

РОЛЬ ОСИ СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН – ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ АКНЕ

Власова С.А., Байтяков В.В., Таратынова А.И.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: baityakov@rambler.ru

Ось соматотропный гормон – инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) играет важную роль в формировании акне. Соматотропин и ИФР-1 оказывают непосредственное стимулирующее действие на клетки сальных желез, а также способствуют гиперандрогении за счет гонадотропного действия, увеличения активности 5 α -редуктазы, повышения чувствительности андрогенных рецепторов. Важной точкой приложения гормона роста и ИФР-1 является их стимулирующее влияние на мишень рапамицина млекопитающих (mTORC1) – универсальный регулятор синтеза белков и липидов. Положительный терапевтический эффект изотретиноина, комбинированных оральных контрацептивов, метформина при акне в той или иной степени обусловлен воздействием на метаболические процессы, регулируемые гормоном роста и ИФР-1. Современная западная диета, характеризующаяся избыточным потреблением молока и молочных продуктов, легкоусвояемых углеводов, насыщенных жиров, через активацию mTORC1 и ряд других механизмов способствует развитию акне. Отказ от молока, снижение употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, включение в рацион достаточного количества клетчатки и полиненасыщенных жирных кислот, напротив, способствуют улучшению кожного процесса у пациентов с акне. Формирование у подростков и молодых взрослых, страдающих акне, навыков здорового питания может сыграть положительную роль в профилактике ряда «болезней цивилизации», таких как сахарный диабет II типа, ожирение, некоторые виды онкопатологии.

Ключевые слова: акне, инсулиноподобный фактор роста-1, соматотропный гормон, половые гормоны, гиперандрогения, западная диета.

THE ROLE OF THE SOMATOTROPIC HORMONE – INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AXIS IN THE PATHOGENESIS OF ACNE

Vlasova S.A., Bajtyakov V.V., Taratynova A.I.

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: baityakov@rambler.ru

The somatotrophic hormone – insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis plays an important role in the formation of acne. Somatotropin and IGF-1 have a direct stimulating effect on the cells of the sebaceous glands, and also contribute to hyperandrogenism due to gonadotropic action, increased activity of 5 α -reductase, increased sensitivity of androgen receptors. An important point of application of growth hormone and IGF-1 is their stimulating effect on the mammalian target of rapamycin (mTORC1) – the universal regulator of protein and lipid synthesis. The positive therapeutic effect of isotretinoin, combined oral contraceptives, and metformin in acne is more or less due to the effect on metabolic processes regulated by growth hormone and IGF-1. The modern Western diet, characterized by excessive consumption of milk and dairy products, easily digestible carbohydrates, saturated fats through the activation of mTORC1 and a number of other mechanisms contributes to the development of acne. Avoiding milk, reducing the consumption of easily digestible carbohydrates and saturated fats, including in the diet a sufficient amount of fiber and polyunsaturated fatty acids, on the contrary, contributes to the improvement of the skin process in patients with acne. The formation of healthy eating skills in adolescents and young adults suffering from acne can play a positive role in the prevention of a number of «diseases of civilization», such as type II diabetes mellitus, obesity, and some types of oncopathology.

Keywords: acne, insulin-like growth factor-1, somatotrophic hormone, sex hormones, hyperandrogenism, western diet.

Акне – хроническое воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов. Это один из наиболее частых дерматозов, поражающий приблизительно 15% мировой популяции [1].

Во многих случаях акне является причиной комплекса психологических и социальных проблем. По негативному влиянию на качество жизни среднетяжелые и

тяжелые формы акне сопоставимы с бронхиальной астмой, эпилепсией, сахарным диабетом, артритом [2].

Эффективность использования в терапии акне столь разных по механизмам действия групп препаратов, как ретиноиды, антибиотики, антиандрогены, отражает сложность и многофакторность патогенеза заболевания.

В течение последних десятилетий в качестве основных аспектов формирования акне рассматривались обусловленные абсолютной или относительной гиперандрогенией повышение продукции кожного сала, размножение *Cutibacterium acnes*, воспаление, избыточный гиперкератоз воронки волосяного фолликула [3].

Вместе с тем представление об акне как о преимущественно андрогензависимом заболевании [4] не позволяет объяснить ряд феноменов: 1) относительно невысокую частоту акне у мужчин 25–45 лет с высоким уровнем андрогенов в крови; 2) более высокую частоту акне у взрослых женщин, чем у мужчин; 3) отсутствие значимого повышения уровня андрогенов в крови у большинства страдающих акне [5].

Расширить представления об эндокринных механизмах формирования акне позволило изучение роли оси соматотропный гормон – инсулиноподобный фактор роста-1 [6]. М. Carrel и соавт. [7] выявили у больных акне более тесную корреляцию течения кожного процесса с уровнями соматотропина/ИФР-1, чем с показателями андрогенов плазмы крови.

Также в последние десятилетия отмечается четкая тенденция к увеличению заболеваемости акне в большинстве стран мира. Дерматоз все чаще поражает лиц старше 25 лет [8]. В качестве причины этого патоморфоза акне ряд авторов [5, 9, 10] рассматривают особенности питания современного человека – избыток легкоусвояемых углеводов, молока и молочных продуктов, трансжиров (западная диета).

Цель обзора – изучение роли оси соматотропный гормон – ИФР-1 в патогенезе акне; представление современных данных о роли питания в развитии и течении этого хронического дерматоза.

Материалы и методы исследования. Изучались публикации баз данных Pubmed, Scopus, поисковых систем Web of science и Google Scholar за 2000–2021 гг.

Результаты исследования и их обсуждение. Соматотропный гормон (гормон роста, соматотропин) секретируется в передней доле гипофиза. Рецепторы к гормону роста имеют большинство клеток организма [11]. Под воздействием соматотропного гормона в гепатоцитах вырабатывается инсулиноподобный фактор роста-1 – белок, сходный по строению и функциям с инсулином. По мнению В.С. Melnik и соавт. [9], ИФР-1 является важнейшим фактором роста пубертатного периода. После завершения пубертатного

периода уровень ИФР-1 неуклонно снижается, достигая минимальных значений к началу шестого десятилетия жизни [12].

Посредством активации своих рецепторов IGF1R и, в меньшей степени, IGF2R этот фактор вызывает пролиферацию и дифференцировку различных клеток. Более 90% циркулирующего ИФР-1 связано с ИФР-связывающим белком 3-го типа (IGFBP-3), оставшиеся молекулы фактора – со связывающими белками 1–2-го и 4–6-го типов. В свободной циркуляции остается менее 1% ИФР-1 [6, 11].

Ось соматотропный гормон – ИФР-1 тесно связана с выработкой половых гормонов. ИФР-1 с помощью аденокортикотропного гормона повышает выработку дигидроэпиандростерона сульфата в надпочечниках. ИФР-1 и ИФР-2 повышают чувствительность секретирующих тканей яичников к лютеинизирующему гормону с увеличением выработки эстрадиола и андростендиона [6]. В яичках в подростковом возрасте ИФР-1 стимулирует дифференцировку, митогенез, антиапоптоз клеток Лейдига с увеличением выработки тестостерона [13].

Помимо увеличения выработки половых гормонов в эндокринных железах, ИФР-1 влияет на метаболизм андрогенов в тканях и чувствительность андрогеновых рецепторов [6]. Так, ИФР-1 повышает активность фермента 5 α -редуктаза, обеспечивающего трансформацию тестостерона в гораздо более активный дигидротестостерон [12].

Активность андрогенов в тканях реализуется при стимуляции андрогеновых рецептов, супрессором которых является фактор транскрипции forkhead box protein O1 (FoxO1). Инсулин и ИФР-1 через каскад превращений обеспечивают фосфорилирование FoxO1, его перемещение из ядра в цитоплазму. Биологическая активность андрогенов при этом повышается [14].

В настоящее время в качестве одного из важнейших универсальных регуляторов синтеза белков и липидов рассматривается белок mTORC1, который является протеинкиназой, регулирующей процессы роста, пролиферации, аутофагии клеток [9]. Стимуляция mTORC1 гормонами (тестостероном, инсулином, соматотропином), ИФР-1, аминокислотами (лейцином, изолейцином, валином), насыщенными жирными кислотами (пальмитатом) приводит к преобладанию анаболических процессов над катаболическими [15].

Избыточная активация mTORC1 через стимуляцию S6K-киназы приводит к резистентности к инсулину, которая характеризуется снижением поглощения глюкозы клетками при нормальном или повышенном уровне инсулина в сыворотке крови [6]. Гиперинсулинемия, в свою очередь, приводит к увеличению выработки ИФР-1 в печени и снижению уровня глобулинов, связывающих половые гормоны, с развитием гиперандрогенемии [10]. Повышенный уровень mTORC1 является важной чертой нарушения

метаболизма при столь актуальных заболеваниях, как ожирение, сахарный диабет II типа [9], болезнь Альцгеймера [16]. Изучается роль mTORC1 в развитии рака ряда локализаций [17].

По мнению ряда авторов [4, 6, 10], акне также относится к «болезням цивилизации» со сложными эндокринными и метаболическими изменениями. Предполагается важная роль оси соматотропный гормон – ИФР-1 в развитии этого дерматоза. Так, выявлена прямая корреляция между уровнем ИФР-1 в сыворотке крови и клиническим проявлением акне у подростков обоего пола [4].

Важную роль ИФР-1 в патогенезе акне подтверждает отсутствие акне у пациентов, страдающих синдромом Ларона [18]. Это аутосомно-рецессивное заболевание связано с дефектом гена рецептора соматотропного гормона и сопровождается снижением уровня ИФР-1 при нормальном содержании гормона роста в плазме крови. Помимо низкого роста, у пациентов, страдающих синдромом Ларона, отмечается резкое снижение заболеваемости диабетом и некоторыми видами рака [18]. Показательными являются повышение солености кожи и появление акне у пациентов, страдающих этим синдромом, получающих заместительную терапию ИФР-1 [19].

Себорея и акне также часто отмечаются у пациентов с акромегалией, сопровождающейся гиперсекрецией гормона роста и повышенным уровнем ИФР-1 [6]. Повышение уровня ИФР-1 в плазме крови характерно также для некоторых других состояний (табл.).

Таблица

Состояния, сопровождающиеся повышением ИФР-1 в плазме крови [6]

| Имеются сообщения об ассоциации с акне | Сообщений об ассоциации с акне нет |
|--|--|
| Акромегалия Подростки или взрослые, которые при рождении имели низкую массу тела или были малы для гестационного возраста Преждевременное пубархе (начало появления волос на лобке) Пубертатный период Состояния гиперинсулинемии и резистентности к инсулину Терапия карликовости препаратами ИФР-1 Употребление молока и молочного белка Употребление пищи с высоким гликемическим индексом | Крупные для гестационного возраста новорожденные, рожденные от матерей с потреблением молока во время беременности Крупные для гестационного возраста новорожденные, рожденные от матерей, страдавших диабетом во время беременности Новорожденные, вскармливаемые смесями из коровьего молока Ожирение |

Каковы же вероятные патогенетические механизмы участия оси гормон роста – ИФР-1 в развитии акне? Наиболее важным представляется прямое воздействие этих веществ на сальные железы. Соматотропин и ИФР-1 играют важную роль в эпидермальном

гомеостазе [11]. Для сальных желез человека ИФР-1 и инсулин являются важными митогенами и морфогенами, стимулируя липогенез. При этом наибольшая экспрессия ИФР-1 была выявлена в созревающих себоцитах и надбазальных клетках сальных протоков [4].

Другой значимый аспект – развитие гиперандрогении за счет увеличения выработки половых гормонов [6], повышение активности 5 α -редуктазы в тканях [16], повышение чувствительности к андрогенам их рецепторов за счет фосфорилирования FoxO1 [17].

Еще одно важное звено – стимуляция соматотропным гормоном, ИФР-1, инсулином протеинкиназы mTORC1 с развитием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, вторичной гиперандрогении [20].

Косвенным подтверждением важности эндокринных факторов в патогенезе акне является изучение механизмов действия препаратов, эффективных при этом заболевании. Так, в исследованиях показано ингибирующее действие ретиноевой кислоты на ИФР-1 за счет увеличения в 5 раз уровня ИФР-связывающего белка 3-го типа. Изотретиноин оказывает противоположное ИФР-1 воздействию на ряд процессов, важных в развитии акне: снижает активность 5 α -редуктазы, индуцирует апоптоз себоцитов, снижает чувствительность андрогенных рецепторов [6, 21].

Комбинированные оральные контрацептивы оказывают антигонадотропное действие, (уменьшают продукцию андрогенов в яичниках), увеличивают синтез гепатоцитами глобулина, связывающего половые стероиды [5, 22].

Положительный клинический эффект метформина в лечении акне обусловлен уменьшением инсулинорезистентности, снижением уровня ИФР-1, дигидроэпиандростерона сульфата, тестостерона [6, 23].

Еще одним перспективным методом лечения акне является диетотерапия [12]. Как было указано выше, очень высокий уровень акне у современных подростков, неуклонное увеличение заболеваемости у взрослых лиц многие авторы [5, 6, 10] связывают с питанием, богатым молоком, лекоусвояемыми углеводами, насыщенными жирами. Такая западная (или неолитическая) диета часто сопровождается повышенным индексом массы тела, склонностью к акне и целому ряду других «болезней цивилизации» (таких как ожирение, сахарный диабет II типа, близорукость, рак ряда локализаций) [9, 24, 25].

Напротив, акне практически не встречается у членов сообществ, ведущих традиционный образ жизни (племен охотников-собирателей и т.п.), которые употребляют пищу с низким гликемическим индексом, практически не едят молоко и молочные продукты [26]. Характерно, что переход этих лиц к западному питанию сопровождается возникновением у них акне [12].

В течение ряда лет негативная роль молока в формировании акне ассоциировалась преимущественно с содержанием в нем половых гормонов [27]. Позднее выяснилось, что этот продукт также содержит ИФР-1, причем в количествах, существенно превышающих аналогичный показатель для мяса [6]. Кроме того, молоко стимулирует выработку ИФР-1 в печени [12]. Имеются сообщения о повышении циркулирующего ИФР-1 на фоне активного потребления молока у взрослых на 10–20%, у детей – на 20–30% [28].

Акнегенные свойства предполагают у обнаруженных в молоке малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК). Эти биоактивные соединения в неизменном виде попадают в системный кровоток людей, употребивших этот продукт [27]. По мнению В. Melnik и соавт. [29], молоко является особой сигнальной системой, связывающей мать и ребенка.

Более выраженное акнегенное действие обезжиренного молока позволяет предположить, что гидрофильные белки сыворотки молока могут играть даже более важную негативную роль, чем липофильные андрогенные стероиды [6]. Это предположение подтверждается негативным влиянием на состояние кожи спортсменов и бодибилдеров белковых концентратов или изолятов, полученный из молочной сыворотки [30].

Универсальным механизмом формирования ряда «болезней цивилизации» является повышение активности протеинкиназы mTORC1 [6, 9, 18]. Именно через активацию mTORC1 молоко способствует постнатальному росту млекопитающих [22]. По данным A.S. Wiley [31], у подростков, употребляющих молоко, отмечается более высокий индекс массы тела, чем у их сверстников, его избегающих. Возможным механизмом стимуляции mTORC1 является высокий уровень содержания в молоке аминокислот с разветвленной цепью (лейцина, изолейцина, валина) [22].

Потребление пищи, богатой легкоусвояемыми углеводами, также способствует появлению акне [32]. Имеются сообщения об особой негативной роли шоколада в развитии акне [33]. Употребление продуктов с высоким гликемическим индексом приводит к гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенной выработке ИФР-1 [1].

J. Burgis и соавт. [34] выявили снижение уровня ИФР-1 у пациентов со среднетяжелым и тяжелым акне после 2 недель соблюдения диеты с низкой гликемической нагрузкой. При этом уровень глюкозы, инсулина, белка IGFBP-3, связывающего ИФР-1, в плазме крови больных достоверно не изменился. В литературе также имеются сообщения о положительной динамике кожного процесса у больных акне при включении в рацион достаточного количества клетчатки [35].

Еще одним компонентом западной диеты, ассоциированным с акне, является избыток насыщенных жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой и др.) [12]. Высокое

содержание пальмитата в некоторых продуктах (фастфуде, кондитерских изделиях и др.) приводит к активации анаболических процессов через протеинкиназу mTORC1 [36], а также к воспалению посредством стимуляции Toll-like рецепторов, дифференцировки Т-хелперов 17-го типа, секреции интерлейкина-17 [37].

Включение в рацион больных акне достаточного количества клетчатки и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, напротив, оказывает положительный эффект за счет ингибции mTORC1 [1, 36].

Еще одной точкой приложения диетотерапии акне является микробиом кишечника, важную роль которого в патогенезе этого дерматоза отмечают ряд авторов [26, 38, 39]. Так, у пациентов с акне выявлено уменьшение разнообразия кишечной микробиоты с относительным снижением соотношения Firmicutes / Bacteroidetes [39]. Точные механизмы функционирования оси кишечник – кожа продолжают исследоваться. Предполагается связь между микробиомом кожи и кишечника через иммунные механизмы [26]. Перспективным направлением лечения акне является использование пробиотиков [40].

Заключение. Таким образом, можно сделать заключение о важном значении оси соматотропный гормон – инсулиноподобный фактор роста-1 в формировании акне. Соматотропин и ИФР-1 оказывают непосредственное стимулирующее действие на клетки сальных желез, а также способствуют гиперандрогении за счет гонадотропного действия, увеличения активности 5 α -редуктазы, повышения чувствительности андрогенных рецепторов. Еще одной важной точкой приложения гормона роста и ИФР-1 является их стимулирующее влияние на протеинкиназу mTORC1.

Представляется недооцененным и требующим дальнейшего изучения влияние изотретиноина, комбинированных оральных контрацептивов, метформина на метаболические процессы, регулируемые гормоном роста и ИФР-1.

Современная западная диета, характеризующаяся избыточным потреблением молочных продуктов, легкоусвояемых углеводов, насыщенных жиров, через активацию универсального регулятора синтеза белков и липидов mTORC1 и ряд других механизмов способствует формированию акне. Отказ от молока, снижение употребления легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, включение в рацион достаточного количества клетчатки и полиненасыщенных жирных кислот, напротив, способствуют улучшению кожного процесса у пациентов с акне.

Помощь дерматовенеролога в формировании у подростков и молодых взрослых, страдающих акне, навыков здорового питания может способствовать не только улучшению состояния кожи пациентов, но и снижению вероятности развития у них в будущем ряда

«болезней цивилизации» (таких как ожирение, сахарный диабет II типа, некоторые виды онкопатологии).

Список литературы

1. Podgorska A., Puscion-Jakubik A., Markiewicz-Zukowska R., Gromkowska-Kepka K.J., Socha K. Acne vulgaris and intake of selected dietary nutrients – a summary of information. *Healthcare*. 2021. vol. 9. P. 668. DOI: 10.3390/healthcare9060668.
2. Barbieri J.S., Fulton R., Neergaard R., Nelson M.N., Barg F.K., Margolis D.J. Patient perspectives on the lived experience of acne and its treatment among adult women with acne: a qualitative study. *JAMA Dermatology*. 2021. vol. 157. no. 9. P. 1040–1046. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.2185.
3. O'Neill A.M., Gallo R.L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018. vol. 6. no. 1. P. 177. DOI: 10.1186/s40168-018-0558-5.
4. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Reviews*. 2000. vol. 21. no. 4. P. 363-392. DOI: 10.1210/edrv.21.4.0404.
5. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне – болезнь цивилизации // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26. № 1. С. 6–12. DOI: 10.17116/repro2020260116.
6. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental Dermatology*. 2009. vol. 18. P. 833–841. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x.
7. Cappel M., Mauger D., Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Archives of Dermatology*. 2005. vol. 141. no. 3. P. 333-338. DOI: 10.1001/archderm.141.3.333.
8. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2013. vol. 168. no. 3. P. 474-485. DOI: 10.1111/bjd.12149.
9. Melnik B.C., John S.M., Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Dermato-Venereologica*. 2013. vol. 93. no. 6. P. 644–649. DOI: 10.2340/00015555-1677.
10. Гараева З.Ш., Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Мавлютова Г.И., Ибрагимова Л.Г. Роль питания в патогенезе акне // Лечащий врач. 2021. Т. 6. № 24. С. 44–47. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.009.

11. Edmondson S.R., Thumiger S.P., Werther G.A., Wraight C.J. Epidermal homeostasis: the role of growth hormone and insulin-like growth factor systems. *Endocrine Reviews*. 2003. vol. 24. no. 6. P. 737–764. DOI: 10.1210/er.2002-0021.
12. Дворянкова Е.В. Диета, андрогены и акне: в чем связь? // *Дерматология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017. № 4. С. 10–12.
13. Berensztein E.B., Baquedano M.S., Pepe C.M., Costanzo M., Saraco N.I., Ponzio R., Rivarola M.A., Belgorosky A. Role of IGFs and insulin in the human testis during postnatal activation: differentiation of steroidogenic cells. *Pediatric Research*. 2008. vol. 63. no. 6. P. 662–666. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31816c8ffc.
14. Fan W., Yanase T., Morinaga H., Okabe T., Nomura M., Daitoku H., Fukamizu A., Kato S., Takayanagi R., Nawata H. Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2007. vol. 282. no. 10. P. 7329–7338. DOI: 10.1074/jbc.M610447200.
15. Sciarretta S., Forte M., Frati G., Sadoshima J. New Insights into the Role of mTOR Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2018. vol. 122. no. 3. P. 489–505. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311147.
16. Oddo S. The role of mTOR signaling in Alzheimer disease. *Frontiers in Bioscience*. 2012. vol. 4. no. 4. P. 941–952. DOI: 10.2741/s310.
17. Hsieh A.C., Liu Y., Edlind M.P., Ingolia N.T., Janes M.R., Sher A., Shi E.Y., Stumpf C.R., Christensen C., Bonham M.J., Wang S., Ren P., Martin M., Jessen K., Feldman M.E., Weissman J.S., Shokat K.M., Rommel C., Ruggero D. The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis. *Nature*. 2012. vol. 485. no. 7396. P. 55–61. DOI: 10.1038/nature10912.
18. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. vol. 89. no. 3. P. 1031–1044. DOI: 10.1210/jc.2003-031033.
19. Rosenbloom A L. The role of recombinant insulin-like growth factor I in the treatment of the short child. *Current Opinion in Pediatrics*. 2007. vol. 19. no. 4. P. 458–464. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3282094126.
20. Melnik B. Dietary intervention in acne: attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermato-Endocrinology*. 2012. vol. 4. no. 1. P. 20–32. DOI: 10.4161/derm.19828.
21. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006. vol. 126. no. 10. P. 2178–2189. DOI: 10.1038/sj.jid.5700289.
22. Elsaie M.L. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2016. vol. 9. P. 241–248. DOI: 10.2147/CCID.S114830.

23. Berker B., Emral R., Demirel C., Corapcioglu D., Unlu C., Kose K. Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecological Endocrinology*. 2004. vol. 19. no. 3. P. 125–133. DOI: 10.1080/09513590400007309.
24. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2016. vol. 7. P. 13–25. DOI: 10.2147/AHMT.S55832.
25. Shishehgar F., Mirmiran P., Rahmati M., Tohidi M., Ramezani Tehrani F. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? *BMC Endocrine Disorders*. 2019. vol. 19. no. 1. P. 93. DOI: 10.1186/s12902-019-0420-1.
26. De Pessemier B., Grine L., Debaere M., Maes A., Paetzold B., Callewaert C. Gut–Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021. vol. 9. P. 353. DOI: 10.3390/microorganisms9020353.
27. Regal P., Cepeda A., Fente C. Development of an LC-MS/MS method to quantify sex hormones in bovine milk and influence of pregnancy in their levels. *Food additives and contaminants: Part A, chemistry, analysis, control, exposure and risk assessment*. 2012. vol. 29. no. 5. P. 770–779. DOI: 10.1080/19440049.2011.653989.
28. Esterle L., Sabatier J-P., Guillon-Metz F., Walrant-Debray O., Guaydier-Souquieres G., Jehan F., Garabedian M. Milk, rather than other foods, is associated with vertebral bone mass and circulating IGF-1 in female adolescents. *Osteoporosis International*. 2009. vol. 20. no. 4. P. 567–575. DOI: 10.1007/s00198-008-0708-x.
29. Melnik B.C., John S.M., Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Journal of Nutrition*. 2013. vol. 12. P. 103. DOI: 10.1186/1475-2891-12-103.
30. Simonart T. Acne and whey protein supplementation among bodybuilders. *Dermatology*. 2012. vol. 225. no. 3. P. 256–258. DOI: 10.1159/000345102.
31. Wiley A.S. Dairy and milk consumption and child growth: is BMI involved? An analysis of NHANES 1999–2004. *American Journal of Human Biology*. 2010. vol. 22. no. 4. P. 517–525. DOI: 10.1002/ajhb.21042.
32. Akpınar Kara Y.A., Ozdemir D. Evaluation of food consumption in patients with acne vulgaris and its relationship with acne severity. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019. vol. 19. no. 8. P. 2109–2113. DOI: 10.1111/jocd.13255.
33. Suppiah T.S.S., Sundram T.K.M., Tan E.S.S., Lee C.K., Bustami N.A., Tan C.K. Acne vulgaris and its association with dietary intake: a malaysian perspective. *Asia Pacific Journal of Clinical*

Nutrition. 2018. vol. 27. no. 5. P. 1141–1145. DOI: 10.6133/apjcn.072018.01.

34. Burris J., Shikany J.M., Rietkerk W., Woolf K. A low glycemic index and glycemic load diet decreases insulin-like growth factor-1 among adults with moderate and severe acne: a short-duration, 2-week randomized controlled trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018. vol. 118. no. 10. P. 1874–1885. DOI: 10.1016/j.jand.2018.02.009.

35. Moazen M., Mazloom Z., Jowkar F., Nasimi N., Moein Z. Vitamin D, adiponectin, oxidative stress, lipid profile, and nutrient intakes in the females with acne vulgaris: a case-control study. *Galen Medical Journal*. 2019. vol. 8. no. 5. P. e1515. DOI: 10.31661/gmj.v8i0.1515.

36. Yasuda M., Tanaka Y., Kume S., Morita Y., Chin-Kanasaki M., Araki H., Isshiki K., Araki S.-I., Koya D., Haneda M., Kashiwagi A., Maegawa H., Uzu T. Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014. vol. 1842. no. 7. P. 1097–1108. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.04.001.

37. Lwin S.M., Kimber I., McFadden J.P. Acne, quorum sensing and danger. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2014. vol. 39. no. 2. P. 162–167. DOI: 10.1111/ced.12252.

38. Clark A.K., Haas K.N., Sivamani R.K. Edible plants and their influence on the gut microbiome and acne. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. vol. 18. no. 5. P. 1070. DOI: 10.3390/ijms18051070.

39. Deng Y., Wang H., Zhou J., Mou Y., Wang G., Xiong X. Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018. vol. 98. no. 8. P. 783–790. DOI: 10.2340/00015555-2968.

40. Szanto M., Dozsa A., Antal D., Szabo K., Kemeny L., Bai P. Targeting the gut-skin axis – Probiotics as new tools for skin disorder management? *Experimental Dermatology*. 2019. vol. 28. no. 11. P. 1210–1218. DOI: 10.1111/exd.14016.