

## ШКІРНІ ТА ВЕНЕРИЧНІ ХВОРОБИ

---

гирсутизма и алопеции. Частота регистрации этой проблемы у женщин составляет 10-30%. Довольно часто дерматопатия может быть единственным клиническим проявлением гиперандрогении, и причиной глубоких психологических переживаний женщин, испытывающих симптомы дефеминизации. Наиболее частым ее вариантом является акне, причем гиперандрогения выявляется у 70–86% пациенток с угревой болезнью.

**Выводы.** Гиперандрогения у женщин приводит к формированию андроген-зависимой дерматопатии, носящей популяционный характер, и оказывающей существенное влияние на качество их жизни.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, женщины, андрогензависимая дерматопатия, качество жизни.

*O.I. Zadnipriana*

### Androgens and their role in formation of women dermatopathy

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev**

**Introduction.** Androgens in women are important sex hormones. They are necessary for providing reproductive functions and hormonal homeostasis, as well as the formation and functioning of the skin and its appendages.

**Aim.** To determine the role of androgens in the formation of dermatopathy in women. **Materials and methods.** The analysis of literature data, the content analysis of internet resources.

**Results.** The excess of androgens in women can lead to the formation of dependent dermatopathy. It manifests as acne, seborrhea, alopecia and hirsutismus. This problem in women occurs in 10-30% of cases. Dermatopathy quite often can be a single clinical manifestation of hyperandrogenism, and a cause for deep psychological stress of women experiencing symptoms of defeminization. Its most common variant is hyperandrogenism which is detected in 70-86% of women with acne.

**Conclusions.** Hyperandrogenism in women leads of formation of androgen-dependent dermatopathy. It has a population characteristic, and a significant impact on their quality of life.

**Key words:** hyperandrogenism, women, androgen-dependent dermatopathy, quality of life.

*Відомості про автора:*

*Задніпряна Ольга Ігорівна* – аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: 04112, м.Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК: 616.53-002.25-02:575.24/25:575.191]-036.17-092-085-035

© А.В.ПЕТРЕНКО, 2016

*А.В.Петренко*

### ВИВЧЕННЯ ДЕЯКИХ ГЕННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА АКНЕ

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика, м. Київ

**Вступ.** Акне є хронічним мультифакторіальним захворюванням та є одним з найбільш розповсюджених захворювань. Все більше уваги приділяється визначенню генетичної складової даного дерматозу.

**Мета.** Дослідити вплив генетичної складової у патогенезі акне.

**Матеріали.** У 22 хворих на акне було проведено генетичне обстеження із визначенням поліморфізму генів TLR-2, TLR-4 та IL-1 $\beta$ .

**Результати.** У гені TLR-2 визначався поліморфізм G753A, у гені TLR-4 – поліморфізм C399T, у гені IL-1 $\beta$  – поліморфізм C3953T. У гені TLR-2 у жодного з обстежених не було виявлено мутації, у гені TLR-4 мутації були виявлені у 22% пацієнтів, у гені IL-1 $\beta$  - у 54,5%, а у 14% пацієнтів мутації були виявлені і в гені TLR-4, і в гені IL-1 $\beta$ . Таким чином, можна стверджувати, що даний напрямок досліджень є цікавим та перспективним для дерматологічної науки.

**Ключові слова:** акне, TLR-2, TLR-4, IL-1 $\beta$ .

**Вступ.** Акне – це хронічне мультифакторіальне захворювання апарату сальних залоз, що маніфестує переважно в пубертатному віці і характеризується гіперпродукцією шкірного сала, порушенням процесів фолікулярної кератинізації, колонізацією *Propionibacterium acnes* та запаленням, і є одним з найбільш розповсюджених захворювань. У віці 40 років лише 1% чоловіків та 5% жінок також хворіють на акне [1].

Деякі спостереження за близнюками та за родинами підтвердили, що наявність акне серед родичів першої ланки – особливо матерів – має сильний вплив на вік початку захворювання, тяжкість перебігу та успіх від лікування[2]. Серед 211 високорегулюючих та 18 слабкорегулюючих генів в ураженій акне шкірі, в порівнянні із нормальною шкірою, значна доля належить тим, що впливають на регуляцію запалення.

Відповіді на запалення «вроджених» імунних клітин, таких, як гранулоцити та макрофаги, можуть бути запущені швидко, а потім настає активація дендритичних клітин та природних кілерів. Більшість розпізнавальних рецепторів природної імунної системи є Толл-розпізнавальними рецепторами (TLR), дрімливими рецепторами (NLR), (RIG-I)-подібними рецепторами (RLR). До недавнього часу молекулярні механізми імунного розпізнавання були недостатньо ясні. В теперішній час стали відомими клони розпізнавання рецепторів, що здійснюють опосередковану відповідь на патоген-асоційовані молекулярні примірники, які зберігаються серед мікроорганізмів.

TLR людини являють собою одну з таких родин розпізнавання рецепторів. Відомі 10 TLR, але їх кількість може збільшуватись. Кожний з TLR має свою функціональну особливість. TLR2 є суттєвим в розпізнаванні ліпопротеїнів та пептидогліканів, TLR4 розпізнає ліпополісахариди, TLR5 – флагелін– компонент бактеріальної агресії, TLR6 сприяє розпізнаванню ліпопротеїдів, TLR9 – бактеріальної ДНК послідовності. В значній мірі TLR причетні до рецепторів IL-1. При взаємодії TLR із MyD88, IL-1 рецептор асоційованої кінрази стимулює копіювання ядерного фактора [3]. Активація TLR може також призвести до вивільнення інтерферона шляхом активації регуляторного фактора-3 інтерферона. З'ясовано, що дендритичні клітини експресують деякі TLR. При стимулюванні цих рецепторів мікробними компонентами дозрівають дендритичні клітини та реалізують імунну відповідь. TLR мають відношення і до молекулярного об'єднання вродженого та адаптивного імунітету. Ця взаємодія в подальшому здійснюється таким шляхом, коли TLR стимулює сигнал контролю за регуляторними T-клітинами.

Розпізнавальні рецептори активують специфічний сигнал, що веде до чітких, високого рівня, визначаємим імунним відповідям. Ці природні відповіді потім первинно допомагають наступним захисним адаптивним

## ШКІРНІ ТА ВЕНЕРИЧНІ ХВОРОБИ

(антиген-специфічним) відповідям на збуджені патогени. TLR є важливою складовою розпізнавання рецепторів, які грають ключову роль у вроджених та адаптивних відповідях. При акне експресія TLR2 визначалась в біоптатах, особливо в перифолікулярних ділянках, а кількість TLR2-позитивних клітин збільшується при тривалому перебігу акне. Показана позитивна кореляція між тяжкістю акне та концентрацією клітин, що експресують TLR2. Продемонстровано, що TLR2 на моноцитах людини може бути активована *P.acnes* *in vitro*, що проявляється в збільшенні продукції інтерлейкінів. Кератиноцити та себоцити, локалізовані поблизу пілосебацейного комплексу, спроможні визначати і патогени, і ненормальні ліпіди. Показано, що себоцити людини експресують вроджені імунні молекули, такі як TLR2, TLR4, IL1b, IL6, CD1d і CD14 [4]. *Propionibacterium acnes* активує вроджений імунітет шляхом стимуляції Toll-Like Receptors (TLRs) і Protease-Activated Receptors (PARs) на клітинах фолікулів (головним чином кератиноцити та клітини Лангерганса), індукує секрецію антимікробних пептидів (AMPs) цими клітинами та себоцитами, призводячи до хронічного запалення фолікулів [5].

Фолікулярні кератиноцити та себоцити, більшість компонентів сально-волосяного фолікулу можуть діяти як імуноактивні клітини, які здатні розрізняти мікроорганізми та представляти змінені ліпіди. Прозапальні цитокіни, такі, як IL-1a, IL-1b, IL-8; ФНП-а (фактор некрозу пухлин), діють на стінку сально-волосяного фолікула, активують процеси кератинізації, зумовлюючи фолікулярний гіперкератоз.

**Мета роботи:** дослідити вплив генетичної складової у патогенезі акне різного ступеню тяжкості.

**Об'єкт та методи.** На кафедрі дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика на базі Київської міської клінічної шкірно-венерологічної лікарні було обстежено 22 пацієнта з акне середнього на важкого ступеню тяжкості. 13 пацієнтів знаходились на стаціонарному лікуванні у підлітковому, (дерматологічному №1, дерматологічному №2) відділеннях та стаціонарні денного перебування. 9 пацієнтів були обстежені амбулаторно.

Серед досліджуваних було 12 жінок віком від 14 до 40 років та 10 чоловіків віком від 15 до 32 років. Серед обстежених жінок у 9 пацієнток віком від 16 до 40 років було акне середнього ступеню тяжкості та у 3 жінок віком від 14 до 22 років був наявний тяжкий перебіг.

У 3 чоловіків віком від 15 до 20 років було акне середнього ступеню тяжкості та у 7 чоловіків віком від 16 до 32 років відмічався тяжкий перебіг даного дерматозу. Висип локалізувався на типових для акне ділянках: шкіра обличчя (лоб, щоки, підборіддя), груди, верхня частина спини. Висип був представлений закритими та відкритими комедонами, папулами, пустулами, вузлами. Пацієнти з акне середнього ступеню тяжкості мали чисельні відкриті та закриті комедони, чисельні папули, поодинокі пустули, вузли були відсутні. Висип локалізувався переважно на шкірі обличчя. Пацієнти з тяжким перебігом акне мали чисельні відкриті та закриті комедони, чисельні папули та пустули, запальні вузли. Висип у більшості пацієнтів був розповсюдженим та вражав обличчя, груди та спину.

Всі пацієнти пов'язували початок захворювання з періодом статевого дозрівання. Більшість жінок відмічали погіршення перебігу акне наприкінці лютеїнової фази менструального циклу.

Більша частина пацієнтів підтвердила наявність акне у найближчих родичів (батько, мати, брати, сестри) в пубертатному періоді, що дало підставу запідозрити вплив генетичної складової у патогенезі акне.

**Результати та їх обговорення.** У всіх пацієнтів була взята венозна кров для визначення поліморфізмів генів TLR-2, TLR-4 та IL-1 $\beta$ . У гені TLR-2 визначався поліморфізм G753A, у гені TLR-4 – поліморфізм C399T, у гені IL-1 $\beta$  – поліморфізм C3953T. У всіх пацієнтів відмічався нормальний генотип (GG) за геном TLR-2.

У 18 обстежених був наявний нормальний генотип (CC) за геном TLR-4, з них було 10 жінок віком від 14 до 40 років (у 7 з них віком 16-40 років було акне середнього ступеню тяжкості та у 3 жінок віком 14-22 роки був тяжкий перебіг акне) та 8 чоловіків віком 15-32 роки (у 3 з них віком 15-20 років було акне середнього ступеню тяжкості та у 5 чоловіків віком 16-32 роки був тяжкий перебіг акне). У 4 (22%) пацієнтів була виявлена мутація гену TLR-4: у досліджуваному поліморфізмі був виявлений генотип СТ. З цих 4 пацієнтів було 2 жінки віком 16 та 21 рік, у яких було акне середнього ступеню тяжкості та 2 чоловіки віком 18 та 20 років, у яких був тяжкий перебіг акне.

Нормальний генотип (CC) гену IL-1 $\beta$  був у 10 пацієнтів, з них було 5 жінок віком від 16 до 25 років, що мали акне середнього ступеню тяжкості та 5 чоловіків віком від 15 до 20 років, серед яких у 3-х віком 15-20 років було акне середнього ступеню тяжкості та у 2-х 16 та 20 років був тяжкий перебіг акне.

За поліморфізмом гену IL-1 $\beta$  було виявлено мутації у 12 (54,5%) пацієнтів. Мутації гену IL-1 $\beta$  були у вигляді генотипів СТ та ТТ. Генотип СТ був виявлений у 10 пацієнтів, серед яких було 5 жінок віком від 16 до 40 років (у 4 жінок (16-40 років) було акне середнього ступеню тяжкості та у 1-єї пацієнтки віком 22 роки був тяжкий перебіг акне) та 5 чоловіків віком від 16 до 32 років, які мали тяжкий перебіг акне. Генотип ТТ був наявний у 2-х жінок віком 14 та 22 роки, які мали тяжкий перебіг акне. Окрім цього, у 3 (14%) пацієнтів були виявлені мутації і за геном TLR-4, і за геном IL-1 $\beta$ . У 2-х чоловіків віком 18 та 20 років, що мали тяжкий перебіг акне за обома генами був наявний генотип СТ. У 1-єї жінки віком 21 рік, що мала акне середнього ступеню тяжкості за обома генами також був наявний генотип СТ.

**Висновки.** Чоловіки більш схильні до важкого перебігу акне та серед 7 обстежених чоловіків з тяжким перебігом акне тільки у 2 пацієнтів були відсутні мутації за досліджуваними поліморфізмами генів, а у 2 пацієнтів були виявлені мутації за двома генами. Серед 3-х обстежених жінок з тяжким перебігом акне у всіх відмічались мутації у гені IL-1 $\beta$ , у однієї з них був наявний генотип СТ, а у двох – ТТ. Аналізуючи отримані результати, можна стверджувати, що вивчення генетичної складової патогенезу акне за переліченими генами є цікавим та перспективним напрямком розвитку дерматологічної науки та потребує подальшого дослідження.

### **Література**

1. Bellew S. Pathogenesis of acne vulgaris what's new, what's interesting and what may be clinically relevant. / Bellew S., Thiboutot D., Rosso J.Q. // J. Drugs Dermatol.- 2011. - № 10. – P. 582-585.
2. The prevalence and risk factors of adolescent acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study. / Karkiauskienė J., Valiukaviciene S., Golinick H., Stang A.// JEADV. – 2014. - № 28. – P. 733-740.

3. Schwarz T. Immunology / Schwarz T. // Dermatology. -2008, MOSBY. – P. 63-79.
4. Valins W. The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulators. / Valins W., Amini S., Berman B. // J. Clin. Aesthet Dermatol.- 2010. - № 3(9). – P. 20-29.
5. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. / Beylot C., Auffret N., Poli F. et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2014. - №28. – P. 271-278.

***А.В.Петренко***

### **Изучение некоторых генных нарушений у больных с акне**

**Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев**

**Вступление.** Акне - это хроническое мультифакториальное заболевание и является одной из наиболее распространенных патологий. Все больше внимания уделяется изучению генетической составляющей данного дерматоза.

**Цель.** Исследование влияния генетической составляющей в патогенезе акне.

**Материалы.** У 22 больных акне было проведено генетическое исследование с определением полиморфизмов генов TLR-2, TLR-4 и IL-1 $\beta$ .

**Результаты.** В гене TLR-2 определялся полиморфизм G753A, в гене TLR-4 – полиморфизм С399Т, в гене IL-1 $\beta$  – полиморфизм С3953Т. В гене TLR-2 ни у кого из обследованных не было выявлено мутации, в гене TLR-4 мутации были выявлены у 22% пациентов, в гене IL-1 $\beta$  - у 54,5%, а у 14% пациентов мутации были выявлены и в гене TLR-4, и в гене IL-1 $\beta$ . Таким образом, можно утверждать, что данное направление исследований является интересным и перспективным для дерматологической науки.

**Ключевые слова:** акне, TLR-2, TLR-4, IL-1 $\beta$ .

***A. Petrenko***

### **Studying some genetic disorders in patients with acne**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev**

**Introduction.** Acne is a chronic, multifactorial disease and it is one of the most common pathologies. The study of the genetic component of this dermatosis is taking a growing interest.

**Aim.** To investigate the influence of the genetic component in the pathogenesis of acne.

**Materials.** 22 patients were subjected to the genetic study for determining gene polymorphism TLR-2, TLR-4 and IL-1 $\beta$ .

**Results.** In gene TLR 2 there was determined G753A polymorphism, in gene TLR-4 - S399T polymorphism, in gene IL-1 $\beta$  - S3953T polymorphism. Gene TLR-2 mutations there were determined in none of the patients, gene TLR-4 mutations were determined in 22% of cases, mutations in gene IL-1 $\beta$  were in 54.5% of cases and in 14% of cases the mutations were identified in gene TLR-4 and gene IL-1 $\beta$ . Thus, we can confirm that this research direction is interesting and perspective for the dermatological science.

**Key words:** acne, TLR-2, TLR-4, IL-1 $\beta$ .

**Відомості про авторів:**

**Петренко Анастасія Вадимівна** - аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: 04112, м. Київ, вул. Богатирська, 32.