0,005$). Установлено, что 6 SNPs достоверно ассоциированы с повышенным риском акне: в интронах 3 SNPs гена *GYP A* (rs62334652 ОШ = 2,180 95% ДИ 1,020-4,659), $p=0,044$, rs70953778 ОШ = 2,18 95% ДИ 1,020-4,659, $p=0,044$; rs62334653 ОШ = 2,180 95% ДИ 1,020-4,659, $p=0,044$), 1 SNPs гена *GGCX* (rs78831337 ОШ = 4,33 95% ДИ 1,231-15,255, $p=0,022$). Кроме того, достоверно повышенный риск обеспечивают 1 SNPs

гена *TBXA2R* (-.) ОШ = 3,01 95% ДИ 1,214-7,482, $p=0,017$) в регионе 5'UTR и 1 SNPs гена *GGCX* (rs115669754 ОШ = 4,33 95% ДИ 1,230-15,255, $p=0,022$) в регионе upstream. 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 инфильтрацию кожи и является патогенетическим механизмом тяжелого течения акне.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов, регулирующих воспаление.

Выявлено, что 2 SNPs гена *PLEKHM1* (rs71238846, ОШ = 0,166 95% ДИ 0,047-0,591, $p=0,005$; rs12452076 ОШ = 0,17 95% ДИ 0,047-0,591, $p=0,005$) в экзонах достоверно ассоциированы с развитием акне, но не являются фактором риска (ОШ <1). Достоверно ассоциированы с риском развития акне 2 SNPs гена *RNF31* (rs2295979 ОШ = 2,21 95% ДИ 1,041-4,689, $p=0,039$; rs4982862 ОШ = 2,21 95% ДИ 1,041-4,689, $p=0,039$), 1 SNPs гена *USP18* (rs4819484 ОШ = 2,96 95% ДИ 1,239-7,059, $p=0,015$) и 1 SNPs гена *DNAJC21* (rs37437 ОШ = 11 95% ДИ 1,189-101,717, $p=0,034$) в интронах. Протективное действие оказывает 1 SNPs гена *PLEKHM1* (rs56192752 ОШ = 0,166 95% ДИ 0,047-0,591, $p=0,005$) в интронах. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов апоптоза. Выявлено, что по одному SNPs гена *CTSC* (rs217086 ОШ = 4,43 95% ДИ 1,549-12,654, $p=0,005$) и гена *MAP2K2* (rs10250 ОШ = 2,43 95% ДИ 1,096-5,401, $p=0,029$) в экзонах достоверно ассоциированы с риском развития акне. 1 SNPs гена *BCL10* (rs3768235 ОШ = 0,106 95% ДИ 0,027-0,418, $p=0,001$) в экзонах имеет протективное значение. Кроме того, достоверно ассоциированы с повышенным риском акне 6 SNPs гена *MIR5096* (rs796277765 ОШ = 2,34 95% ДИ 1,085-5,055, $p=0,030$; rs3819013 ОШ = 2,63 95% ДИ 1,204-5,751, $p=0,015$; rs12092604 ОШ = 2,63 95% ДИ 1,203-5,751, $p=0,015$; rs3754232 ОШ = 2,34 95% ДИ 1,085-5,055, $p=0,030$; rs7541057 ОШ = 2,53 95% ДИ 1,157-5,524, $p=0,020$; rs2275856 ОШ = 2,7 95% ДИ 1,168-6,273, $p=0,020$) в регионе ncRNA_intronic, 6 SNPs гена *BUB1B* (rs2172742 ОШ = 2,37 95% ДИ 1,123-5,012, $p=0,024$; rs2305653 ОШ = 2,37 95% ДИ 1,123-5,011, $p=0,023$; rs12898804 ОШ = 2,37 95% ДИ 1,123-5,011, $p=0,023$; rs12899102 ОШ = 2,37 95% ДИ 1,123-5,012, $p=0,023$; rs11630664 ОШ = 2,48 95% ДИ 1,172-5,251, $p=0,017$; rs2290551 ОШ = 2,37 95% ДИ 1,123-5,011, $p=0,023$) в интронах, 2 SNPs гена *CARD11* (rs1628709 ОШ = 2,77 95% ДИ 1,113-6,886, $p=0,028$; -.) ОШ = 3,18 95% ДИ 1,373-7,361, $p=0,007$) в интронах, 1 SNPs гена *CTSC* (rs217116 ОШ = 3,86 95% ДИ 1,326-11,224, $p=0,013$) в интроне, 1 SNPs гена *MAP2K2* (rs350911 ОШ = 2,4 95% ДИ 1,071-5,374, $p=0,033$) в интронах. 1 SNPs гена *BCL10* (rs12562182 ОШ = 0,300 95% ДИ 0,094-0,960, $p=0,042$) в интронах оказывает протективное действие. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов репарации ДНК. Достоверно повышенный риск оказывают 2 SNPs гена *ERCC2* (rs13181 ОШ = 2,93 95% ДИ 1,266-6,795, p=0,012; rs1052555 ОШ = 3,70 95% ДИ 1,496-9,166, p=0,004), 1 SNPs гена *BRCA2* (rs1801406 ОШ = 2,54 95% ДИ 1,018-6,327, p=0,046) и 1 SNPs гена *MSH6* (rs1042821 ОШ = 3,67 95% ДИ 1,199-11,263, p=0,022) в экзонах. 1 SNPs гена *ERCC6L2* (rs690528 ОШ = 0,452 95% ДИ 0,210-0,970, p=0,041) в экзонах оказывает протективное действие. Установлено, что достоверно ассоциированы с повышенным риском развития акне в интронах: 3 SNPs гена *BRCA2* (rs206119 ОШ = 2,84 95% ДИ 1,269-6,363, p=0,011; -(.) ОШ = 2,92 95% ДИ 1,116-7,635, p=0,029; rs11571662 ОШ = 2,92 95% ДИ 1,116-7,635, p=0,029), 2 SNPs гена *MAD2L2* (rs2233027 ОШ = 3,89 95% ДИ 1,101-13,771, p=0,035; rs2233024 ОШ = 4,11 95% ДИ 1,165-14,502, p=0,027), 2 SNPs гена *SMARCA1* (rs284550 ОШ = 9,15 95% ДИ 1,181-70,841, p=0,034; -(.) ОШ = 2,67 95% ДИ 1,017-6,994, p=0,046), 1 SNPs гена *FANCM* (-(.) ОШ = 3,70 95% ДИ 1,497-9,167, p=0,004), 1 SNPs гена *BLM* (rs2072352 ОШ = 2,67 95% ДИ 1,115-6,377, p=0,027), 1 SNPs гена *ERCC2* (rs1799787 ОШ = 3,56 95% ДИ 1,436-8,805, p=0,006), 1 SNPs гена *MSH6* (rs1800934 ОШ = 3,328 95% ДИ 1,082-10,236, p=0,035), 1 SNPs гена *BUB1* (-(.) ОШ = 3,14 95% ДИ 1,317-7,498, p=0,009), 1 SNPs гена *NAF1* (-(.) ОШ = 3,5 95% ДИ 1,140-10,743, p=0,029), 1 SNPs гена *ZRSR2* (rs5936060 ОШ = 2,24 95% ДИ 1,026-4,899, p=0,043); в регионе 5'UTR: 1 SNPs гена *MASTL* (rs7907988 ОШ = 3,86 95% ДИ 1,326-11,224, p=0,013), 1 SNPs гена *ERCC5* (rs2296147 ОШ = 2,67 95% ДИ 1,247-5,727, p=0,011), 1 SNPs гена *RPL26* (rs9902180 ОШ = 3,14 95% ДИ 1,124-8,795, p=0,028), 1 SNPs гена *RAD51C* (rs12946397 ОШ = 5,36 95% ДИ 1,197-23,983, p=0,028), 1 SNPs гена *NAF1* (rs936562 ОШ = 2,54 95% ДИ 1,026-6,283, p=0,044), 1 SNPs гена *ATP6API* (-(.) ОШ = 4,83 95% ДИ 1,862-12,517, p=0,001) в регионе 3'UTR и в регионе upstream 1 SNPs гена *DDB2* (-(.) dist=22 ОШ = 8,93 95% ДИ 2,579-30,917, p=0,0005). 1 SNPs гена *CTPS1* (rs12144160 ОШ = 0,359 95% ДИ 0,151-0,859, p=0,021) в интроне оказывает протективный эффект. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов ангиогенеза. Выявлено, что 1 SNPs гена *ACVRL1* (rs2071218 ОШ = 2,25 95% ДИ 1,064-4,756, p=0,034) в интронах достоверно ассоциирован с повышенным риском развития акне, 1 SNPs гена *RASA1* (rs3752862 ОШ = 0,323 95% ДИ 0,147-0,707, p=0,004) в интронах имеет протективный эффект. 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.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов аксоногенеза. Установлено, что 1 SNPs гена *PHOX2B* (-.) ОШ = 4,48 95% ДИ 1,614-12,406, $p=0,003$) в экзонах достоверно повышает риск формирования акне. 1 SNPs гена *RET* (-.) ОШ = 2,33 95% ДИ 1,067-5,098, $p=0,033$) в интронах достоверно ассоциирован с повышенным риском развития дерматоза, 1 SNPs гена *RET* (rs3026755 ОШ = 0,09 95% ДИ 0,009-0,841, $p=0,035$) в интронах имеет протективное значение. Полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов аксоногенеза акне тяжелого течения, что играет роль в патогенезе дерматоза.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов меланогенеза. Выявлено, что 4 SNPs гена *LYST* (rs2273584 ОШ = 2,82 95% ДИ 1,216-6,529, $p=0,015$; rs6696123 ОШ = 2,71 95% ДИ 1,167-6,27, $p=0,020$; rs3820553 ОШ = 2,71 95% ДИ 1,167-6,273, $p=0,020$; rs1063128 ОШ = 2,71 95% ДИ 1,167-6,273, $p=0,020$), 1 SNPs гена *SLC45A2* (rs16891982 ОШ = 3 95% ДИ 1,138-7,906, $p=0,026$) и 1 SNPs гена *MYO5A* (rs1724577 ОШ = 18,76 95% ДИ 0,946-371,894, $p=0,049$) в экзонах достоверно ассоциированы с тяжелым течением болезни. 2 SNPs гена *MLPH* (rs3817362 ОШ = 0,259 95% ДИ 0,089-0,754, $p=0,013$ и rs3817363 ОШ = 0,216 95% ДИ 0,049-0,953, $p=0,043$) в экзонах оказывают протективное значение. 4 SNPs гена *LYST* (rs6667717 ОШ = 2,706 95% ДИ 1,167-6,272, $p=0,020$; rs6429275 ОШ = 2,70 95% ДИ 1,167-6,272, $p=0,020$; rs12565325 ОШ = 2,71 95% ДИ 1,167-6,272, $p=0,020$; -.) ОШ = 2,36 95% ДИ 1,041-5,337, $p=0,039$), 1 SNPs гена *MLPH* (-.) ОШ = 2,49 95% ДИ 1,074-5,787, $p=0,033$) и 1 SNPs гена *SLC45A2* (rs183671 ОШ = 3,37 95% ДИ 1,251-9,075, $p=0,016$) в интронах достоверно ассоциированы с акне тяжелого течения. По одному SNPs в гене *PTPN11* (rs3741983 ОШ = 0,43 95% ДИ 0,183-0,987, $p=0,046$) и в гене *FAH* (rs2114716 ОШ = 0,395 95% ДИ 0,181-0,864, $p=0,020$) в интронах оказывают протективное значение. Полученные нами данные впервые свидетельствуют о достоверной ассоциации SNPs генов меланогенеза с акне тяжелого течения, что является патогенетическим механизмом развития дерматоза.

Анализ распределения полиморфных вариантов генов факторов транскрипции. Установлено, что 4 SNPs гена *KMT2D* (rs3741622 ОШ = 2,779 95% ДИ 1,163-6,643, $p=0,021$; rs3782357 ОШ = 2,532 95% ДИ 1,141-5,621, $p=0,022$; rs10747559 ОШ = 2,180 95% ДИ 1,020-4,659, $p=0,044$; rs2241726 ОШ = 2,532 95% ДИ 1,141-5,621, $p=0,022$), 2 SNPs гена *NSD1* (rs1363405 ОШ = 5,28 95% ДИ 1,511-18,484, $p=0,009$; rs28932178 ОШ = 4,11 95% ДИ 1,165-14,502, $p=0,027$) в экзонах достоверно ассоциированы с повышенным риском развития заболевания. По одному SNPs в генах *STAT2* (rs2066807 ОШ = 0,261 95% ДИ 0,094-0,721, $p=0,009$), *SKIV2L* (rs449643 ОШ = 0,196 95% ДИ 0,054-0,714, $p=0,013$) в экзонах оказывают протективный эффект. Достоверно ассоциированы с повышенным риском заболевания в интронах: 6 SNPs гена *KMT2D* (-.) ОШ = 2,77 95% ДИ 1,163-6,643, $p=0,021$; rs10875914 ОШ = 2,53 95% ДИ 1,141-5,62, $p=0,022$; rs11614738 ОШ = 2,780 95% ДИ 1,163-6,643, $p=0,021$; rs12580349 ОШ = 2,779 95% ДИ 1,163-6,643, $p=0,021$; rs34436857 ОШ = 2,77 95% ДИ 1,163-6,643, $p=0,021$; -.) ОШ = 2,43 95% ДИ 1,096-5,401, $p=0,028$), 1 SNPs гена *STAT3* (-.)

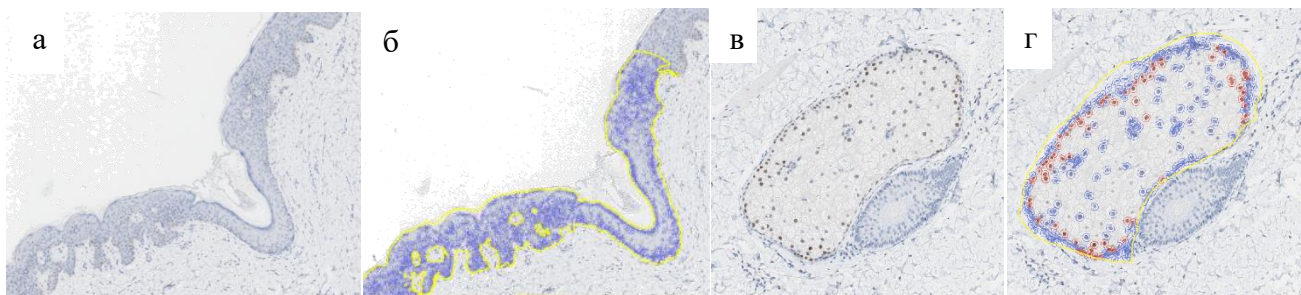
ОШ = 3,01 95% ДИ 1,214-7,482, $p=0,017$), 1 SNPs гена *SKIV2L* (rs592229 ОШ = 2,46 95% ДИ 1,160-5,215, $p=0,018$), 1 SNPs гена *GATA1* (-.) ОШ = 11 95% ДИ 1,189-101,717, $p=0,034$) и в регионе 5'UTR - 1 SNPs гена *BCOR* (-.) ОШ = 4,10 95% ДИ 1,579-10,657, $p=0,003$). 2 SNPs гена *NSD1* (rs12660023 ОШ = 0,18 95% ДИ 0,054-0,661, $p=0,009$ и rs79027751 ОШ = 0,14 95% ДИ 0,026-0,770, $p=0,023$), по одному SNPs генов: *STAT2* (rs2066818 ОШ = 0,26 95% ДИ 0,094-0,721, $p=0,009$), *SMARCA4* (-.) ОШ = 0,33 95% ДИ 0,126-0,878, $p=0,026$), *SP110* (rs7601176 ОШ = 0,41 95% ДИ 0,179-0,970, $p=0,042$) в интронах оказывают протективный эффект. 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.

Анализ функционального значения полиморфных локусов, ассоциированных с акне

Оценка предикторного потенциала проведена для 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). Согласно данных базы SIFT замена аминокислоты в полипептиде *SLC45A2* с.G1122C имеет SIFT_score=0,003 и в полипептиде *NSD1* с.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* с.G1522A score=0,994, *SLC45A2* с.G1122C score = 0,995 и *NSD1* с.T2176C score= 0,999. 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 патогенетических механизмов акне тяжелой степени тяжести.

Оценка результатов иммуногистохимического исследования

Иммуногистохимическое исследование рецепторов андрогенов. Впервые установлена 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], $p=0,848$) (Рисунок 1). 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]) ($p = 0,012$).

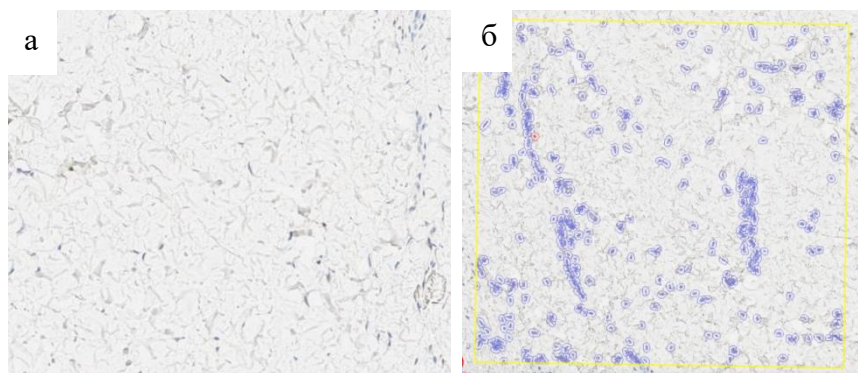


Примечание–а) экспрессия Androgen Receptor в кератиноцитах эпидермиса (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии) x150; б) экспрессия Androgen Receptor в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет - клетки с негативно окрашенными ядрами). Позитивность 0% x150; в) экспрессия Androgen Receptor в фибробластах дермы, (положительная реакция, ядерный локус экспрессии), x250; г) 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%, x250.

Рисунок 1 - Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы андрогенов (Пациентка С., 15 лет, акне тяжелая степень тяжести)

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 обоих полов ($p > 0,05$). 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) ($p < 0,005$).

Иммуногистохимическое исследование рецепторов эстрогенов. Выявлено достоверно значимое повышение экспрессии рецепторов эстрогенов в основной группе относительно группы сравнения в фибробластах дермы (0,0 [0,0; 0,124] и 0,0 [0,0; 0,0], $p = 0,019$) (Рисунок 2) 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 мужского ($p = 0,028$). 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 ($p > 0,05$).



Примечание - а) экспрессия Estrogen Receptor в фибробластах дермы (отрицательная реакция, ядерный локус экспрессии), x250; б) 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%, x250.

Рисунок 2 - Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на рецепторы эстрогенов (Пациентка К., 18 лет, акне тяжелая степень тяжести)

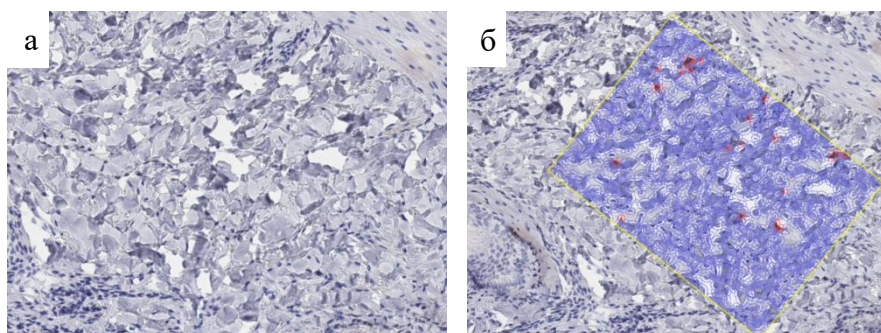
Впервые выявлены статистически достоверные различия гиперэкспрессии рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса (0,0 [0,0; 0,838]) относительно экспрессии в фибробластах дермы в группе сравнения (0,0 [0,0; 0,0]) ($p = 0,004$) при отсутствии статистически достоверных отличий в основной группе (0,0 [0,0; 0,079] и 0,0 [0,0; 0,124], соответственно; $p = 0,665$). 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 ($p > 0,05$).

Иммуногистохимическое исследование рецепторов прогестерона. Впервые установлено отсутствие статистически значимых различий экспрессии рецепторов прогестерона у пациентов мужского и женского пола в изученных компартментах и общей позитивности между исследуемыми группами. Впервые 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 ($p = 0,019$). Тогда как в остальных исследуемых компартментах как в основной группе, так и в группе сравнения статистически достоверных отличий по экспрессии рецепторов прогестерона не выявлено ($p > 0,05$).

Иммуногистохимическое исследование мембранного рецептора клеток Лангерганса - лангерина. Впервые выявлена 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, $p > 0,05$). При этом экспрессия лангерина в изученных компартментах и общая позитивность при тяжелом течении акне статистически значимо не отличалась у пациентов мужского и женского пола. 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, $p < 0,005$).

Иммуногистохимическое исследование фактора транскрипции c-MYC. Впервые установлена достоверно повышенная экспрессия c-MYC 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 c-MYC в кератиноцитах эпидермиса, себоцитах сальных желез и общей позитивности ($p > 0,05$) (Рисунок 3).

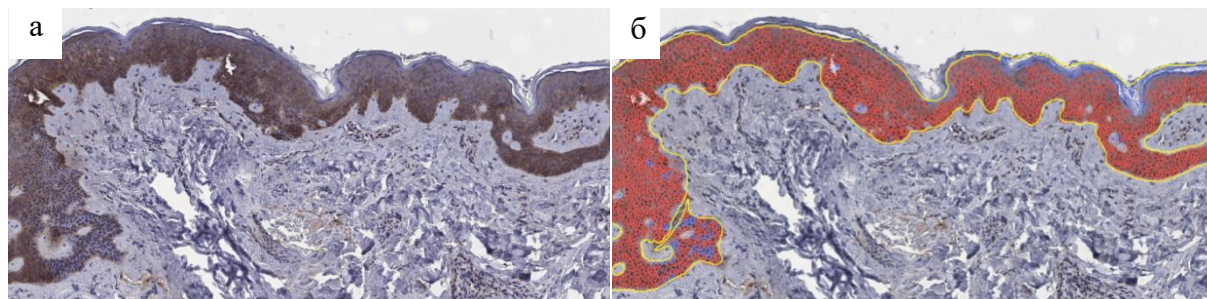


Примечание - а) экспрессия c-MYC в фибробластах дермы (положительная реакция, ядерный локус экспрессии), $\times 250$; б) Экспрессия c-MYC в фибробластах дермы, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет - клетки с негативно окрашенными ядрами, красный цвет - клетки с положительно окрашенными ядрами), позитивность 1,3351%, $\times 250$.

Рисунок 3 - Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на c-MYC (Пациент В., 24 года, акне тяжелой степени тяжести)

Экспрессия c-MYC в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в основной группе у пациентов мужского и женского пола показала отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$). При сравнительном анализе экспрессии c-MYC в исследуемых компартментах было установлено статистически достоверные различия гиперэкспрессии c-MYC 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.

Иммуногистохимическое исследование EGFR. Впервые выявлено 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 ($p > 0,05$) (Рисунок 4).



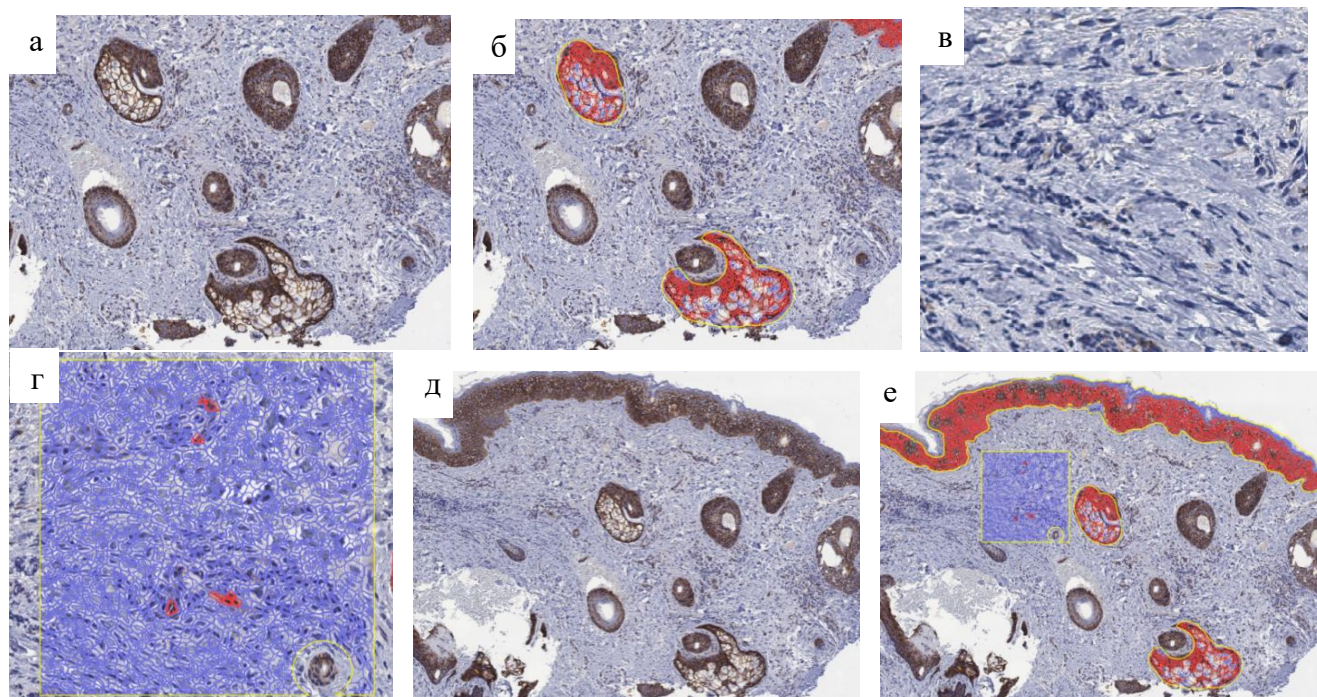
Примечание – а) экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), $\times 200$; б) экспрессия EGFR в кератиноцитах эпидермиса, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет – негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки), позитивность 89,7055%, $\times 200$.

Рисунок 4 – Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на EGFR (Пациентка С., 19 лет, акне тяжелая степень тяжести)

Впервые при сравнительном анализе экспрессии EGFR в исследуемых компартаментах 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 компартаментах (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). При этом в изученных компартаментах (в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы) экспрессия EGFR при тяжелом течении акне статистически значимо не отличалась у пациентов мужского и женского пола.

Иммуногистохимическое исследование бета-катенина. 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). В изученных компартаментах экспрессия бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса, в себоцитах сальных желез и в фибробластах дермы в основной группе статистически значимо не отличались у пациентов

мужского и женского пола. Тогда как в группе сравнения в выявлена достоверно повышенная экспрессия бета-катенина в кератиноцитах эпидермиса у лиц мужского пола (87,619 [87,400; 91,342]) относительно женского (80,552 [6 6,797; 84,766]) ($p < 0,05$) (Рисунок 5).



Примечание – а) экспрессия beta-Catenin в слюнных железах (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), x350; б) экспрессия beta-Catenin в слюнных железах, количественная оценка экспрессии при помощи программы Qpath (синий цвет - негативно окрашенные клетки, красный цвет – положительно окрашенные клетки), позитивность 79,2929 %, x350; в) экспрессия beta-Catenin в дерме (положительная реакция в единичных клетках, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), x250; г) 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 %, x250; д) экспрессия beta-Catenin, общая позитивность (положительная реакция, мембранный и цитоплазматический локус экспрессии), x100; е) 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 %, x100.

Рисунок 5 - Иммуногистохимическое исследование: окрашивание на бета-катенин (Пациент К., 18 лет, акне тяжелая степень тяжести)

Анализ взаимосвязи молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов андрогенов. Полученные нами впервые данные свидетельствуют о достоверной ассоциации у пациентов с акне тяжелого течения генотипа TC *NSD1* rs1363405 и генотипа TC *NSD1* rs28932178 с достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в кератиноцитах эпидермиса ($p < 0.05$). Тогда как при достоверно повышенной экспрессии рецепторов андрогенов в фибробластах дермы генотип CC *NSD1* rs1363405 и генотип TT *NSD1* rs28932178 достоверно реже встречались в основной группе относительно группы сравнения ($p < 0.05$), что указывает на отсутствие ассоциации генотипов *NSD1* rs1363405 с достоверно повышенной экспрессией андрогеновых рецепторов в фибробластах дермы.

Анализ взаимосвязи молекулярно-генетических детерминант и экспрессии рецепторов эстрогенов. При достоверно повышенной экспрессии рецепторов эстрогенов в фибробластах дермы чаще выявлен генотип AC *STAT3* (-.) в основной группе в сравнении с группой сравнения ($p=0.046$). Тогда как генотип AA *STAT3* (-.) реже встречался в основной группе относительно группы сравнения ($p=0.514$). 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.

Оценка результатов молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследования при прогнозировании терапевтического ответа

Молекулярно-генетические прогностические маркеры терапевтического ответа на препараты системного изотретиноина. В результате проведенных нами исследований впервые установлено, что гены, регулирующих ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: *NSDI* (rs1363405) в экзонах, *NSDI* (rs28932178) в экзонах, *PTCH1* (rs574688) в интроне, *PDGFRB* (-.) в зоне upstream, *ABCA1* (rs2777801) в интроне, *RET* (-.) в интронах 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 *SMPD1* rs1050239 показал, что у пациентов с акне тяжелого течения достоверно чаще встречались генотипы AC *STAT3* (-.) и GA *SMPD1* rs1050239 ($p<0,05$).

Молекулярно-генетические прогностические маркеры терапевтического ответа на препараты комбинированных оральных контрацептивов. Впервые установлено, что гены, регулирующих работу рецепторов андрогенов, эстрогенов и ответ на эстрадиол *TBXA2R* (-.) в зоне 5'UTR, *NSDI* rs1363405, *NSDI* rs28932178 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 генов *ITGA2* rs2303126 в интроне и *ITGA2* rs20218021 в зоне 3'UTR, *TBXA2R* rs36092560 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 эстрогенов, андрогенов и ответ на эстрадиол обеспечивается 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 *NSDI* rs1363405 и TC *NSDI* rs2893217 ($p < 0.001$).

Иммуногистохимические паттерны тяжелого течения акне в прогнозировании терапевтического ответа. 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 как в основной группе, так и в группе сравнения. Экспрессия рецепторов эстрогенов в кератиноцитах эпидермиса и в себоцитах сальных желез, в кератиноцитах эпидермиса и в фибробластах дермы в основной группе 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.

Анализ корреляционной взаимосвязи

Анализ корреляционной взаимосвязи основных биохимических и иммунологических показателей у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые корреляционные связи высокой степени между билирубином прямым и билирубином общим ($r = 0.853$; $p < 0.001$), АЛТ и АСТ ($r = 0.797$; $p < 0.001$); заметной степени между IL-2 и глюкозой ($r = 0,514$; $p < 0.001$), IL-22 и глюкозой ($r = 0,5$; $p < 0.001$) и обратную умеренную корреляционную связь между IL-12 (p70) и АЛТ ($r = -0,543$; $p < 0.001$). Анализ корреляционной взаимосвязи наследственной отягощенности по акне и молекулярно-генетических показателей у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые корреляционные связи слабой степени между наличием наследственной отягощенности в анамнезе и генотипами и генотипами TC rs28932178 *NSDI*, GG rs16891982 *SLC45A2* и GA rs1050239 *SMPDI* и аллелем A rs1050239 *SMPDI* ($r < 3$; $p < 0,05$). Анализ корреляционной взаимосвязи молекулярно-генетических показателей со значимым предикторным потенциалом у пациентов с акне тяжелого течения показал прямые сильные корреляционные связи между *NSDI* rs28932178_T/C и *NSDI* rs28932178_C ($r = 0,984$; $p < 0.001$); корреляционные связи высокой степени между TC rs28932178 *NSDI* и C rs28932178 *NSDI* ($r = 0,984$; $p < 0,001$); корреляционные связи высокой степени между AA rs7209291 *STAT5B* и TT rs28932178 *NSDI* ($r = 0,756$; $p < 0,001$), AC rs7209291 *STAT5B* и TC rs28932178 *NSDI* ($r = 0,754$; $p < 0,001$), AC rs7209291 *STAT5B* и C rs28932178 *NSDI* ($r = 0,763$; $p < 0,001$), C rs7209291 *STAT5B* и TC rs28932178 *NSDI* ($r = 0,747$; $p < 0,001$), C rs7209291 *STAT5B* и C rs28932178 *NSDI* ($r = 0,756$; $p <$

0,001) и обратную сильную корреляционную связь между TC rs28932178 *NSDI* и TT rs28932178 *NSDI* ($r = -0,984$; $p < 0,001$), TT rs28932178 *NSDI* и C rs28932178 *NSDI* ($r = -1,000$; $p < 0,001$), GG rs16891982 *SLC45A2* и C rs16891982 *SLC45A2* ($r = -1,000$; $p < 0,001$), GG rs1050239 *SMPDI* и A rs1050239 *SMPDI* ($r = -1,000$; $p < 0,001$), обратную корреляционную связь высокой степени AA rs7209291 *STAT5B* и TC rs28932178 *NSDI* ($r = -0,747$; $p < 0,001$), AA rs7209291 *STAT5B* и C rs28932178 *NSDI* ($r = -0,756$; $p < 0,001$), AC rs7209291 *STAT5B* и TT rs28932178 *NSDI* ($r = -0,763$; $p < 0,001$), C rs7209291 *STAT5B* и TT rs28932178 *NSDI* ($r = -0,756$; $p < 0,001$). Другие корреляционные взаимоотношения молекулярно-генетических показателей со значимым предикторным потенциалом у пациентов с акне тяжелого течения имели заметные прямые и обратные связи. 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 ($r = 0,743$ [0.459; 0.914]; $p = 0,002$). По остальным показателям достоверно значимой корреляционной взаимосвязи выявлено не было.

Комплексная программа прогнозирования риска развития тяжелого течения акне

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- λ 1 и свидетельствуют о повышенном риске развития акне тяжелого течения от 43,55 до 363,78 раз.

Нами установлено, что предикторами риска развития акне тяжелого течения на основе *многофакторной логистической регрессии* являются наличие rs16891982 *SLC45A2* _G/G ($B = 11,672$), *PDGFRB* -(.) upstream dist=105_ GC/GG ($B = 9,39$), повышенный уровень IL-2 ($B = 6,347$) и повышенный уровень IL-29 / IFN- λ 1 ($B = 5,883$). Протективным значением в развитии акне является высокий уровень экспрессии с-МҮС в себоцитах сальных желез ($B = -1,51$). В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР постановки диагноза акне тяжелого течения - 0.56.

Математическая модель прогноза:

$$ВПР = \frac{1}{1 + e^{-x}}, \quad (1)$$

где ВПР – вероятность прогнозирования дерматоза;

$x = + 11,672 \times (GG \text{ rs16891982 } SLC45A2) + 9,39 \times (GC/GG \text{ -(.) } PDGFRB \text{ upstream dist} = 105) + 6,347 \times (IL-2) + 5,883 \times (IL-29 / IFN-\lambda 1) - 1,51 \times (\text{экспрессия с-МҮС в себоцитах сальных желез}) - 223,845$.

Для оценки значимости прогноза риска развития акне тяжелого течения нами построены прогностические модели ДР, МЛР LASSO, RF и XGB и проведено сравнение метрик оценки их качества (Таблица 2).

Таблица 2 – 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 2 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 3.

Таблица 3 – 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 < 0,05</i> | | | | | |

Сравнение полученных моделей показывает (Таблица 3), 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. 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.

На основе проведенных исследований представлена схема патогенеза акне с прогрессивным течением (рисунок 6).

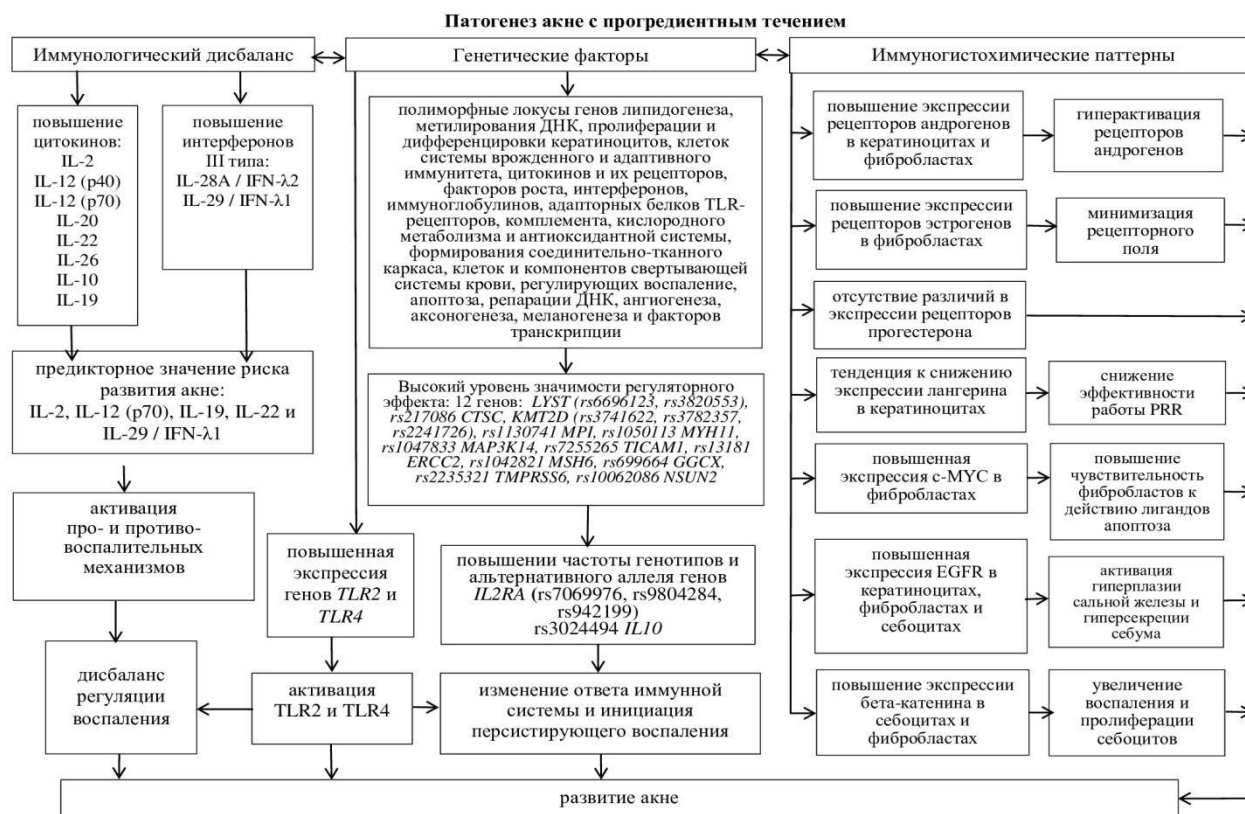


Рисунок 6 - Схема патогенеза акне с прогрессивным течением

Заключение

Итоги выполненного исследования

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 клинико-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- λ 1.
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, МЛР 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- λ 2 и IL-29 / IFN- λ 1 с высокой и заметной степенью корреляционных взаимодействий, что патогенетически определяет торпидное течение 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 прогрессирующим 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 компартаментах 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, регулирующие ответ на ретиноевую кислоту и ее производные: rs1363405 *NSDI* в экзонах, rs28932178 *NSDI* 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 *NSDI* в экзонах, rs28932178 *NSDI* 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, MLP 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 работ, опубликованных по теме диссертации:

Научные статьи

1. **Демина, О. М.** Клинико-патогенетические особенности и методы терапии поздних форм угревой болезни у женщин / О. М. Демина, Н. Н. Потекаев, А. В. Картелишев. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 133-137. (категория K1, Scopus, RSCI)
2. **Демина, О. М.** Роль воспаления в патогенезе угревой болезни / О. М. Демина, К. Г. Гуревич. – Текст : непосредственный // Цитокины и воспаление. – 2019. – Т. 18, № 1-2. – С. 10-15.
3. **Румянцев, А. Г.** Патогенетический механизм воспаления при акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, Е. В. Райкина. – Текст : непосредственный // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 19-26. (категория K2, Scopus, RSCI)
4. **Румянцев, А. Г.** Аутовоспалительные заболевания: современная концепция патогенеза, клиники и диагностики / А. Г. Румянцев, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 211-219. (категория K1, Scopus, RSCI)
5. **Румянцев, А. Г.** Молекулярные пути JAK в патогенезе воспаления при акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Иммунология. – 2021. – Т. 42, № 1. – С. 38-48. (категория K1, Scopus, RSCI)
6. **Демина, О. М.** Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога / О. М. Демина, Е. И. Карпова, О. Б. Борзых. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 124-134. (категория K1, Scopus, RSCI)
7. **Румянцев, А. Г.** Молекулярно-генетическая характеристика компонентов системы комплемента при тяжелой форме акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 40-48. (категория K1, Scopus, RSCI)
8. **Rumyantsev, A. G.** Polymorphisms in genes involved in steroidogenesis in the development of severe acne / A. G. Rumyantsev, O. M. Demina. – Текст : непосредственный // International Journal of Biomedicine. – 2021. – Vol. 11, No 3. – P. 275-280. – Текст англ. (категория K3, Scopus, Web of Science)
9. **Демина, О. М.** Молекулярно-генетические дефекты врожденного иммунитета при тяжелой форме акне / О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев, А. Н. Каирова, Ж. Э. Берсенева. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 46-50. (категория K1, Scopus, RSCI)
10. **Demina, O. M.** The role of genetic factors in familial case of acne / O. M. Demina, A. G. Rumyantsev, N. N. Potekaev. – Текст : непосредственный // Bulletin of Russian State Medical University. – 2022. – No 3. – P. 34-37. – Текст англ. (категория K2, Scopus, Web of Science)
11. **Демина, О. М.** Значение молекулярно-генетических дефектов генов АТФ-связывающих белков кислородного метаболизма при акне / О. М. Демина. – DOI 10.17513/spno.31919. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 106. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31919> (дата обращения: 27.08.2022). (категория K2)
12. **Демина, О. М.** Роль полиморфизмов генов коллагена в патогенезе акне / О. М. Демина. – DOI 10.17513/spno.32098. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5. – С. 116. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32098> (дата обращения: 12.11.2022). (категория K2)
13. **Хатаева, Д. И.** Актуальные причины неэффективности изотретиноина при терапии акне / Д. И. Хатаева, О. М. Демина, А. В. Косталевская. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 819-823. (категория K1, Scopus, RSCI)
14. **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. – Текст : электронный // 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). (категория K1)

15. **Демина, О. М.** К вопросу о патогенетических факторах акне у детей и обоснование системной терапии / О. М. Демина, Д. И. Хатаева, И. В. Алонская, Н. Ф. Заторская, З. Я. Бакусева, И. В. Полеско. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 64-69. (категория K1, Scopus, RSCI)

16. **Rumyantsev, A. G.** The Impact of Single-Nucleotide Polymorphisms in Regulatory Genes on the Development of Severe Acne / A. G. Rumyantsev, O. M. Demina. – Текст : непосредственный // International Journal of Biomedicine. – 2023. – Vol. 13, No. 1. – P. 134-140. – Текст англ. (категория K3, Scopus, Web of Science)

17. **Демина, О. М.** Иммунологические факторы патогенеза акне тяжелой степени / О. М. Демина. – DOI 10.23670/IRJ.2023.134.40. – Текст : электронный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – № 8 (134). – URL: <https://research-journal.org/archive/8-134-2023-august> (дата обращения: 18.08.2023). (категория K1)

18. **Румянцев, А. Г.** Патогенетическое значение семейства ИЛ-10 при акне тяжелой степени / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, В. В. Греченко, Л. В. Ганковская, Н. Н. Потекаев. – Текст : непосредственный // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 4. – С. 463-470. (категория K1, Scopus, RSCI)

19. **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. – Текст : непосредственный // Иммунология. – 2023. – Т. 44, № 6. – С. 764-775. (категория K1, Scopus, RSCI)

20. **Демина, О. М.** Оценка роли полиморфных вариантов генов липидного обмена в патогенезе акне / О. М. Демина, А. Г. Румянцев, Н. Н. Потекаев. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 418-424. (категория K1, Scopus, RSCI)

21. **Демина, О. М.** Молекулярно-генетические механизмы иммунной регуляции при акне тяжелого течения / О. М. Демина. – DOI 10.17513/spno.33824. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2024. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33824> (дата обращения: 06.09.2025). (категория K2)

22. **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. – Текст : непосредственный // International Journal of Biomedicine. – 2024. – Vol. 14, No. 4. – P. 595-601. – Текст англ. (категория K3, Scopus, Web of Science)

23. **Демина, О. М.** Клинические особенности акне тяжелого течения и генетические детерминанты терапевтической эффективности системного изотретиноина / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматология и венерология. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 30-37. (категория K1, Scopus, RSCI)

Патенты

24. **Патент № 2746115 Российская Федерация, МПК C12Q 1/68 (2006.01).** Способ прогнозирования риска тяжелого течения акне на основе экспрессии гена MEFV : № 2020122156 : заявл. 03.07.2020 : опубл. 07.04.2021 / Румянцев А. Г., Демина О. М., Марахонов А. В. – Текст : непосредственный.

25. **Патент № 2739890 Российская Федерация, МПК C12Q 1/68 (2006.01).** Способ оценки риска тяжелой формы акне на основе определения экспрессии генов IL1RN и IL10 : № 2020122157 : заявл. 03.07.2020 : опубл. 29.12.2020 / Румянцев А. Г., Демина О. М., Марахонов А. В. – Текст : непосредственный.

Главы в рецензируемых монографиях

26. **Романенко, Г. Ф.** Болезни волос, сальных и потовых желез / Г. Ф. Романенко, О. С. Панова, Ю. С. Бутов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая дерматовенерология : руководство для врачей: в 2 томах / В. Г. Акимов, С. Н. Ахтямов, Э. А. Баткаев [и др.]; под редакцией Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова. Том 2. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2009. – С. 446-496. – ISBN 978-5-9704-1098-1.

27. **Панова, О. С.** Угревая болезнь / О. С. Панова, Ю. С. Бутов, Г. Ф. Романенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Дерматовенерология : национальное руководство / В. Г. Акимов, Л. П. Ананьева, С. Н. Ахтямов [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. – 1024 с. – (Национальные руководства). – ISBN 978-5-9704-2051-5.
28. **Панова, О. С.** Угревая болезнь / О. С. Панова, Ю. С. Бутов, О. М. Демина [и др.]. – Текст : непосредственный // Дерматовенерология : национальное руководство. Краткое издание / М. Ю. Яковлев, А. Д. Юцковский, Я. А. Юцковская [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2013. – С. 613-622. – ISBN 978-5-9704-2710-1.

Учебное пособие

29. **Демина, О. М.** Акне : Учебное пособие / О. М. Демина, Н. Н. Потекаев. – Москва : Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, 2022. – 40 с. – ISBN 978-5-88458-563-8. – Текст : непосредственный.

Публикации в периодической научной печати

30. **Картелишев, А. В.** Цитокины в клинической и эстетической медицине / А. В. Картелишев, Н. С. Смирнова, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Вестник эстетической медицины. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 40-46.
31. **Картелишев, А. В.** Факторы роста и регуляторные пептиды в клинической и эстетической медицине / А. В. Картелишев, Н. С. Смирнова, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Эстетическая медицина. – 2012. – №2. – С. 298-302.

Публикации в материалах конгрессов и конференций

32. **Демина, О. М.** Иммуногенетические механизмы патогенеза акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы IV Московского Форума «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, Российская Федерация, 15-17 октября 2014 г.). – 2014. – С. 29.
33. **Большева, А. А.** Иммуногистохимия как важный метод идентификации биомаркеров в клинической практике / А. А. Большева, О. М. Демина, Е. И. Карпова, О. Н. Карымов. – Текст : непосредственный // Материалы VII Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 19-20 октября 2017 г.). – 2017. – С. 38.
34. **Demina, O. M.** Pathophysiological significance of apoptosis markers in the pathogenesis of acne / O. M. Demina, A. V. Kartelishv. – Текст : непосредственный // Abstracts from the 14th BADV congress (Vilnius, Lithuania, 4-7 October 2017). – 2017. – P. 29. – Текст англ.
35. **Demina, O. M.** Pathophysiological mechanisms of chronic inflammation in acne / O. M. Demina, A. V. Kartelishv, E. I. Karpova, N. N. Potekae. – Текст : непосредственный // Abstracts from the 5th EADV Spring Symposium (Budva, Montenegro, 3-6 May 2018). – 2018. – S. 746. – Текст англ.
36. **Demina, O. M.** The role of immunometabolism in the pathogenesis of acne / O. M. Demina. – Текст : электронный // Abstracts from the 4th International Conference on ImmunoMetabolism: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism (Rhodes, Greece, 28 May - 2 June 2019). – 2019. – P 71. - URL: <https://www.aegeanconferences.org/src/App/abstracts/view/5682> (дата обращения: 01.03.2020). – Текст англ.
37. **Demina, O. M.** Pathogenetic mechanisms of the receptor-dependent signaling pathway of apoptosis in acne / O. M. Demina. – Текст : электронный // Abstracts from the 16th International Conference on Innate Immunity (Rhodes, Greece, 7 Juny - 12 Juny 2019). – 2019. – P 59. – URL: <https://www.aegeanconferences.org/src/App/abstracts/view/5681> (дата обращения: 01.03.2020). – Текст англ.
38. **Демина, О. М.** Значение генотипа при акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Вестник последипломного медицинского образования. – 2019. – № 3. – С. 72.
39. **Демина, О. М.** Молекулярно-генетические факторы антиоксидантной системы в патогенезе акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 10 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 12–13 октября 2020 г.). – 2020. – С. 15-16.

40. **Потекаев, Н. Н.** К вопросу о роли наследственных факторов при рубцах постакне / Н. Н. Потекаев, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 10 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 12–13 октября 2020 г.). – 2020. – С. 44.
41. **Румянцев, А. Г.** Роль сигнального пути JAK в патогенезе акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 357.
42. **Демина, О. М.** Роль молекулярно-генетических факторов воспаления в патогенезе акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 14 Международного форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 17–19 марта 2021 г.). – 2021. – С. 98.
43. **Потекаев, Н. Н.** Молекулярные механизмы эпигенетической регуляции патогенеза акне / Н. Н. Потекаев, О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 14 Международного форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 17–19 марта 2021 г.). – 2021 – С. 98-99.
44. **Демина, О. М.** Роль полиморфизма генов врожденного иммунитета в патогенезе тяжелой формы акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 11 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 5-6 октября 2021 г.). – 2021. – С. 42.
45. Патофизиологические механизмы развития воспалительной реакции при акне / Н. Н. Потекаев, О. М. Демина, А. В. Косталевская [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 11 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 5-6 октября 2021 г.). – 2021. – С. 57-58.
46. **Демина, О. М.** Роль молекулярно-генетических факторов ремоделирования клеточного матрикса в патогенезе акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 11 Межрегионального форума дерматовенерологов и косметологов (Москва, Российская Федерация, 5-6 октября 2021 г.). – 2021. – С. 59.
47. Роль наследственных факторов в регуляции патогенеза акне / О. М. Демина, Н. Н. Потекаев, Е. И. Карпова [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 15 Международного форума дерматовенерологов и косметологов «Синтез науки и практики» (Москва, Российская Федерация, 15–17 марта 2022 г.). – 2022. – С. 7-8.
48. Клинико-anamnestические факторы торпидного течения акне / Д. И. Хатаева, Н. Н. Потекаев, О. М. Демина [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 12 Всероссийского форума НАДК «Дерматовенерология: синтез науки и практики» (Москва, Российская Федерация, 17 - 18 октября 2022 г.). – 2022. – С. 37.
49. **Демина, О. М.** Патогенетическая роль полиморфизмов генов транскрипционных факторов при тяжелой степени акне / О. М. Демина. – Текст : непосредственный // Материалы 12 Всероссийского форума НАДК «Дерматовенерология: синтез науки и практики» (Москва, Российская Федерация, 17 - 18 октября 2022 г.). – 2022. – С. 48-49.
50. Сигнальные пути эффектов системных ретиноидов / О. М. Демина, Н. Н. Потекаев, Е. И. Карпова [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 12 Всероссийского форума НАДК «Дерматовенерология: синтез науки и практики» (Москва, Российская Федерация, 17 - 18 октября 2022 г.). – 2022. – С. 56.
51. Роль гетерогенности фибробластов при патологии кожи / О. М. Демина, Е. И. Карпова, О. И. Данищук [и др.]. – Текст : непосредственный // Материалы 16 Всероссийского Съезда НАДК (Москва, Российская Федерация, 14-16 марта 2023 г.). – 2023. – С. 36.
52. **Demina, O. M.** Molecular and genetic mechanisms of dermal matrix remodeling in the pathogenesis of severe acne / O. M. Demina. – Текст : электронный // Abstracts from the 5th International Conference on ImmunoMetabolism: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism (Chania, Crete, Greece, 21-26 May, 2023). – 2023. – URL: <https://www.aegeanconferences.org/src/App/abstracts/view/7712> (дата обращения: 02.05.2023). – Текст англ.