

# Аналіз рівня статевих гормонів у хворих на акне різного ступеня тяжкості з урахуванням впливу генетичних факторів

Н.Г. Горovenko<sup>1</sup>, 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

Досліджено вплив гормональних і генетичних чинників на розвиток акне тяжкого ступеня. Було проаналізовано рівні статевих гормонів у периферійній крові (тестостерон вільний, тестостерон загальний, дигідротестостерон та ін.) та поліморфні варіанти генів TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T) та IL-8 (C781T) у хворих на акне із середньотяжким і тяжким перебігом.

**Ключові слова:** акне, вільний тестостерон, дигідротестостерон, TLR-4, IL-1 $\beta$ , IL-8.

## Вступ

У сучасних дослідженнях показано, що ключовим чинником виникнення акне є гормональний вплив. Андрогенні рецептори, розміщені в клітинах базального шару сальної залози та зовнішньої кореневої піхви волосяного фолікула, реагують на андрогени, такі як тестостерон та дигідротестостерон (ДГТ). Незважаючи на значну роль ДГТ в продукції шкірного сала, роль тестостерону в цьому процесі не може бути виключеною. Вважають, що в клінічних аспектах акне центральну роль відіграють два патогенетичних фактори: гормональний і вроджений імунітет [8–10].

Суттєвою ланкою патогенезу акне є спадково обумовлена гіперандрогенія, яка може проявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості гормонів (абсолютна гіперандрогенія) або підвищеною чутливістю рецепторів до нормальної або пониженої кількості андрогенів в організмі (відносна гіперандрогенія). Початок функціонування в пубертатному періоді системи гіпоталамус–гіпофіз–гонади проявляє себе різким збільшенням синтезу тестостерону – головного стероїду сем'яників, проте синтез андрогенів в організмі (особливо в жіночому) залежить і від коркового шару наднирників.

Більша частина тестостерону (97–99 %), який циркулює в крові, перебуває у зв'язаному стані із секс-стероїдзв'язувальним глобуліном (ССЗГ). Частіше

зустрічаються стани відносної гіперандрогенії при нормальному або пониженому вмісті андрогенів в організмі. У клітинах сальних залоз – себоцитах – тестостерон під впливом фермента 5 $\alpha$ -редуктази 1-го типу перетворюється на більш активний метаболіт – ДГТ, який є безпосереднім стимулятором росту та дозрівання себоцитів, утворення шкірного сала. Головними причинами відносної гіперандрогенії є підвищена активність 5 $\alpha$ -редуктази 1-го типу, підвищена щільність ядерних ДГТ-рецепторів або збільшення вільної фракції тестостерону в крові як результат зменшення синтезу ССЗГ в печінці. Таким чином, відзначені зміни гормонального фону призводять до збільшення розмірів сальної залози та її підвищеного функціонування [16]. У низці публікацій вказано, що під час пубертату в представників обох статей акне супроводжується гіперандрогенією, переважно зі збільшенням рівня тестостерону [5, 7].

Кератиноцити також мають здатність до метаболізму андрогенів і холестеролу. Порушення активності деяких ферментних систем можуть змінювати внутрішньоклітинний рівень андрогенів і холестеролу, що чинить вплив на проліферацію та диференціацію кератиноцитів [11, 14].

Акне розглядається як захворювання підлітків, але в літературі пишуть і про жіночі акне, які зустрічаються останнім часом все частіше. Зазвичай

описуються жіночі акне у віці 25–30 років. Виділяють чинники, що обтяжують жіночі акне. Це внутрішні фактори: гормональні (приблизно у 80 % жінок загострення до менструації); генетичні передумови – у 50 % хворих в родоводі зустрічаються повторні випадки акне; зовнішні фактори (застосування косметики, стрес, паління ймовірно призводять до незапальних акне). Висувають наступні фізіопатологічні гіпотези виникнення жіночих акне. Це наявність периферійних гормональних захворювань, які супроводжуються гіперактивністю або ненормальною активністю ферментів, залучених у метаболізм гормонів, таких як 5 $\alpha$ -редуктаза, що експресується в шкірі себоцитами та кератиноцитами, а також гіперчутливість гормональних рецепторів у цих клітинах. Водночас вільний тестостерон стимулює і гормональні ферменти, і рецептори в шкірі [12, 4, 8, 6, 13, 15]. Можна припустити, що саме активність рецепторів пов'язана з генетичними передумовами виникнення жіночих акне.

Низкою авторів була визначена частота та характер гормональних порушень, що формують синдром гіперандрогенії та впливають на розвиток вугрової хвороби у жінок молодого і репродуктивного віку. Зі 109 жінок з виявленими гормональними порушеннями гіперандрогенія надниркового типу була встановлена у 44,9 %, гіперандрогенія яєчникового типу – 20,2 %, гіперандрогенія змішаного типу – 43,9 % відповідних пацієнток [1]. Гіперандрогенія може бути спадковою, при цьому відбувається збільшення в плазмі крові андрогенів надниркових залоз та яєчників, а може виникати внаслідок синдрому полікістозних яєчників і неklasичної форми вродженої дисфункції кори надниркових залоз. Таким чином, гормонам статевих та надниркових залоз належить важливе значення у розвитку вугрової хвороби та стимуляції функціонування сальних залоз [2, 3].

**Метою дослідження** було виявлення взаємозв'язку між рівнем статевих гормонів у пацієнтів з акне різного ступеня тяжкості та варіантами і комбінаціями генотипів за генами TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T), IL-8 (C781T).

### Матеріали та методи дослідження

На кафедрі дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти були обстежені хворі на акне (42 жінки та 42 чоловіки). Критерії включення у дослідження: вік пацієнтів старше 14 років, наявність акне середньотяжкого та тяжкого ступеня, відсутність супутньої тяжкої патології. Всього у дослідженні взяли участь 84 пацієнти з акне середньотяжкого (n = 42) та тяжкого (n = 42) ступенів. Хворі, в яких виявляли рівні статевих гормонів у периферійній крові (n = 63), були поділені на дві групи в залежності від тяжкості перебігу, середній вік – 20,5  $\pm$  5,53 року.

До першої групи увійшов 31 пацієнт з акне середнь-тяжкого перебігу, з них 12 чоловіків та 19 жінок. Другу групу становили 32 пацієнти з тяжким перебігом

акне – 21 чоловік та 11 жінок. Кожна група була поділена на дві підгрупи в залежності від статі, оскільки показники гормонального статусу суттєво відрізняються у чоловіків і жінок.

У пацієнтів I групи з акне середнього ступеня були клінічні прояви у вигляді запальних папул, поодиноких пустул, відкритих та закритих комедонів у типових для акне локалізаціях. Пацієнти II групи, що мали тяжкий перебіг акне, мали чисельні запальні папули та пустули, вузли та кісти, в тому числі серед обстежених були пацієнти з фульмінантними та конглобатними акне.

Середній вік, в якому розпочиналось захворювання, становив (15  $\pm$  2) роки. У більшості пацієнтів (79,4 %) захворювання починалось поступово, спочатку з'являлись відкриті та закриті комедони у себорейних зонах обличчя. Згодом відмічалась поява поодиноких запальних папул і пустул, і лише через 4–5 років після початку захворювання переходило у середньотяжку та тяжку форму (розповсюдженість процесу на шкірі обличчя, грудей та верхньої частини спини; наявність численних папул і пустул, у пацієнтів з тяжким перебігом – кіст, запальних вузлів та рубців на місцях попереднього висипу). Більшість пацієнтів тривалий час лікувались самостійно без вираженого ефекту, і тільки після багатьох років безуспішного самолікування звертались до дерматолога з вираженими проявами хвороби та ускладненнями попереднього лікування. 73 % 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 20,6 % пацієнтів з тяжкими акне початок захворювання був раптовим та мав одразу дуже тяжкий перебіг. Під нашим спостереженням знаходились пацієнти з конглобатними акне, з них більшість (62 %) – чоловіки. Ці пацієнти відмічали агресивний початок і перебіг захворювання, резистентність до попередньої терапії. Також 2 пацієнти серед обстежених мали фульмінантну форму акне та тяжкі системні прояви хвороби, такі як лихоманка (до 38,6 °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 й сестри).

Усім пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження методом ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) для визначення поліморфізму генів TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T), IL-8 (C781T). Також частина хворих (n = 63) проходила обстеження на рівень статевих гормонів у периферійній крові. Чоловікам було проведено визначення тестостерону загального, тестостерону вільного та ДГТ. У жінок окрім перелічених вище гормонів додатково визначали такі показники: пролактин (ПРЛ), прогестерон, естрадіол, фолікулостимулювальний гормон (ФСГ). Всі жінки проходили обстеження на статеві гормони у лютеїновій

фазі менструального циклу (з 18-го по 24-й день менструального циклу (ДМЦ).

Середній вік чоловіків з першої групи ( $n = 12$ ) становив ( $20,8 \pm 3,3$ ) року, початок захворювання відбувся у віці ( $15,6 \pm 1,7$ ) року; середній вік чоловіків з другої групи ( $n = 21$ ) був ( $19,0 \pm 4,3$ ) року, та початок захворювання припадав на вік ( $14,8 \pm 2,0$ ) року ( $p > 0,05$ ).

Серед обстежених жінок першої групи ( $n = 19$ ) середній вік становив ( $21,68 \pm 5,9$ ) року, початок захворювання головним чином був у віці ( $15,0 \pm 2,3$ ) року; із другої групи ( $n = 11$ ): середній вік – ( $21,0 \pm 8,2$ ) року, початок – у ( $15,5 \pm 2,2$ ) року ( $p > 0,05$ ).

### Результати та їх обговорення

Рівень тестостерону загального у чоловіків першої групи становив ( $18,27 \pm 4,4$ ) нмоль/л (при нормальних показниках ( $8,64–29,0$ ) нмоль/л), а у чоловіків другої групи – ( $20,9 \pm 6,8$ ) нмоль/л ( $p > 0,05$ ). Серед усіх обстежених чоловіків лише двоє пацієнтів з тяжким перебігом акне мали тенденцію до підвищення рівня загального тестостерону –  $30,13$  і  $37,21$  нмоль/л. Діапазон коливань за даним показником становив  $9,15–37,21$  нмоль/л, МЕ –  $19,26$ .

Рівень тестостерону вільного у чоловіків із середньотяжким перебігом акне був ( $38,9 \pm 14,0$ ) пг/мл (при показниках у здорових осіб  $15,0–50,0$  пг/мл), а в пацієнтів чоловічої статі з тяжким перебігом – ( $48,6 \pm 18,83$ ) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Враховуючи, що діапазон коливань за даним показником був дуже широким –  $19,27–77,14$  пг/мл, МЕ –  $39,88$ , проте у  $33\%$  чоловіків, незалежно від групи, відмічалось підвищення рівня вільного тестостерону – ( $66,59 \pm 7,23$ ) пг/мл, що може вказувати на зв'язок акне з рівнем вільного тестостерону у периферійній крові. Рівень ДГТ у чоловіків першої групи становив ( $589,85 \pm 172,3$ ) пг/мл (при показниках у здорових осіб  $250–990$  пг/мл), а в пацієнтів другої групи – ( $570,08 \pm 172,9$ ) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Діапазон коливань за даним показником становив  $323,06–984,65$  пг/мл, МЕ –  $550,81$  (табл. 1).

Рівень тестостерону загального у жінок першої групи становив ( $1,03 \pm 0,6$ ) нмоль/л (при показниках у здорових осіб  $0,29–1,67$  нмоль/л), а другої – ( $0,95 \pm 0,42$ ) нмоль/л ( $p > 0,05$ ). Діапазон коливань за даним гормоном становив  $0,33–2,75$  нмоль/л, МЕ –  $0,83$ . Рівень вільного тестостерону у жінок із середньотяжким перебігом акне становив ( $4,42 \pm 1,6$ ) пг/мл (при показниках у здорових осіб до  $9$  пг/мл), а у другій групі – ( $4,27 \pm 1,38$ ) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Діапазон коливань за рівнем вільного тестостерону у жінок становив  $1,74–6,35$  пг/мл, МЕ –  $4,14$ .

Рівень ДГТ у пацієток першої групи становив ( $325,92 \pm 112,16$ ) пг/мл (при показниках у здорових осіб  $24–368$  пг/мл), а серед жінок другої групи – ( $927,79 \pm 260,11$ ) пг/мл, що було достовірно ( $p < 0,05$ ). Показники у жінок із середньотяжким перебігом акне знаходились у діапазоні  $109,59–861,56$  пг/мл, МЕ –  $229,54$ ; у пацієток з тяжким перебігом –  $98,12–2285,70$  пг/мл, МЕ –  $791,03$ . Діапазон коливань за рівнем

	Здорові особи	1-ша група (чоловіки), $n = 12$	2-га група (чоловіки), $n = 21$	p
Вік (роки)	–	$20,8 \pm 3,3$	$19,0 \pm 4,3$	$p > 0,05$
Початок у віці (роки)	–	$15,6 \pm 1,7$	$14,8 \pm 2,0$	$p > 0,05$
Тестостерон загальний (нмоль/л)	$8,64–29,0$	$18,27 \pm 4,4$	$20,9 \pm 6,8$	$p > 0,05$
Тестостерон вільний (пг/мл)	$15,0–50,0$	$38,9 \pm 14,0$	$48,6 \pm 18,83$	$p > 0,05$
ДГТ (пг/мл)	$250,0–990,0$	$589,85 \pm 172,3$	$570,08 \pm 172,9$	$p > 0,05$

ДГТ у всіх обстежених, незалежно від групи, становив  $98,12–2285,70$  пг/мл, МЕ –  $275,6$ .

Рівень сироваткового прогестерону у жінок першої групи становив ( $13,35 \pm 6,0$ ) нг/мл (показники здорових жінок у лютеїновій фазі МЦ –  $1,7–27$  нг/мл), а у другій – ( $7,8 \pm 4,9$ ) нг/мл ( $p > 0,05$ ). Рівень даного гормону знаходився у діапазоні  $2,21–24,05$  нг/мл, МЕ –  $10,89$ . Загалом, показники прогестерону у всіх жінок, незалежно від групи, знаходились у межах норми. Рівень ПРЛ у першій групі становив ( $22,05 \pm 11,3$ ) нг/мл, ПРЛ<sub>мін</sub> –  $8,51$  нг/мл, ПРЛ<sub>макс</sub> –  $44,73$  нг/мл, МЕ –  $17,93$  (показники здорових жінок у лютеїновій фазі МЦ –  $4,79–23,3$  нг/мл); у другій групі – ( $27,26 \pm 12,6$ ) нг/мл, ПРЛ<sub>мін</sub> –  $10,37$  нг/мл, ПРЛ<sub>макс</sub> –  $45,71$  нг/мл, МЕ –  $28,96$  ( $p > 0,05$ ); проте середній рівень ПРЛ у жінок з тяжким перебігом акне мав тенденцію до підвищення.

Визначення рівню естрадіолу у хворих із середнь-тяжким перебігом акне показало ( $107,43 \pm 55,6$ ) пг/мл (показники здорових жінок у лютеїновій фазі коливались у межах  $22,3–341,0$  пг/мл), а з тяжким перебігом – ( $75,28 \pm 48,5$ ) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Діапазон коливань за даним гормоном становив  $25,27–218,57$  пг/мл, МЕ –  $89,04$  – у всіх обстежених жінок рівень сироваткового естрадіолу не перевищував нормальні показники. Рівень ФСГ у жінок першої групи становив ( $3,58 \pm 1,4$ ) мМО/мл (показники здорових жінок у лютеїновій фазі МЦ –  $1,7–7,7$  мМО/мл), а із другої групи – ( $4,33 \pm 1,6$ ) мМО/мл ( $p > 0,05$ ). Показники рівня естрадіолу в обстежених жінок перебували в межах  $1,8–7,32$  мМО/мл, МЕ –  $3,78$  (табл. 2.)

Також усі пацієнти, що брали участь у дослідженні, проходили молекулярно-генетичне обстеження за генами TLR-4 (C399T), IL-1 $\beta$  (C3953T), IL-8 (C781T) та були поділені на дві групи в залежності від ступеня тяжкості акне.

За геном TLR-4 (C399T) у досліджуваних було наявно два варіанта генотипів – СС та СТ, варіант ТТ не було виявлено в жодного з пацієнтів. У всіх пацієнтів першої групи ( $n = 42$ ) відмічався гомозиготний генотип СС, у другій групі ( $n = 42$ ) у  $31$  ( $73,8\%$ ) хворого був

гомозиготний варіант СС, а в 11 (26,2 %) – гетерозиготний генотип СТ, що достовірно корелював з тяжкістю перебігу акне ( $p < 0,01$ ).

За геном IL-1 $\beta$  (С3953Т) всього було виявлено три варіанти генотипів – СС, СТ, ТТ. Переважна більшість пацієнтів першої групи ( $n = 42$ ) мали гомозиготний варіант СС за даним геном – 31 (73,8 %); у другій групі даний варіант генотипу був виявлений у 20 (47,6 %) пацієнтів як достовірний ( $p < 0,05$ ); у 10 (23,8 %) хворих першої групи та 17 (40,5 %) – другої був наявний генотип СТ ( $p > 0,05$ ), а в 1 (2,4 %) пацієнта із середньотяжким перебігом акне та в 5 (11,9 %) хворих з тяжким акне був виявлений варіант генотипу ТТ ( $p > 0,05$ ).

	Здорові особи	1-ша група (жінки), $n = 19$	2-га група (жінки), $n = 11$	$p$
Вік (роки)	–	21,68 $\pm$ 5,9	21 $\pm$ 8,2	$p > 0,05$
Початок у віці (роки)	–	15,0 $\pm$ 2,3	15,5 $\pm$ 2,2	$p > 0,05$
Тестостерон загальний (нмоль/л)	0,29–1,67	1,03 $\pm$ 0,6	0,95 $\pm$ 0,42	$p > 0,05$
Тестостерон вільний (пг/мл)	До 9,0	4,42 $\pm$ 1,6	4,27 $\pm$ 1,38	$p > 0,05$
ДГТ (пг/мл)	24,0–368	325,92 $\pm$ 112,16	927,79 $\pm$ 260,11	$p > 0,05$
Прогестерон (нг/мл)	1,7–27*	13,35 $\pm$ 6	7,8 $\pm$ 4,9	$p > 0,05$
ПРЛ (нг/мл)	4,79–23,3*	22,05 $\pm$ 11,3	27,26 $\pm$ 12,6	$p > 0,05$
Естрадіол (пг/мл)	22,3–341,0*	107,43 $\pm$ 55,6	75,28 $\pm$ 48,5	$p > 0,05$
ФСГ (мМО/мл)	1,7–7,7*	3,58 $\pm$ 1,4	4,33 $\pm$ 1,6	$p > 0,05$

Примітка: \*нормальні значення для лютеїнової фази МЦ.

За геном IL-8 (С781Т) за жодним з генотипів не було виявлено значимої різниці ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Була проаналізована частота комбінацій генотипів за вищепереліченими генами в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Значиму різницю показали два варіанти комбінацій. Комбінація генотипів 399СС+3953СС+781СС була виявлена у 9 (21,4 %) пацієнтів із середньотяжким перебігом акне і лише в 1 (2,4 %) хворого з тяжким перебігом ( $\chi^2 = 5,562$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 0,089; 95 % CI (0,01–0,74)). Комбінація генотипів 399СС+3953СС+781СТ була виявлена у 21 (50 %) пацієнта першої групи та 7 (16,7 %) – другої ( $\chi^2 = 10,500$ ;  $p < 0,01$ ; OR = 0,2; 95 % CI (0,07–0,55)) (табл. 4).

Окремо були проаналізовані комбінації двох генів – IL-1 $\beta$  (С3953Т) та IL-8 (С781Т) у групах порівняння. 39 можливих варіантів генотипів значима різниця була виявлена лише в 1–3953СС+781СТ. Дану комбінацію мав 21 (50 %) пацієнт першої групи та 11 (26,1 %) – другої ( $\chi^2 = 5,048$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 0,35; 95 % CI (0,14–0,88)) (табл. 5).

Також був проведений аналіз між наявними генами поліморфізмами та рівнями статевих гормонів. Для аналізу було обрано варіанти генотипів генів IL-1 $\beta$  (С3953Т) та IL-8 (С781Т) (ген TLR-4 (С399Т) не був включений, оскільки в усіх пацієнтів з підвищеними рівнями досліджуваних гормонів був наявний гомозиготний генотип СС за даним геном) та рівні статевих гормонів, що показали найбільші відхилення від нормальних показників, а саме вільний тестостерон у чоловіків та ДГТ і ПРЛ у жінок. Пацієнти були поділені на дві групи в залежності від наявності або відсутності підвищення рівня досліджуваного гормону (за нормальні брали показники здорових осіб).

Для дослідження було взято 9 комбінацій генотипів за генами IL-1 $\beta$  (С3953Т) та IL-8 (С781Т), з них лише за комбінацією 3953СТ+781СТ було виявлено статистично значиму різницю. Дана комбінація спостерігалась у 5 (41,7 %) пацієнтів з підвищеним рівнем вільного тестостерону та в 1 (4,8 %) – з нормальними значеннями даного гормону ( $\chi^2 = 4,73$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 0,07; 95 % CI (0,007–0,707)), що вказує на зв'язок даної комбінації

Ген/поліморфізм	Генотип	Ступінь тяжкості акне		Значимість різниці			
		Середній, $n = 42$	Тяжкий, $n = 42$	$\chi^2$	$p$	OR	95 % CI
TLR-4 (С399Т)	СС	42 (100 %)	31 (73,8 %)	10,461	$p < 0,01$	–	–
	СТ	0	11 (26,2 %)	10,461	$p < 0,01$	–	–
IL-1 $\beta$ (С3953Т)	СС	31 (73,8 %)	20 (47,6 %)	6,039	$p < 0,05$	3,1	1,24–7,75
	СТ	10 (23,8 %)	17 (40,5 %)	2,674	$p > 0,05$	0,46	0,18–1,18
	ТТ	1 (2,4 %)	5 (11,9 %)	0,201	$p > 0,05$	0,18	0,02–1,61
IL-8 (С781Т)	СС	16 (38,1 %)	11 (26,2 %)	1,365	$p > 0,05$	1,73	0,68–4,38
	СТ	25 (59,5 %)	22 (52,4 %)	0,435	$p > 0,05$	1,34	0,56–3,17
	ТТ	1 (2,4 %)	9 (21,4 %)	5,562	$p < 0,05$	0,089	0,01–0,74



генотипів з підвищеним рівнем вільного тестостерону у хворих на акне (табл. 6).

Серед обстежених жінок зв'язок ДГТ аналізувався з 6 комбінаціями генотипів, з яких 2 показали значиму різницю. Комбінація генотипів 3953СС+781СТ була наявна у 10 (52,6 %) пацієнток без підвищення рівня ДГТ та в жодній з підвищеним вмістом даного гормону ( $p < 0,05$ ). Комбінація 3953СТ+781СТ була виявлена у 5 (45,4 %) пацієнток з підвищеним рівнем ДГТ та 1 (5,3 %) хворої з нормальним рівнем ( $\chi^2 = 4,74$ ;  $p < 0,05$ ; OR = 0,007; 95 % CI (0,006–0,69), що вказує на зв'язок даної комбінації генотипів з підвищеним рівнем ДГТ у жінок, що хворіють на акне (табл. 7).

За рівнем ПРЛ було проаналізовано розподілення між 7 комбінаціями генотипів генів IL-1 $\beta$  (С3953Т)

та IL-8 (С781Т). Жодна з комбінацій не вказала на значимий вплив на рівень сироваткового ПРЛ у жінок з акне.

### Висновки

1. Рівень ДГТ був значимо вищим у жінок з тяжким перебігом акне.
2. Виявлено асоціацію між наявним у пацієнтів генотипом 388СТ за геном TLR-4 та підвищеною схильністю до важкого перебігу акне.
3. Частота гетерозиготного варіанту за геном IL-1 $\beta$  (3953СТ) була значуще збільшена серед пацієнтів із середнім ступенем тяжкості акне.
4. Ризик розвитку тяжких форм акне значуще зростає за наявності в пацієнтів генотипу 781ТТ за геном IL-8.

Таблиця 4  
Частота розподілення комбінацій генотипів за генами TLR-4 (С399Т), IL-1 $\beta$  (С3953Т), IL-8 (С781Т) у групах порівняння

Комбінація генотипів	Ступінь тяжкості акне		Значимість різниці			
	Середній, n = 42	Тяжкий, n = 42	$\chi^2$	p	OR	95 % CI
399СС+3953СС+781СС	9 (21,4 %)	1 (2,4 %)	5,562	p < 0,05	0,089	0,01–0,74
399СС+3953СС+781СТ	21 (50 %)	7 (16,7 %)	10,500	p < 0,01	0,2	0,07–0,55
399СС+3953СТ+781СС	6 (14,3 %)	4 (9,5 %)	0,114	p > 0,05	1,58	0,41–6,07
399СС+3953СТ+781СТ	4 (9,5 %)	7 (16,7 %)	0,418	p > 0,05	0,53	0,14–1,95
399СС+3953СС+781ТТ	1 (2,4 %)	4 (9,5 %)	0,359	p > 0,05	0,23	0,02–2,16
399СС+3953СТ+781ТТ	0	3 (7,1 %)	0,120	p > 0,05	–	–
399СС+3953ТТ+781ТТ	0	1 (2,4 %)	0,500	p > 0,05	–	–
399СС+3953ТТ+781СС	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	1,000	p > 0,05	1,00	0,06–16,53
399СС+3953ТТ+781СТ	0	3 (7,1 %)	0,120	p > 0,05	–	–
399СТ+3953СС+781СС	0	3 (7,1 %)	0,120	p > 0,05	–	–
399СТ+3953СС+781СТ	0	4 (9,5 %)	0,116	p > 0,05	–	–
399СТ+3953СТ+781СС	0	2 (4,8 %)	0,500	p > 0,05	–	–
399СТ+3953СТ+781СТ	0	1 (2,4 %)	1,000	p > 0,05	–	–
399СТ+3953СС+781ТТ	0	1 (2,4 %)	1,000	p > 0,05	–	–

Таблиця 5  
Частота розподілення комбінацій генотипів за генами IL-1 $\beta$  (С3953Т), IL-8 (С781Т) у групах порівняння

Комбінація генотипів	Ступінь тяжкості акне		Значимість різниці			
	Середній, n = 42	Тяжкий, n = 42	$\chi^2$	p	OR	95 % CI
3953СС+781СС	9 (21,4 %)	4 (9,5 %)	1,456	p > 0,05	2,59	0,73–9,19
3953СС+781СТ	21 (50 %)	11 (26,1 %)	5,048	p < 0,05	0,35	0,14–0,88
3953СТ+781СС	6 (14,3 %)	6 (14,3 %)	0,097	p > 0,05	1,00	0,29–3,39
3953СТ+781СТ	4 (9,5 %)	8 (19 %)	0,875	p > 0,05	0,45	0,12–1,61
3953СС+781ТТ	1 (2,4 %)	5 (11,9 %)	0,201	p > 0,05	0,18	0,02–1,61
3953СТ+781ТТ	0	3 (7,1 %)	0,120	p > 0,05	–	–
3953ТТ+781ТТ	0	1 (2,4 %)	1,000	p > 0,05	–	–
3953ТТ+781СС	1 (2,4 %)	1 (2,4 %)	1,000	p > 0,05	1,00	0,06–16,53
3953ТТ+781СТ	0	3 (7,1 %)	0,120	p > 0,05	–	–

Частота розподілення комбінацій генотипів за генами IL-1 $\beta$ (C3953T), IL-8 (C781T) в залежності від наявності підвищення рівня сироваткового вільного тестостерону у чоловіків							Таблиця 6
Комбінація генотипів	Підвищення рівня вільного тестостерону		Значимість різниці				
	Було, n = 12	Не було, n = 21	$\chi^2$	p	OR	95 % CI	
3953CC+781CC	–	4 (19,1 %)	0,27	p > 0,05	–	–	
3953CC+781CT	2 (16,7 %)	10 (47,6 %)	1,96	p > 0,05	0,22	0,03–1,25	
3953CT+781CC	–	3 (14,2 %)	0,27	p > 0,05	–	–	
3953CT+781CT	5 (41,7 %)	1 (4,8 %)	4,73	p < 0,05	0,07	0,007–0,707	
3953CC+781TT	–	3 (14,3 %)	0,28	p > 0,05	–	–	
3953CT+781TT	3 (25 %)	–	0,28	p > 0,05	–	–	
3953TT+781CC	1 (8,3 %)	–	0,36	p > 0,05	–	–	
3953TT+781CT	1 (8,3 %)	–	0,36	p > 0,05	–	–	

Частота розподілення комбінацій генотипів за генами IL-1 $\beta$ (C3953T), IL-8 (C781T) в залежності від наявності підвищення рівня сироваткового ДГТ у жінок							Таблиця 7
Комбінація генотипів	Підвищення рівня ДГТ		Значимість різниці				
	Було, n = 11	Не було, n = 19	$\chi^2$	p	OR	95 % CI	
3953CC+781CC	–	5 (26,3 %)	0,13	p > 0,05	–	–	
3953CC+781CT	–	10 (52,6 %)	6,47	p < 0,05	–	–	
3953CT+781CC	3 (27,3 %)	1 (5,3 %)	1,33	p > 0,05	0,15	0,01–1,65	
3953CT+781CT	5 (45,4 %)	1 (5,3 %)	4,74	p < 0,05	0,07	0,006–0,69	
3953CC+781TT	1 (9,1 %)	2 (10,5 %)	0,25	p > 0,05	0,85	0,068–10,61	
3953TT+781CT	2 (18,2 %)	–	1,36	p > 0,05	–	–	

Частота розподілення комбінацій генотипів за генами IL-1 $\beta$ (C3953T), IL-8 (C781T) в залежності від наявності підвищення рівня сироваткового ПРЛ у жінок							Таблиця 8
Комбінація генотипів	Підвищення рівня ПРЛ		Значимість різниці				
	Було, n = 14	Не було, n = 16	$\chi^2$	p	OR	95 % CI	
3953CC+781CC	1 (7,1 %)	4 (25 %)	0,67	p > 0,05	0,23	0,02–2,36	
3953CC+781CT	3 (21,5 %)	6 (37,5 %)	0,31	p > 0,05	0,45	0,08–2,31	
3953CT+781CC	–	4 (25 %)	2,16	p > 0,05	–	–	
3953CT+781CT	5 (35,7 %)	1 (6,25 %)	2,41	p > 0,05	0,12	0,012–1,119	
3953CC+781TT	3 (21,5 %)	–	0,46	p > 0,05	–	–	
3953TT+781TT	1 (7,1 %)	–	0,005	p > 0,05	–	–	
3953TT+781CT	1 (7,1 %)	1 (6,25 %)	0,404	p > 0,05	0,86	0,049–15,3	

5. Комбінації генотипів 399CC+3953CC+781CC, 399CC+3953CC+781CT за генами TLR-4, IL-1 $\beta$ , IL-8 та 3953CC+781CT за генами IL-1 $\beta$ , IL-8 виявляли частіше в пацієнтів з акне середнього ступеня тяжкості порівняно з тяжкими формами акне.

6. Виявлено асоціацію комбінації генотипів 3953CT+781CT за генами IL-1 $\beta$ , IL-8 зі зростанням

вмісту вільного тестостерону в сироватці крові у чоловіків з акне.

7. Комбінація генотипів 3953CC+781CT за генами IL-1 $\beta$ , IL-8 була значимо асоційована зі зниженим рівнем ДГТ у жінок з акне, у той час як комбінація генотипів 3953CT+781CT за генами IL-1 $\beta$ , IL-8, навпаки, – з підвищеним рівнем ДГТ.

## Список літератури

1. Наумова Л.О. Синдром гіперандрогенії у жінок, хворих на вугрову хворобу: алгоритм діагностики [Текст] / Л.О. Наумова, В.І. Степаненко // Укр. журн дерматології венерології косметології. – 2014. – № 4(55). – С. 34–41.
2. Таркіна Т.В. Разработка компонентных методов лечения и формирования условий стойкой ремиссии у больных акне и розацеа: автореф дис. канд. мед. наук [Текст] / Т.В. Таркіна. – Алматы, 2010. – 25 с.
3. Тунина Н.В. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне [Текст] / Н.В. Тунина, С.А. Масюкова, А.А. Пищулина // Эксперим и клин дерматокосметол. – 2005. – № 2. – С. 25–29.
4. Adult female acne: a new paradigm [Text] / B. Dreno, A. Layton, C.C. Zouboulis, J.L. Lypetz-Esteban, A. Zalewska-Janowska, E. Bagatin, V.A. Zampelli, Y. Yutskovskaya, J.C. Harper // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – Vol. 27. – P. 1063–1070. doi: 10.1111/jdv.12061.
5. Das S. Recent advances in acne pathogenesis: Implications for therapy [Text] / S. Das, R.V. Reynolds // Am J Clin Dermatol. – 2014. – Vol. 15 (6). – P. 479–488. doi: 10.1007/s40257-014-0099-z.
6. Dumont-Wallon G. Specificity of acne in women older than 25 years [Text] / G. Dumont-Wallon, B. Dreno // Presse Med. – 2008. – Vol. 37. – P. 585–591. doi: 10.1016/j.lpm.2007.07.014.
7. Hocesman E. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. Part I. Diagnosis and manifestations [Text] / E. Hocesman, R.V. Reynolds // J Amer Dermatol. – 2014. – Vol. 71 (5). – P. 847. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007.
8. Preneau S. Female acne – a different subtype of teenager acne? [Text] / S. Preneau, B. Dreno // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2012. – Vol. 26. – P. 277–287. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x.
9. Rivera R. Management of acne in women over 25 years of age [Text] / R. Rivera, A. Guerra // Actas Dermosifiliogr. – 2009. – Vol. 100. – P. 33–37.
10. Schmitt J.V. Acne in women: clinical patterns in different age-groups [Text] / J.V. Schmitt, P.Y. Masuda, H.A. Miot // An Bras Dermatol. – 2009. – Vol. 84. – P. 349–354.
11. Suh D.H. What's new in the physiology of acne? [Text] / D.H. Suh, H.H. Kwon // Br J Dermatol. – 2015. – Vol. 172 (suppl. 1). – P. 13–19. doi: 10.1111/bjd.13634.
12. Underestimated clinical features of postadolescent acne [Text] / R. Capitanio, J.L. Sinagra, V. Bordignon, P. Cordiali Fei, M. Picardo, C.C. Zouboulis // J Am Acad Dermatol. – 2010. – Vol. 63 (5). – P. 782–788. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.021.
13. Understanding the burden of adult female acne [Text] / E.A. Tanghetti, A.K. Kawata, S.R. Daniels, K. Yeomans, C.T. Burk, V.D. Callender // J Clin Aesthet Dermatol. – 2014. – Vol. 7. – P. 22–30.
14. Williams H.C. Acne vulgaris [Text] / H.C. Williams, R.P. Dellavalle, S. Garner // The Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 361–372. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
15. Zahra Ghodsi S. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study [Text] / S. Zahra Ghodsi, H. Orawa, C.C. Zouboulis // J Invest Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 2136–2141. doi: 10.1038/jid.2009.47.
16. Zouboulis C.C. Acne vulgaris. The role of hormones [Text] / C.C. Zouboulis // Hautarzt. – 2010. – Vol. 61. – P. 107–108. doi: 10.1007/s00105-009-1830-1.

## References

1. Naumova LO, Stepanenko VI. Syndrome hyperandrogenii u zhinkov, hvorykh na vugrovu khvoroby: alhorytmy diagnostyky (Syndrome of hyperandrogenism in women with acne: diagnostic algorithm). Ukrainian journal of Dermatology, Venereology, Cosmetology. 2014;4(55):34–41.
2. Tarkyna TV. Razrabotka komponentnykh metodov lecheniya i formirovaniya usloviy stoykoy remissii u bolnykh acne i rosacea (Development of component methods of treatment and formation of conditions of resistant remission in patients with acne and rosacea). Thesis abstract on PhD work. Almaty, 2010. 25 p.
3. Tunina NV, Masyukova SA, Pishulina AA. Rol polovikh steroidnykh hormonov v patogeneze acne (The Role of Sex Steroid Hormones in the Pathogenesis of Acne). Experimental and Clinical Dermatocosmetology. 2005;2:25–29.
4. Dreno B, Layton A, Zouboulis CC, et al. Adult female acne: a new paradigm. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:1063–1070. doi: 10.1111/jdv.12061.
5. Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: Implications for therapy. Am J Clin Dermatol. 2014;15(6):479–488. doi: 10.1007/s40257-014-0099-z.
6. Dumont-Wallon G, Dreno B. Specificity of acne in women older than 25 years. Presse Med. 2008;37:585–591. doi: 10.1016/j.lpm.2007.07.014.
7. Hocesman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. Part I. Diagnosis and manifestations. J Amer Dermatol. 2014;71(5):847. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007.
8. Preneau S, Dreno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26:277–287. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x.
9. Rivera R, Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age. Actas Dermosifiliogr. 2009;100:33–37.
10. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Acne in women: clinical patterns in different age-groups. An Bras Dermatol. 2009;84:349–354.
11. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiology of acne? Br J Dermatol. 2015;172(1):13–19. doi: 10.1111/bjd.13634.
12. Capitanio R, Sinagra JL, Bordignon V, et al. Underestimated clinical features of postadolescent acne. J Am Acad Dermatol. 2010;63(5):782–788. doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.021.
13. Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD. Understanding the burden of adult female acne. J Clin Aesthet Dermatol. 2014;7:22–30.
14. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. The Lancet. 2012;379:361–372. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
15. Zahra Ghodsi S, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. J Invest Dermatol. 2009;129:2136–2141. doi: 10.1038/jid.2009.47.
16. Zouboulis CC. Acne vulgaris. The role of hormones. Hautarzt. 2010;61:107–108. doi: 10.1007/s00105-009-1830-1.

## АНАЛІЗ УРОВНЯ ПОЛОВИХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНИХ АКНЕ РАЗЛИЧНОЇ СТЕПЕНІ ТЯЖЕСТІ С УЧЕТОМ ВЛІЯННЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Н.Г. Горovenko<sup>1</sup>, А.В. Петренко<sup>1</sup>, З.И. Россоха<sup>2</sup><sup>1</sup> Національна медична академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика<sup>2</sup> Референс-центр молекулярної діагностики МЗ України

## Резюме

Исследовано влияние гормональных и генетических факторов на развитие акне тяжелой степени. Были проанализированы уровни половых гормонов в периферической крови (тестостерон свободный, тестостерон общий, дигидротестостерон и др.) и полиморфные варианты генов TLR-4 (C399T), IL-1β (C3953T) и IL-8 (C781T) у больных акне со средним и тяжелым течением.

**Ключевые слова:** акне, свободный тестостерон, дигидротестостерон, TLR-4, IL-1β, IL-8.

## ANALYSIS OF THE LEVEL OF SEX HORMONES IN PATIENTS WITH ACNE OF VARYING SEVERITY, TAKING INTO ACCOUNT THE INFLUENCE OF GENETIC FACTORS

N.G. Gorovenko<sup>1</sup>, A.V. Petrenko<sup>1</sup>, Z.I. Rossokha<sup>2</sup><sup>1</sup> National Medical Academy of Postgraduate Education named after Shupyk<sup>2</sup> Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine

## Abstract

The influence of hormonal and genetic factors on the development of acne of severe degree is investigated. The levels of sex hormones in the peripheral blood (testosterone free, total testosterone, dihydrotestosterone, etc.) and the polymorphic variants of the TLR-4 (C399T), IL-1β (C3953T) and IL-8 (C781T) genes in patients with acne with mild and severe forms were analyzed.

**Key words:** acne, free testosterone, dihydrotestosterone, TLR-4, IL-1β, IL-8.

## Відомості про авторів:

**Горovenko Наталія Григорівна** – член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. E-mail: medgen2010@ukr.net

**Петренко Анастасія Вадимівна** – очний аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. E-mail: anastasiia.v.petrenko@gmail.com

**Россоха Зоя Іванівна** – канд. мед. наук, директор ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». E-mail: refcentre2013@ukr.net