

Исследование экспрессии рецепторов PPAR γ у пациентов с акне

А. Н. Львов^{1,2}, Е. Е. Сидоренко³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Акне – хроническое заболевание сально-волосного фолликула. Вопросам патогенеза и оптимизации терапии акне уделяется большое внимание. Появляются данные о роли рецепторов PPAR γ в поддержании воспаления и увеличении выработки кожного сала, а также о косвенной роли в развитии зуда, что может позволить провести корреляцию между выраженностью воспаления при акне, распространенностью зуда и влиянием экспрессии рецепторов PPAR γ на данные процессы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, зуд, экспрессия рецепторов PPAR γ .

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of PPAR γ expression in skin of acne patients

A. N. Lvov^{1,2}, E. E. Sidorenko³

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Acne is a chronic disease of the pilosebaceous unit. Much attention is paid to the pathogenesis and optimization of acne therapy. Evidence is emerging about the role of PPAR γ receptors in maintaining inflammation and increasing sebum production, as well as an indirect role in the development of pruritus, which may allow for a correlation between the severity of inflammation in acne, the prevalence of pruritus, and the influence of PPAR γ receptor expression on these processes.

KEYWORDS: acne, pruritus, expression of PPAR γ receptors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В течение последних десятилетий исследование патогенеза акне позволяет найти новые точки приложения в терапии и расширить спектр диагностики для достижения максимальной эффективности и препятствия развития рецидивов.

Акне является хроническим воспалительным заболеванием сально-волосного фолликула, которое встречается с различной степенью тяжести у 85 % подростков, а также все чаще проявляется у взрослых вплоть до 40–49 лет и выделено в отдельную группу – *Acne tarda* [1]. Клиническая картина, в зависимости от характера течения, может быть представлена открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, узлами и кистами. В качестве основных звеньев патогенеза акне выделяют четыре основных, к которым относится гиперпродукция кожного сала, гиперколонизация *Cutibacterium acnes*, нарушение кератинизации фолликула и воспаление. Известно, что сальная железа обладает чувствительностью к андрогенам, продуцируемым половыми железами и надпочечниками [2]. Эффекты андрогенов, а именно 5- α дигидротестостерона (DHT), заклю-

чаются в усилении секреции кожного сала и увеличении размеров сальной железы [3, 4]. По данным литературы, андрогены также способны ускорять дифференцировку себоцитов и синтез липидов посредством рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом- γ (PPAR γ). Данные рецепторы относятся к группе белков ядерных рецепторов, которые функционируют как факторы транскрипции клеточной дифференцировки, метаболизма и онкогенеза. Наиболее важным для стимуляции липидогенеза в себоцитах типом рецепторов этого семейства является именно PPAR γ , главный лиганд которого – простагландин J2 – опосредует стимулирующее действие субстанции P на себоциты, что объясняет частое усугубление симптомов акне при эмоциональных стрессах. Он также значительно влияет на регуляцию гомеостаза глюкозы и липидов и чувствительность к инсулину. PPAR γ репрессируется белком FoxO1, причем и на уровне транскрипции гена PPAR γ , и на уровне функциональной активности самого рецептора. Поэтому при инактивации корепрессора FoxO1 инсулином или факторами роста типа IGF-1 происходит

усиление экспрессии PPAR γ и регулируемых им генов липидогенеза. Неслучайно активность сальных желез у больных акне коррелирует с уровнем IGF-1 в сыворотке крови и ему наряду с андрогенами отводится существенная роль в качестве триггеров данного заболевания [5].

Проводилось два исследования, подтверждающих роль PPAR γ в развитии воспаления в сальной железе.

Первое включало 100 пациентов с акне и 100 относительно здоровых людей. Степень тяжести акне оценивалась по всеобщей шкале оценки степени тяжести акне (global acne grading system). Для оценки наличия полиморфизма гена *Pro12Ala* в экзоне 2 PPAR γ использовался метод ПЦР. По результатам выявлено значительное различие ($p = 0,001$) в распределении генотипов среди пациентов и контрольной группы с преобладанием генотипа Pro/Ala у контрольной группы (51 %) по сравнению с группой пациентов с акне (28 %). Также выявлена связь ($p < 0,001$) между тяжестью течения акне и распределением генотипов – по итогам генотип Pro/Ala менее превалирует у пациентов с тяжелым течением акне.

Целью второго исследования являлась оценка роли PPAR γ : варианты (Pro12Ala и C161T) в патогенезе акне и его влияние на липидный и липопротеиновый профиль. Оно включало 393 человека, из которых 198 – пациенты, страдающие акне (легкой, средней, тяжелой степени тяжести), и 195 относительно здоровых людей. Полиморфизм PPAR γ Pro12Ala и C161T исследовался путем полимеразной цепной реакции. Также оценивались уровень глюкозы крови, липидограмма. По результатам, у женщин с акне отмечены более высокие уровни глюкозы крови, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Не установлено, что полиморфизм PPAR γ Pro12Ala и C161T связан с риском развития акне, но Pro allele является фактором риска развития акне среди пациентов старше 20 лет. Генотип PPAR γ CG (Pro/Ala) ассоциирован со значительно более высоким уровнем общего холестерина и триглицеридов по сравнению с генотипом CC (Pro/Pro). Выявлена роль рецепторов PPAR γ и в терапии акне. Известно, что в процессе патогенеза акне PPARs (чаще ассоциируется PPAR γ) димеризуются с рецепторами ретиноидов для регулирования выработки кожного сала и дифференцировки кератиноцитов и, вероятно, связанного с реализацией через RXR-рецепторы антипролиферативного действия [6, 8].

Помимо изучения вариантов воздействия на ключевые патогенетические составляющие, в настоящее время большое внимание уделяется факторам, провоцирующим развитие данного заболевания, в том числе особенностям образа жизни, питания с высоким гликемическим индексом, а также особо важная роль отводится психоэмоциональным аспектам и повышенному уровню стресса [9]. Известно, что пациенты с акне подвержены депрессиям, дисморфофобиям, повышенному уровню тревожности, а также в некоторых случаях имеют суицидальные мысли. Нарушение построения межличностных отношений, адаптации в обществе, трудности коммуникации приводят к усугублению психологических проблем и часто требуют дополнительного наблюдения у психотерапевтов.

Дополнительно в течение нескольких лет появляются данные о том, что акне могут также сопровождаться таким симптомом, как зуд [10]. По данным литературы, зуд встречается у многих пациентов, страдающих акне, в том числе усугубляет течение психоэмоциональных расстройств, способствует развитию эксфолиаций и самоповреждений, а также влияет на трудоспособность. Имеются также данные об общности патогенеза акне и механизмов развития зуда, однако требуется проведение дальнейших исследований для подтверждения данной гипотезы, так как акне считалось незудящим дерматозом [12, 13]. Дополнительно ведутся дискуссии о роли PPAR γ и в развитии зуда. Агонисты PPAR γ , тиазолидиндионы, которые используются для лечения диабета, продемонстрировали свойство уменьшать зуд не только на примере лабораторных животных, но и у пациентов, страдающих псориазом, однако механизм и роль данных рецепторов в патогенезе зуда пока не изучены.

В заключение: определение экспрессии PPAR γ может быть использовано для оценки эффективности терапии и выраженности воспаления, а также выявить корреляцию с наличием зуда [7].

Материал и методы

Под наблюдением в амбулаторных условиях находились 20 пациентов (от 14 до 25 лет) с диагнозом «акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести». Среди них 14 (70 %) женщин и 6 (30 %) мужчин. Пациенты были разделены на две группы с учетом наличия или отсутствия зуда: I группа – 13 пациентов с акне, сопровождающимся зудом, II группа – 7 пациентов с акне без жалоб на зуд.

Критерием включения послужили: возраст старше 12 лет, длительность заболевания более года, средняя степень тяжести акне и отсутствие предшествующего лечения системным изотретиноином.

Целью исследования стало изучение корреляции акне, зуда и экспрессии рецепторов PPAR γ в сыворотке крови. В работе использовался метод ИФА для определения экспрессии PPAR γ в сыворотке крови с помощью тест-системы Human PPAR γ ELISA.

Результаты исследования

По результатам исследования установлено, что у пациентов с акне, не сопровождающимся зудом, экспрессия PPAR γ не выходила за пределы нормативных значений – $14,6 \pm 7,9$ нг/мл (норма: 0,78–50,0 нг/мл). Повышенная экспрессия PPAR γ была выявлена у пациентов I группы, преимущественно у женщин. Концентрация PPAR γ у пациентов с акне и зудом составила $68,4 \pm 3,2$ нг/мл.

Заключение

Исследование экспрессии рецепторов PPAR γ может иметь диагностическую значимость в оценке выраженности воспалительного процесса при акне, который может быть связан с сопутствующим зудом, что в дальнейшем может помочь воздействовать на более широкий спектр триггеров акне и достигать высокой эффективности от терапии.

Список литературы / References

1. Strauss J., Krowchuk D., Leyden J., et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007; 56: 651–63.
2. Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, Chen W, Nagy I, Picardo M, Suh DH, Ganceviciene R, Schagen S, Tsatsou F, Zouboulis CC. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009 Oct; 18 (10): 821–32. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x.
3. Niemeier V, Kupfer J, Gielert U. Acne vulgaris – psychosomatic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Dec; 4 (12): 1027–36.
4. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* 2004 Sep-Oct; 22 (5): 360–6. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.004. PMID: 15556719.
5. Amr K, Abdel-Hameed M, Sayed K, Nour-Edin F, Abdel Hay R. The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2014 Aug; 39 (6): 741–5. DOI: 10.1111/ced.12394. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24984871.
6. Saeidi S, Chamaie-Nejad F, Ebrahimi A, Najafi F, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Shakiba E, Rahimi Z. PPARγ Pro12Ala and C161T polymorphisms in patients with acne vulgaris: Contribution to lipid and lipoprotein profile. *Adv Med Sci.* 2018 Mar; 63 (1): 147–151. DOI: 10.1016/j.advms.2017.09.003. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29120856.
7. Ostadhadji S, Nikoui V, Haj-Mirzaian A, Kordjazy N, Dehpour AR. The role of PPAR-gamma receptor in pruritus. *Eur J Pharmacol.* 2015 Sep 5; 762: 322–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.009. Epub 2015 Jun 6. PMID: 26057695.
8. Устинов М. В. Гипотеза реализации противорецидивного эффекта системного изотретиноина при акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019; 18 (4): 505512.
9. Поткаев Н. Н., Ткаченко С. Б., Ашапкин В. В., Карымов О. Н., Кутуева Л. И. Акне зрелого возраста: молекулярно-генетический анализ. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2011. № 1. С. 25–32.
10. Reich A., Szepletowski J. C. Acne and itch: direct relationship or comorbidity? *Expert Review of Dermatology.* 2007, Vol. 2. Acne and itch, No. 6, P. 735–739.
11. Lim Y., Chan Y., Yosipovitch G., Greaves M. Pruritus is a common and significant symptom of acne//*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2008, Vol. 22, No. 11, P. 1332–1336.
12. Dalgard F., Halvorsen J. A., Kwatra S. G., Yosipovitch G. Acne severity and itch are associated: results from a Norwegian survey of 3775 adolescents. *British Journal of Dermatology.* 2013, Vol. 169, Acne severity and itch are associated, No. 1, P. 215–216.
13. Koo J. Y. M., Smith L. L. Psychologic Aspects of Acne//*Pediatric Dermatology.* 1991, Vol. 8, No. 3, P. 185–188.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторах

Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф., рук. отдела аспирантуры и ординатуры, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, г.н.с. 2, ORCID: 0000-0002-3875-4030

Сидоренко Елизавета Евгеньевна, врач-дерматовенеролог терапевтического отделения, ст. лаборант кафедры кожных и венерических болезней³, E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

²Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Автор для переписки: Сидоренко Елизавета Евгеньевна. E-mail: okt@rostgmu.ru

Для цитирования: Львов А. Н., Сидоренко Е. Е. Исследование экспрессии рецепторов PPARγ у пациентов с акне. *Медицинский алфавит.* 2022; (27): 21–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-21-23>.

About authors

Lvov Andrey N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Postgraduate Studies and Residency, professor at Dermatovenereology and Cosmetology Dept¹, senior researcher², ORCID: 0000-0002-3875-4030

Sidorenko Elizaveta E., dermatovenereologist of Therapeutic Dept, senior assistant at Laboratory of Dept of Skin and Venereal Diseases³. E-mail: okt@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0002-9954-2920

¹Central State Medical Academy, Moscow, Russia

²Medical Scientific and Educational Centre at Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Sidorenko Elizaveta E. E-mail: okt@rostgmu.ru

For citation: Lvov A. N., Sidorenko E. E. Evaluation of PPARγ expression in skin of acne patients. *Medical alphabet.* 2022; (27): 21–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-21-23>.



Начался прием заявок на Вторую премию имени А. Д. Адо

Стартовал прием заявок от соискателей на Вторую ежегодную премию имени Андрея Дмитриевича Адо – allergopremia.ru. Подать заявку можно до 15 февраля 2023 года.

Ежегодная премия имени А. Д. Адо – престижная профессиональная медицинская награда, призванная поощрить и поддержать исследователей и практикующих врачей, внесших весомый вклад в прикладную и фундаментальную аллергологию и иммунологию. Это важнейшее событие в этой области медицины на территории России и стран СНГ.

Главный редактор «Российского Аллергологического Журнала» Наталья Ивановна Ильина: «Ежегодная Премия имени А. Д. Адо была учреждена в прошлом году и сразу вызвала большой интерес медицинского сообщества России и стран СНГ. Таким образом мы получили, пожалуй, самое значимое подтверждение актуальности этой профессиональной награды от научных сотрудников и практикующих медицинских работников, специализирующихся на аллергологии и иммунологии».

В 2022–2023 годах конкурс на соискание премии проводится в следующих номинациях:

- Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии;
- Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии;
- Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники;
- Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности.

Дополнительная номинация «Признание» – за выдающиеся заслуги в здравоохранении в области аллергологии и иммунологии (заявки не подаются, выдвигаются членами жюри и организаторами премии).

Цель конкурса письменных работ для молодых специалистов – привлечь студентов вузов, практикующих врачей и научных работников

до 35 лет, ведущих свою деятельность на территории России и стран СНГ. За молодежью – будущее этой области медицинских знаний, поэтому этим участникам в рамках премии уделяется особое внимание.

Подать заявку на Вторую премию имени А. Д. Адо могут:

- медицинские работники;
- профессиональные медицинские общественные объединения, содействующие развитию аллергологии и иммунологии;
- представители других профессий, а также общественных организаций, участвующих в популяризации здорового образа жизни и в формировании высокого качества жизни у пациентов с заболеваниями аллергологического и иммунологического профиля.

Экспертизу и рецензирование работ номинантов и конкурсантов проводят врачи и ученые аллергологи-иммунологи, академики и члены-корреспонденты РАН, доктора наук и профессора, занимающие руководящие должности в ключевых отраслевых ассоциациях и научно-исследовательских учреждениях.

Лауреаты премии награждаются дипломами и призами. Победители в ряде номинаций также получают денежное вознаграждение.

Положение о Премии имени А. Д. Адо и конкурсе письменных работ, описание номинаций, форма подачи заявок на участие в премии и конкурсе размещены на сайте allergopremia.ru.

Учредители премии:

- Издательство «Фармарус Принт Медиа»
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)
- ФГБУ «НЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Контакты организатора:

ООО «Фармарус Принт Медиа»

Тел.: +7 (499) 673–30–09

E-mail: info@pharmaruspm.ru