

# Тяжкість перебігу акне в залежності від варіантів генних поліморфізмів

А.В. Петренко<sup>1</sup>, З.І. Россоха<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,

<sup>2</sup> Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України

## Резюме

У роботі наводяться результати молекулярно-генетичного обстеження пацієнтів з середньотяжкими та тяжкими формами акне за генами TLR-2 (G753A), TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T) та IL-8 (C781T). Показано, що обстеження пацієнтів з акне за даними генами дає змогу прогнозувати тяжкість та перебіг захворювання. Отримані результати вказують на можливість введення даного обстеження у клінічну практику.

**Ключові слова:** акне, молекулярна діагностика, TLR-4, IL-1 $\beta$ , IL-8.

## Вступ

Роль генетичної схильності в розвитку акне з'ясована не остаточно, але відомо, що вона має мультифакторіальний характер. Так, конкордатність за схильністю та тяжкістю перебігу акне в ідентичних близнюків дуже висока. Акне, у тому числі вузлуватокістозне акне, спостерігається в родинях, але навіть при високій поширеності захворювання важко довести наявність генетичних факторів. Дотепер мало що відомо про конкретні спадкові механізми. Цілком ймовірно, що кілька генів відповідають за схильність до акне. До них відносять гени цитохрому 3450-1A1 і стероїд-21-гідроксилази. Расові та етнічні чинники також можуть вказувати на відмінності в поширеності, тяжкості клінічних проявів та наслідках акне [6, 10]. У хворих на акне встановлена спадковість майже у 80 % родичів першого ступеня. При позитивній родинній історії акне виникає раніше та відзначається тяжчий перебіг [1, 2].

Можна стверджувати, що на сьогодні досить глибоко вивчені особливості набутого (адаптивного) імунітету та триває його вивчення. Функціонування набутого імунітету забезпечують Т- та В-лімфоцити. Досить сучасною і складною науковою проблемою є визначення вродженого імунітету, особливо при хронічних захворюваннях. Механізми вродженого імунітету не мають диференційованої системи клітин, а переважно представлені різними рецепторами,

молекулами та їх комплексами, які конституційно існують на різних клітинах та мають однакове функціональне призначення [3].

Вже наприкінці ХХ ст. була сформульована гіпотеза про патоген-асоційовані молекулярні «зразки» (pathogen associated molecular patterns – PAMP), які закодовані в геномі мікроорганізмів та відсутні в геномі макроорганізмів. Нині стали відомими клони розпізнавання рецепторів, що здійснюють опосередковану відповідь на патоген-асоційовані молекулярні примірники, які зберігаються серед мікроорганізмів.

Toll-подібні рецептори TLRs; Toll-liked receptors) людини являють собою одну з таких родин розпізнавання рецепторів. Вже відомі 13 TLRs (з них у людини вивчені 10 TLRs) [13]. Усі TLRs мають схожу будову та являють собою інтегральні трансмембранні білки. Поверхнева зона молекули відповідає за зв'язування ліганда, перехідна ділянка – за прикріплення рецептора до клітинної мембрани, що збагачена цистеїном, а внутрішня дистальна частина рецептора представлена TLR-доменом, що одержав свою назву в зв'язку з однаковою будовою цієї ділянки у TLR та рецепторів цитокінів родини інтерлейкіну-1 (IL-1).

В залежності від локалізації TLR в клітині відокремлюють рецептори, які розміщені на цитоплазматичній мембрані (TLR-1, -2, -4, -5, -6, -10) та на мембранах внутрішньоклітинних органел

(TLR-3, -7, -8, -9) – лізосом, ендосом, апарату Гольджі. В стані спокою неактивовані TLR знаходяться на мембрані клітин у мономерному стані. Після розпізнавання молекулярних «зразків» патогенів TLR активують каскад реакцій передачі сигналу в ядро клітини. Кожний з 10 TLR має свою функціональну особливість. TLR-2 є суттєвим в розпізнаванні ліпопротеїнів та пептидогліканів, TLR-4 розпізнає ліпополісахариди, TLR-5 – флагелін – компонент бактеріальної агресії, TLR-6 сприяє розпізнаванню ліпопротеїдів, TLR-9 – бактеріальної ДНК послідовності, також вони можуть включати в себе розпізнавання вірусних компонентів [11, 12].

Значною мірою TLR причетні до рецепторів IL-1. При взаємодії TLR з MyD88 IL-1-рецептор асоційованої кінази стимулює копіювання ядерного фактора. Активація TLR може також призвести до вивільнення інтерферону шляхом активації регуляторного фактора-3 інтерферону. З'ясовано, що дендритні клітини експресують деякі TLR. При стимулюванні цих рецепторів мікробними компонентами дозрівають дендритні клітини та реалізують імунну відповідь. TLR мають відношення і до молекулярного об'єднання вродженого та адаптивного імунітету. Ця взаємодія в подальшому здійснюється таким способом, коли TLR стимулює сигнал контролю за регуляторними Т-клітинами.

Є роботи, в яких наводяться дані щодо наявності різних TLR на кератиноцитах різних шарів епідермісу здорових осіб [5]. Експресовані на клітинах епідермісу TLR можуть змінюватись з рухом кератиноцитів від базального шару епідермісу до рогового [9]. Була встановлена наявність TLR-2 та TLR-4 у всіх шарах епідермісу здорових осіб [4].

Одержані різними авторами дані свідчать про те, що TLR грають важливу роль у патогенезі захворювань шкіри як інфекційного, так і неінфекційного походження. Було встановлено, що головним компонентом клітинної стінки *Propionibacterium acnes* є пептидоглікан – ліганд для TLR-2. В експериментах *in vitro* була встановлена активація TLR-2 на макрофагах шкіри, спричинена *P. acnes*, що супроводжувалась підвищенням синтезу IL-12 та IL-8. При гістологічному дослідженні біоптатів з ділянок ураження шкіри хворих на акне було виявлене підвищення експресії TLR-2 на макрофагах, локалізованих навколо волосяних фолікулів [8]. Крім того, була встановлена позитивна кореляція між тяжкістю клінічних проявів та кількістю макрофагів, які експресують TLR-2 [7].

**Метою даного дослідження** є встановлення взаємозв'язку між тяжкістю та перебігом акне в залежності від варіантів генних поліморфізмів.

### Матеріали та методи дослідження

Протягом 2015–2017 рр. на кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти обстежувались пацієнти з акне.

Заплановано виявити вплив генних поліморфізмів на розвиток та перебіг тяжких форм акне. Критерії включення у дослідження: вік пацієнтів старше 14 років, наявність акне середньотяжкого та тяжкого ступеня, відсутність супутньої тяжкої патології. Загалом критеріям включення відповідали 78 пацієнтів, середній вік яких становив  $(20,4 \pm 5,4)$  року.

Хворі були поділені на дві групи в залежності від тяжкості процесу. До першої групи увійшов 41 пацієнт (14 чоловіків та 27 жінок), що мали акне середньотяжкого ступеня (наявність численних запальних папул, поодиноких пустул, відкритих та закритих комедонів у типових для акне локалізаціях). До другої групи увійшли 37 хворих (27 чоловіків та 10 жінок) з тяжким перебігом даного дерматозу (численні запальні папули та пустули, наявність вузлів та кіст, у тому числі пацієнти з фульмінантними та конглобатними акне).

Середній вік початку акне становив  $(15 \pm 3)$  роки. У переважній більшості пацієнтів (83 %) захворювання починалось поступово. Спочатку з'являлись відкриті та закриті комедони у себорейних зонах обличчя. Згодом відмічалась поява поодиноких запальних папул та пустул, і лише через 4–5 років від початку захворювання переходило у середньотяжку та тяжку форму (поширеність процесу на шкірі обличчя, грудей та верхньої частини спини; наявність численних папул та пустул, у пацієнтів II групи – кіст, запальних вузлів та рубців на місцях попереднього висипу).

Більшість пацієнтів тривалий час лікувались самостійно без вираженого ефекту, і тільки після років безуспішного самолікування звертались до дерматолога з вираженими проявами хвороби та ускладненнями попереднього лікування (64 % пацієнтів мали зневоднену, пересушену шкіру з лущенням, на тлі якої наявні елементи висипу, характерні для акне), що значно ускладнювало підбір топічної та системної терапії.

У 13 пацієнтів (17 %) початок захворювання відмічався у віці  $(16 \pm 2)$  роки, був раптовим та мав одразу дуже тяжкий перебіг. Під нашим спостереженням знаходились пацієнти з конглобатними акне, з них переважна більшість (62 %) чоловіки, дані пацієнти відмічали агресивний початок і перебіг захворювання та резистентність до попередньої терапії. Також 2 пацієнти серед обстежених мали фульмінантну форму акне та тяжкі системні прояви хвороби, такі як лихоманка (до  $38,6^\circ\text{C}$ ), загальна слабкість, поліартралгія. Характерними проявами фульмінантних акне були численні кістозні та вузлові елементи з нагноюванням, що утворювали зливні вогнища з некротичними ділянками. Дані пацієнти вказували на наявність акне у найближчих родичів (батько, мати, рідні брати та сестри). Загалом переважна більшість пацієнтів вказувала на наявність акне середньотяжкого або

тяжкого ступеня в одного або обох батьків у підлітковому віці.

### Результати та їх обговорення

Нами було проведено генетичне обстеження для виявлення поліморфізмів генів TLR-2 (G753A), TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T), IL-8 (C781T). За геном TLR-2 (G753A) обстежено 29 пацієнтів (16 з першої групи та 13 – з другої), у всіх виявлений гомозиготний генотип GG, у зв'язку з чим було прийнято рішення припинити обстеження за даним геном.

За геном TLR-4 (C399T) виявлено два варіанти генотипів: гомозиготний CC та гетерозиготний CT. У першій групі у 41 пацієнта виявлений генотип CC, у жодного – CT. У другій групі гомозиготний генотип мали 26 пацієнтів, а гетерозиготний – 11 (табл. 1). Таким чином, ми можемо бачити, що гетерозиготний варіант даного гену є більш властивим для тяжких форм акне, оскільки жоден пацієнт з першої групи не мав гетерозиготного поліморфізму даного гену.

За геном IL-1 $\beta$  (C3953T) виявлено три варіанти генотипів: гомозиготні CC та TT, гетерозиготний CT. У першій групі досліджуваних гомозиготний генотип CC мали 33 пацієнти, гетерозиготний генотип CT – 7 та гомозиготний генотип TT – 1 пацієнт. У другій групі гомозиготний генотип CC виявлений у 14 пацієнтів, гетерозиготний генотип CT – у 18 та гомозиготний генотип TT мали 5 пацієнтів (див. табл. 1). Пацієнти з акне середньотяжкого ступеня, що були віднесені до першої групи, мали переважно гомозиготний генотип за досліджуваним поліморфізмом, у той час як пацієнтам з тяжкими акне більш властиві генотипи CT та TT.

Оскільки генотипи CT та TT досліджуваних генів виявились більш характерними для тяжких форм акне, нами було прийнято рішення об'єднати пацієнтів з даними генотипами при проведенні статистичного аналізу; гомозиготний генотип CC нами асоційований із середньотяжким перебігом акне. Таким чином, кореляційний аналіз здійснювався за двома показниками: наявність генотипу CC або CT/TT.

Обстежених за геном IL-8 (C781T) всього 49 (25 пацієнтів у першій групі та 24 – у другій), оскільки включення даного параметру у дослідження відбулося дещо пізніше, ніж інших. За даним геном виявлено три варіанти генотипів: CC, CT та TT. У першій групі в 17 пацієнтів виявлений гомозиготний генотип CC, у 8 – CT та у жодного – TT. У другій групі в 1 виявлений генотип CC, у 20 – CT та у 3 – TT (табл. 2). За даним геном пацієнти із середньотяжкими проявами акне мали

Ген	TLR-4 (C399T)		p*	IL-1 $\beta$ (C3953T)			p**
	CC	CT		CC	CT	TT	
I (n = 41)	41	0	p < 0,05	33	7	1	p < 0,05
II (n = 37)	26	11	p < 0,05	14	18	5	p < 0,05

**Примітка:** \* кореляційний зв'язок встановлювався між пацієнтами, що мали генотип CC, та пацієнтами, що мали генотип CT за геном TLR-4 (C399T); \*\* кореляційний зв'язок встановлювався між пацієнтами, що мали генотип CC, та пацієнтами, що мали генотип CT або TT за геном IL-1 $\beta$  (C3953T).

Ген	IL-8 (C781T)			p*
	CC	CT	TT	
I (n = 25)	17	8	–	p < 0,05
II (n = 24)	1	20	3	p < 0,05

**Примітка:** \* кореляційний зв'язок встановлювався між пацієнтами, що мали генотип CC, та пацієнтами, що мали генотип CT або TT за геном IL-8 (C781T).

переважно гомозиготний варіант поліморфізму CC, у той час як пацієнти з другої групи, що мали тяжкий перебіг акне, мали генотипи CT та TT (з даної групи лише 1 пацієнт мав генотип CC).

Таким чином, можна зробити висновок, що для тяжких форм акне характерними є генотипи CT та TT за поліморфізмом даного гену. Також цікавим є той факт, що більшість пацієнтів з конглобатними акне мали генотипи CT або TT за декількома досліджуваними генами одночасно.

### Висновки

1. З'ясовано, що існує залежність між варіантами генотипів поліморфізмів генів, що вивчались, та тяжкістю перебігу акне. Гомозиготні генотипи CC у всіх генах асоціювались з помірнотяжким перебігом акне. Водночас гетерозиготні генотипи CT та гомозиготні генотипи TT асоціювались переважно з тяжкими формами акне.

2. Гомозиготні генотипи TT асоціювались з особливо тяжкими проявами акне, такими як фульмінантні та конглобатні акне.

3. У пацієнтів, що мали конглобатні акне, відмічались генотипи CC або TT одразу за декількома генами, що вказує на більш тяжкий перебіг захворювання у пацієнтів, що мали мутації одразу за 2 генами.

4. Генетичне обстеження може бути включене у клінічну практику задля прогнозування тяжкості перебігу акне на початковому етапі розвитку хвороби.

## Список літератури

1. Кутасевич Я.Ф. Сучасні аспекти лікування акне у жінок репродуктивного віку / Я.Ф. Кутасевич, І.М. Бронова // Дерматологія та венерологія. – 2015. – № 3 (69). – С. 78-79.
2. Baker B.S. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis / B.S. Baker, J.M. Ovigine, A.V. Powles et al. // Br J Dermatol. – 2003. – № 148. – P. 670-679.
3. Bhate K.W. Epidemiology of acne vulgaris / K.W. Bhate, H.C. Williams // Br J Dermatol. – 2013. – № 168 (3). – P. 474-483.
4. Cheng C.E. Self-reported acne severity, treatment, and belief patterns across multiple racial and ethnic groups in adolescent students / C.E. Cheng, B. Irwin, D. Mauriello, L. Liang, A. Pappert, A.B. Kimball // Pediatr Dermatol. – 2010. – № 27. – P. 446-452.
5. Clark R. Old meets new the interaction between innate and adaptive immunity / R. Clark, T. Kupper // J Invest Dermatol. – 2005. – № 125 (4). – P. 629-37.
6. James E. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease / E. James, R. Melnturff, J.K. Modlin // J Invest Dermatol. – 2005. – № 1. – P. 1-8.
7. Herane M.I. Acne in infancy and acne genetics / M.I. Herane, I. Ando // Dermatology. – 2003. – № 206. – P. 24-28.
8. Lai Y. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases / Y. Lai, R.I. Gallo // Infect Disord Drug Targets. – 2008. – № 8 (3). – P. 144-155.
9. Miller L.S. Toll-like receptors in skin / L.S. Miller // Adv Dermatol. – 2008. – 24. – P. 71-87.
10. Pivaresi A. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes / A. Pivaresi, L. Bodai, B. Rethi et al. // Int Immunol. – 2003. – № 15. – P. 721-730.
11. Sabroe R.F. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain / R.F. Sabroe, R.C. Read, M.K. Whyte et al. // Immunol. – 2003. – № 171. – P. 1630-38.
12. Takeda K. Toll-receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // International Immunology. – 2005. – № 17 (1). – P. 1-14.
13. Valins W. The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulations / W. Valins, S. Ammi, B. Berman // J Clin Aesthet Dermatol. – 2010. – № 3 (9). – P. 20-29.

## References

1. Kutasevych YaF, Bronova IM. Suchasni aspekty likuvannya akne u zhinok reproduktyvnoho viku (Modern aspects of treatment of acne for the women of genesial age). Dermatolohiya ta venerolohiya. 2015;3(69):78-79.
2. Baker BS, Ovigine JM, Powles AV, et al. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2003;148:670-679.
3. Bhate KW, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;68(3):474-483.
4. Cheng CE, Irwin B, Mauriello D, Liang L, Pappert A, Kimball AB. Self-reported acne severity, treatment, and belief patterns across multiple racial and ethnic groups in adolescent students. Pediatr Dermatol. 2010;27:446-452.
5. Clark R, Kupper T. Old meets new the interaction between innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol. 2005;125(4):629-37.
6. James E, Melnturff R, Modlin JK. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. J Invest Dermatol. 2005;1:1-8.
7. Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. Dermatology. 2003;206:24-28.
8. Lai Y, Gallo RI. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. Infect Disord Drug Targets. 2008;8(3):144-155.
9. Miller LS. Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol. 2008;24:71-87.
10. Pivaresi A, Bodai L, Rethi B, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol. 2003;15:721-730.
11. Sabroe RF, Read RC, Whyte MK, et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. Immunol. 2003;171:1630-38.
12. Takeda K, Akira S. Toll-receptors in innate immunity. International Immunology. 2005;17(1):1-14.
13. Valins W, Ammi S, Berman B. The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulations. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3(9):20-29.

## ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ АКНЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ

А.В. Петренко<sup>1</sup>, З.И. Россоха<sup>2</sup><sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика<sup>2</sup> Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины

## Резюме

В работе приводятся результаты молекулярно-генетического обследования пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне по генам TLR-2 (G753A), TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T) и IL-8 (C781T). Показано, что обследование пациентов с акне по данным генам позволяет прогнозировать тяжесть и течение заболевания. Полученные результаты указывают на возможность введения данного обследования в клиническую практику.

**Ключевые слова:** акне, молекулярная диагностика, TLR-4, IL-1 $\beta$ , IL-8.

## SEVERITY OF ACNE DEPENDING ON GENE POLYMORPHISMS

A. V. Petrenko<sup>1</sup>, Z. I. Rossokha<sup>2</sup><sup>1</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik<sup>2</sup> Reference Center for Molecular Diagnostics of Public Health Ministry of Ukraine

## Abstract

The results of the molecular-genetic examination of patients with moderate to severe acne types are presented by the TLR-2 (G753A), TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T) and IL-8 (C781T) genes. It has been shown that screening patients with acne according to these genes makes it possible to predict the severity and course of the disease. The obtained results indicate the possibility of introducing this survey into clinical practice.

**Key words:** acne, molecular diagnostics, TLR-4, IL-1 $\beta$ , IL-8.

## Відомості про авторів:

Петренко Анастасія Вадимівна – аспірант кафедри дерматовенерології, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Россоха Зоя Іванівна – директор ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»