

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ АКНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Демина О.М.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: demina.om@mail.ru

На сегодняшний день вклад генетической детерминированности в развитие акне широко обсуждается. Результаты различных исследований показывают несоответствия: в одних сообщается, что определенный генетический вариант увеличивает риск возникновения акне, тогда как в других этого не происходит, что определяет актуальность молекулярно-генетических исследований. Цель: определение и анализ вариантов полиморфных локусов генов иммунной регуляции (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* и *RNF31*) у пациентов с тяжелой степенью акне. Под наблюдением находилось 70 человек (50 пациентов основной группы и 20 участников группы сравнения) в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 [10,2; 25,4] год), которым проведено молекулярно-генетическое исследование методом next-generation sequencing. Проведено секвенирование генов *TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* и *RNF31*. Данные секвенирования обработаны с использованием автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа и статистически обработаны в программе XLSTAT2019. Полученные результаты проведенного автором исследования позволили диагностировать полиморфные локусы 4 групп генов иммунной регуляции: гены клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*), факторов роста и их путей (*MAP3K14*, *PLCG2*), иммуноглобулинов (*MPI*) и гены, регулирующие воспаление (*RNF31*), достоверно повышают риск развития акне тяжелой степени тяжести в 2,21–12,32 раз. Выявленные полиморфные локусы генов иммунной регуляции оказывают влияние на формирование иммуновоспалительных реакций, развивающихся на ранней, субклинической стадии акне, что можно использовать в качестве прогностических маркеров развития акне тяжелого течения.

Ключевые слова: акне, иммунная регуляция, полиморфизм генов, молекулярно-генетические исследования

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF IMMUNE REGULATION IN SEVERE ACNE

Demina O.M.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: demina.om@mail.ru

To date, the contribution of genetic determinism in the development of acne is widely discussed. The results of various studies show inconsistencies: some report that a certain genetic variant increases the risk of acne, while others do not, which determines the relevance of molecular genetic research. Objective: to identify and analyze variants of polymorphic loci of immune regulation genes (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* and *RNF31*) in patients with severe acne. 70 people (50 patients of the main group and 20 participants of the comparison group) aged 15 to 46 years (median - 22.1 [10.2; 25.4] years) were under observation, who underwent a molecular genetic study using the next-generation sequencing method. The genes *TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* and *RNF31* were sequenced. The sequencing data was processed using an automated bioinformatic analysis algorithm and statistically processed in the XLSTAT2019 program. The results of the study conducted by the author made it possible to diagnose polymorphic loci of 4 groups of immune regulation genes: genes of cells of the innate and adaptive immunity system (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*), growth factors and their pathways (*MAP3K14*, *PLCG2*), immunoglobulins (*MPI*) and genes regulating inflammation (*RNF31*) significantly increase the risk of severe acne gravity is 2.21–12.32 times. The identified polymorphic loci of immune regulation genes influence the formation of immuno-inflammatory reactions developing at an early, subclinical stage of acne, which can be used as prognostic markers for the development of severe acne.

Keywords: acne, immune regulation, gene polymorphism, molecular genetic studies

Введение

По современным представлениям, акне является распространенным дерматозом, развивающимся в результате воспаления пилосебацейной единицы и клинически характеризуется комедонами, папулами, пустулами, узлами и кистами. Данные по

распространенности акне существенно различаются: отмечается, что акне страдают более 85 % лиц подросткового возраста, из которых около 8 % – тяжелой формой заболевания, что делает акне наиболее распространенным дерматозом во всем мире. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» (GBD), в 2019 г. акне диагностировалось преимущественно в возрасте 15–49 лет. При этом тяжелая форма акне с формированием рубцов часто носит торпидный, рецидивирующий характер и симптомы сохраняются во взрослом возрасте, что существенно снижает качество жизни больных и относит данное заболевание к значимой медико-социальной проблеме [1, 2].

На сегодняшний день вклад генетической детерминированности в развитии акне широко обсуждается и еще не до конца ясен. Имеются сведения о семейном анамнезе развития акне и повышенной частоте встречаемости заболевания у монозиготных близнецов. Множественные семейные исследования типа «случай-контроль» и исследования близнецов с участием представителей различных этнических групп показали сильную наследуемость с оценками выше 78 %, в то время как конкордантность между монозиготными близнецами по сравнению с дизиготными близнецами была выше как по клиническим проявлениям акне, так и по тяжести заболевания [3, 4].

Недавние исследования генов-кандидатов и полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) также показали, что гены и локусы, связанные с проявлением и тяжестью акне, влияют на функцию и активность сальных желез или иммунные и воспалительные реакции. Два таких локуса предрасположенности гена были обнаружены у ханьцев, в то время как у европеоидов было обнаружено до пятнадцати [5]. При изучении ассоциации полиморфизмов генов фактора некроза опухоли альфа-308G/A (Tumor necrosis factor alpha, *TNF-α* -308 G/A и интерлейкина 10-1082 A/G (Interleukin 10, *IL10*-1082 A/G) с акне было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм (ОНП; Single Nucleotide Polymorphism, SNP) *TNF-α* -308 G/A ассоциирован с акне, тогда как SNP *IL10*-1082 A/G не имеет взаимосвязи с риском развития акне и его степенью тяжести. Кроме того, авторы показали, что более высокий риск акне ассоциирован с гомозиготными вариантами как GG, так и AA полиморфизма *TNF-α*-308 G/A. При этом у пациенток женского пола в 76 % случаев выявлялся вариант GG (ОШ = 2,6), а у пациентов-мужчин – генотипы AA и GA в 9,4 % и 35,9 % случаев соответственно [6]. По данным Younis S. с соавт. в 2021 г. исследование корреляции между полиморфизмами гена *TNF-α* в локусах (–857 rs1799724, –863 1800630 и –1031 1799964), уровнями *TNF-α* в сыворотке крови, липидными профилями и частотой появления вульгарных акне у пациентов из Пакистана выявило корреляцию полиморфизма *TNF-α* 863 и развития акне. Кроме того, наличие значительной доли аллеля –857 Т в контрольной группе предполагает потенциальный защитный эффект против развития акне. При этом

отсутствовала связь между полиморфизмом -1031 и развитием акне [7]. При анализе полиморфизмов гена *CYP1A1* в индонезийской популяции было установлено, что риск развития акне связан с гетерозиготными аллелями гена *CYP1A1 MspI* ($OR = 2,21$ 95 % ДИ $0,71-6,87$). По данным метаанализа с акне ассоциированы такие гены, как *SELL* rs7531806, *TGFB* rs1159268, *TIMP2* rs8179090, *DDB2* rs747560, *FST* rs38055, *IGF1* CA repeat VNTR и *PPARG* rs1801282 [3]. Имеются сведения об ассоциации в 14 из 17 ранее зарегистрированных локусов восприимчивости к акне и в 29 новых локусах. В этих исследованиях указывается на то, что регуляция клеточных процессов обусловлена несколькими предполагаемыми причинными генами, ранее вовлеченными в установленные локусы восприимчивости к акне, включая *LAMC2*, *TGFB2*, *WNT10A*, *LGR6*, *FGF2* и *GLI2* [3].

Таким образом, в настоящее время результаты различных исследований показывают несоответствия: в одних сообщается, что определенный генетический вариант увеличивает риск возникновения акне, тогда как в других этого не происходит. Это определяет актуальность данного раздела молекулярно-генетических исследований.

Целью исследования было определение и анализ вариантов полиморфных локусов генов иммунной регуляции (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* и *RNF31*) у пациентов с тяжелой степенью акне.

Материалы и методы исследования

В 2018–2021 гг. было проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. В исследование было включено 70 чел. в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 [10,2; 25,4] года), которые подписали информированное согласие. В основной группе было 50 пациентов (29 мужчин и 21 женщина) с тяжелой формой акне в возрасте на момент исследования от 15 до 46 лет (медиана – 23,2 [11,5; 26,6] года). Группу сравнения составили 20 условно здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) от 16 до 40 лет (медиана – 19,4 [10,0; 23,1] года). Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по половозрастным характеристикам ($p > 0,05$) [8].

Молекулярно-генетическое исследование было проведено всем 50 пациентам основной и 20 условно здоровым лицам группы сравнения методом высокопроизводительного секвенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ. Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови обследованных больных с использованием набора CellSep Advanced Kit. (DiaSorin

Ireland Ltd., Ирландия) согласно инструкции производителя. Проведено секвенирование генов *TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* и *RNF31*.

Индивидуальные лигированные библиотеки собирали с помощью набора NebNext Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs, США). Для пробоподготовки применялась методика гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК с кастомной панелью зондов (Roche, Швейцария), по протоколу производителя о проведении реакции обогащения с библиотекой зондов SeqCap EZ для секвенаторов «Illumina». Анализ ДНК пациентов проводили на платформе MiSeq (Illumina, США). Данные секвенирования обрабатывали с использованием автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа.

Для оценки популяционных частот полученных вариантов были проанализированы параметры международного проекта gnomAD Exomes (ExAC) для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Анализ патогенности найденных миссенс-вариантов проведен с помощью компьютерных программ предсказания патогенности замен аминокислот (*SIFT*, *PolyPhen-2*, *PROVEAN*, *UMD Predictor*). Анализ компьютерного предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга или прилежащих к сайту сплайсинга участках проводился посредством программ *MutationTaster*, *Human Splicing Finder* и *NNSplice* [8].

Статистически результаты рассчитаны с применением программного обеспечения XLSTAT2019. Оценку соответствия распределения количественных показателей нормальному закону проводили с применением критерия Шапиро – Уилка. В случае распределения показателя, отличного от нормального, он описывался медианой (Me) и верхним и нижним квартилями [Q1; Q3]. Значимость различия в независимых выборках оценивали посредством критерия Манна – Уитни. Для оценки связи номинальных и порядковых признаков строили таблицы сопряженности и на их основе рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). Для определения функционального значения генов в биологических путях организма использована онлайн-программа с базой данных STRING. Программа осуществляет математическое прогнозирование на основании баз данных Genomic Context Predictions, High-throughput Lab Experiments, (Conserved) Co-Expression, Automated Textmining. База данных STRING в настоящее время охватывает 24584628 белков от 5090 организмов [8–10]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное автором исследование позволило определить 4 группы генов иммунной регуляции: гены клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета (*TTC7A*, *SH3BP2*,

RASGRP1), факторов роста и их путей (*MAP3K14*, *PLCG2*), иммуноглобулинов (*MPI*) и гены, регулирующие воспаление (*RNF31*), и автором были стратифицированы изученные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP) генов по их регуляторной значимости.

Характеристика SNPs генов *TTC7A*, *SH3BP2*, *MAP3K14*, *MPI*, *PLCG2* и *RNF31* в экзонах представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика полиморфных локусов генов
TTC7A, *SH3BP2*, *MAP3K14*, *MPI*, *PLCG2* и *RNF31* в экзонах

Полиморфный локус (SNP)	Хромосома	Позиция на хромосоме	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95 % ДИ), уровень значимости	Ген-кандидат
rs17480869	2	47220622	0,032*	2,79 (1,066–7,309), p = 0,037*	<i>TTC7A</i>
rs201805434	2	47168856	0,525	1,221 (0,04–30,06), p = 0,903	<i>TTC7A</i>
rs374960733	2	47238529	0,525	1,221 (0,04–30,06), p = 0,903	<i>TTC7A</i>
rs142810509	2	47249057	0,525	1,221 (0,04–30,06), p = 0,903	<i>TTC7A</i>
rs4953451	2	47274443	0,367	2,06 (0,097–43,775), p = 0,644	<i>TTC7A</i>
rs140166160	2	47287925	0,367	2,06 (0,097–43,775), p = 0,644	<i>TTC7A</i>
rs3739099	2	47301029	0,944	1,034 (0,395–2,708). p = 0,944	<i>TTC7A</i>
-(.)	4	2831251	0,030*	2,49 (1,075–5,787), p = 0,033*	<i>SH3BP2</i>
rs140326137	4	2826376	0,367	2,06 (0,097–43,775), p = 0,644	<i>SH3BP2</i>
rs1047833	17	43342141	0,020*	2,63 (1,143–6,049), p = 0,023*	<i>MAP3K14</i>
-(.)	17	43342067	0,525	1,221 (0,04–30,06), p = 0,903	<i>MAP3K14</i>
rs11574819	17	43364638	0,525	1,221 (0,048–30,60), p = 0,903	<i>MAP3K14</i>
rs143313926	17	43367998	0,525	1,221 (0,048–30,60), p = 0,903	<i>MAP3K14</i>
rs1130741	15	75189930	0,026*	2,43 (1,096–5,401), p = 0,029*	<i>MPI</i>
-(.)	15	75185485	0,525	1,221 (0,048–30,60), p = 0,903	<i>MPI</i>
rs104894489	15	75185647	0,525	1,221 (0,048–30,60), p = 0,903	<i>MPI</i>
rs1143687	16	81922813	0,065	7,443 (0,419–132,07), p = 0,171	<i>PLCG2</i>
rs149481717	14	24620821	0,367	2,055 (0,096–43,77), p = 0,644	<i>RNF31</i>
rs2277484	14	24629744	0,199	3,777 (0,198–71,78). p = 0,376	<i>RNF31</i>

Примечания: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$; – (.) – впервые описанный автором полиморфный локус.

Как следует из данных табл. 1, при оценке полиморфных локусов **генов клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета в экзонах** достоверно повышают риск развития акне тяжелого течения по одному SNPs гена *TTC7A* (rs17480869) и гена *SH3BP2* (-(.)) в 2,79 и 2,49 раза ($p < 0,05$). При оценке полиморфных локусов **генов факторов роста и их**

путей в экзонах один SNPs гена *MAP3K14* (rs1047833) достоверно повышает риска акне в 2,63 раза ($p < 0,05$). При оценке SNPs **генов иммуноглобулинов в экзонах** один SNPs гена *MPI* (rs1130741) повышает риск развития акне в 2,43 раза ($p < 0,05$).

Характеристика SNPs генов в интронах и в регионе 5'-UTR у больных акне приведена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика полиморфных локусов генов
RASGRP1, *TTC7A*, *PLCG2*, *MAP3K14*, *MPI*, *RNF31*,
 в интронах и в регионе 5'-UTR у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Хромосома	Позиция на хромосоме	Интрон / 5'-UTR	<i>p</i> -value (z-тест для пропорций)	ОШ (95 % ДИ), уровень значимости	Ген-кандидат
rs55728265	15	38856961	5'-UTR	0,003*	12,32 (1,606–94,463), p = 0,016*	<i>RASGRP1</i>
rs34059658	15	38786370	Интрон	0,099	2,538 (0,815–7,907), p = 0,108	<i>RASGRP1</i>
rs4467032	15	38790885	Интрон	0,275	1,63 (0,673–3,967), p = 0,278	<i>RASGRP1</i>
rs28710819	15	38803689	Интрон	0,199	3,777 (0,199–71,789), p = 0,376	<i>RASGRP1</i>
rs148868575	15	38811778	Интрон	0,199	3,777 (0,199–71,789), p = 0,376	<i>RASGRP1</i>
rs2033533	2	47177787	Интрон	0,007*	10,37 (1,345–79,926), p = 0,023*	<i>TTC7A</i>
rs60188383	2	47220448	Интрон	0,032*	2,79 (1,065–7,309) p = 0,036*	<i>TTC7A</i>
rs6751599	2	47220784	Интрон	0,031*	2,79 (1,066–7,310), p = 0,036*	<i>TTC7A</i>
rs7576915	2	47221693	Интрон	0,032*	2,79 (1,066–7,309), p = 0,037*	<i>TTC7A</i>
rs140303915	2	47168597	5'-UTR	0,268	2,907 (0,146–57,579)	<i>TTC7A</i>
rs2304286	2	47202314	Интрон	0,231	3,391 (0,410–28,038)	<i>TTC7A</i>
rs115423725	2	47233340	Интрон	0,149	4,664 (0,252–86,351)	<i>TTC7A</i>
rs17036060	2	47238254	Интрон	0,086	6,497 (0,362–116,489)	<i>TTC7A</i>
rs61155978	2	47238383	Интрон	0,113	5,571 (0,306–101,251)	<i>TTC7A</i>
rs4888183	16	81892708	Интрон	0,013*	2,55 (1,204–5,416), p = 0,014*	<i>PLCG2</i>
rs12596639	163	81892913	Интрон	0,028*	3,33 (1,082–10,237), p = 0,036*	<i>PLCG2</i>
rs41301799	16	81902746	Интрон	0,061	5,827 (0,736–46,125), p = 0,095	<i>PLCG2</i>
rs56070867	16	81902763	Интрон	0,061	5,827 (0,736–46,125), p = 0,095	<i>PLCG2</i>
rs41312260	16	81904268	Интрон	0,061	5,827 (0,736–46,125), p = 0,095	<i>PLCG2</i>
rs4889428	16	81924994	Интрон	0,231	2,176 (0,594–7,972), p = 0,240	<i>PLCG2</i>
rs41305763	16	81960951	Интрон	0,086	6,497 (0,362–116,489), p = 0,204	<i>PLCG2</i>
-(.)	17	43367816	Интрон	0,002*	4,67 (1,685–12,927), p = 0,003*	<i>MAP3K14</i>
rs781325108	17	43351777	Интрон	0,525	1,221 (0,048–30,606), p = 0,903	<i>MAP3K14</i>

rs7210529	17	43366547	Инtron	0,525	1,221 (0,048–30,606), p = 0,903	MAP3K14
rs11638130	15:	75183935	Инtron	0,034*	2,34 (1,053–5,189), p = 0,036*	MPI
rs11633472	15	75184084	Инtron	0,044*	2,25 (1,011–4,987), p = 0,047*	MPI
rs7495739	15	75185670	Инtron	0,034*	2,33 (1,053–5,189), p = 0,036*	MPI
rs150459016	15	75188889	Инtron	0,499	0,394 (0,024–6,455), p = 0,514	MPI
rs12593975	15	75189591	Инtron	0,872	1,206 (0,122–11,953), p = 0,873	MPI
rs2295979	14	24624741	Инtron	0,037*	2,21 (1,041–4,689), p = 0,039*	RNF31
rs4982862	14	24625031	Инtron	0,037*	2,21 (1,041–4,689), p = 0,039*	RNF31
rs150934068	14	24616618	Инtron	0,367	2,055 (0,096–43,77), p = 0,644	RNF31
rs115578731	14	24616778	5'-UTR	0,367	2,055 (0,096–43,77), p = 0,644	RNF31
rs112309739	14	24618242	Инtron	0,268	2,907 (0,146–57,57), p = 0,483	RNF31
rs743272	14	24618859	Инtron	0,269	2,348 (0,496–11,11), p = 0,281	RNF31

Примечания: * – статистически значимые различия, $p < 0,05$; – (.) – впервые описанный автором полиморфный локус.

Из данных табл. 2 следует, что SNPs генов **клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета в интронах**: достоверно повышают риск развития акне тяжелого течения четыре SNPs гена *TTC7A* (rs2033533, rs6018838, rs6751599, rs7576915) и один SNPs гена *RASGRP1* (rs55728265) в регионе 5'-UTR в 10,37; 2,79; 2,79; 2,79 и в 12,32 раза соответственно ($p < 0,05$). При оценке полиморфных локусов **генов факторов роста и их путей** установлено, что достоверно предрасполагают к развитию акне тяжелого течения **в интронах**: два SNPs гена *PLCG2* (rs4888183, rs12596639) и 1 SNPs гена *MAP3K14* (-(.) в 2,55; 3,33; 4,67 раза соответственно ($p < 0,05$). При оценке полиморфных локусов **генов иммуноглобулинов** достоверно предрасполагают к развитию акне тяжелого течения **в интронах** 3 SNPs гена *MPI* (rs11638130, rs11633472; rs7495739) в 2,34; 2,25; 2,33 раз соответственно ($p < 0,05$). При оценке полиморфных локусов **генов, регулирующих воспаление в интронах** достоверно повышают риск развития акне 2 SNPs гена *RNF31* (rs2295979; rs4982862) в 2,21 и 2,21 раз соответственно ($p < 0,05$).

Некоторые из генов, участвующих в проявлении и тяжести акне, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях. Полученные результаты проведенного автором исследования позволили дать характеристику полиморфных локусов генов иммунной регуляции (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*, *MAP3K14*, *PLCG2*, *MPI* и *RNF31*) у пациентов с тяжелой степенью акне, которые выявлены автором впервые. При этом диагностированные автором полиморфные локусы 4 групп генов иммунной регуляции: гены клеток системы

врожденного и адаптивного иммунитета (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*), факторов роста и их путей (*MAP3K14*, *PLCG2*), иммуноглобулинов (*MPI*) и гены, регулирующие воспаление (*RNF31*) достоверно повышают риск развития акне тяжелой степени тяжести в 2,21–12,32 раза ($p < 0,05$). Выявленные полиморфные локусы генов иммунной регуляции оказывают влияние на формирование иммуновоспалительных реакций, развивающихся на ранней, субклинической стадии акне.

TTC7A (*Tetratricopeptide Repeat Domain 7A*) – ген кодирует фактор *TTC7A*, регулирующий иммунные реакции и миграцию лейкоцитов [11]. Полученные автором данные о достоверной ассоциации SNP гена *TTC7A* с акне тяжелого течения, вероятно, могут вызывать нарушения в подвижности клеток, что ведет к накоплению повреждений ДНК и снижению жизнеспособности клеток [1].

SH3BP2 (*SH3 Domain Binding Protein 2*) – ген кодирует белок, который участвует в передаче сигналов Т-клеточный рецептор (TCR) наивным $CD4^+$ Т-клетки. Полученные автором данные достоверно ассоциированного с акне тяжелого течения SNPs гена *SH3BP2*, вероятно, свидетельствуют о дисбалансе активации врожденной иммунной системы [1].

RASGRP1 (*RAS guanyl releasing protein 1*) – ген, который активирует каскад киназ Erk/MAP и регулирует развитие, гомеостаз и дифференцировку Т-клеток и В-клеток, а также цитотоксичность NK-клеток [12]. Полученные автором данные о достоверной ассоциации SNPs гена *RASGRP1* с акне тяжелого течения, вероятно, свидетельствуют о наличии генетического механизма дисрегуляции клеток врожденной и адаптивной иммунной системы.

MAP3K14 (*mitogen-activated protein kinase kinase kinase 14*) – ген кодирует митоген-активируемую протеинкиназу киназу 14, которая связывается с TRAF2 – TNF-рецептор-ассоциированного фактора 2 (TRAF2), взаимодействующим с рецепторами TNF, передают сигналы, что активирует NF- κ B [1, 13]. Полученные автором данные о достоверной ассоциации SNPs гена *MAP3K14* с тяжелым течением акне, по-видимому, указывают на дисбаланс TRAF2 неканонического пути NF- κ B и провоспалительных сигнальных путей TLR, что может являться патогенетическим механизмом затяжного хронического воспалительного процесса при акне тяжелой степени.

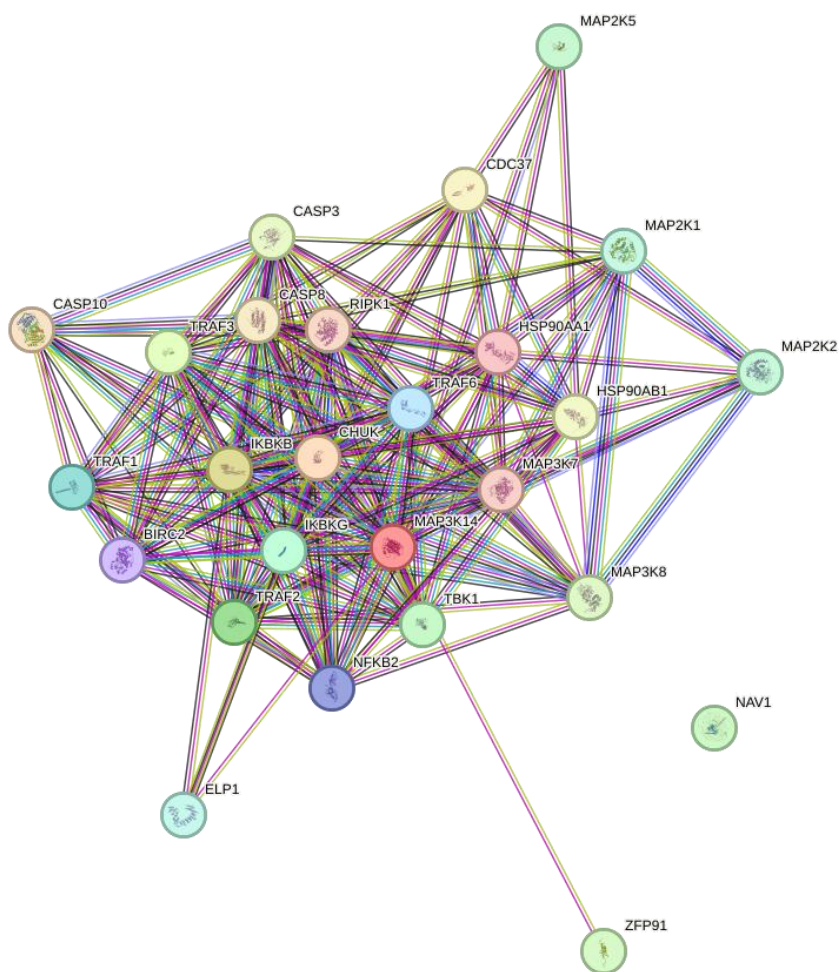
PLCG2 (*Phospholipase C Gamma 2*) – ген кодирует белок PLC γ 2, который является трансмембранным сигнальным ферментом, катализирующим реакции образования молекул – посредников передачи сигналов от рецепторов фактора роста и рецепторов иммунной системы через клеточную мембрану. Zhou et al. (2012) впервые сообщили о случае аутовоспалительной фосфолипазной γ 2-ассоциированной недостаточности антител и иммунной дисрегуляции (autoinflammatory phospholipase γ 2 (PLC γ 2)-associated antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID), редкого аутосомно-доминантного аутовоспалительного заболевания,

вызванного мутациями в гене *PLCG2*. Эта патология характеризуется рецидивирующими поражениями кожи с волдырями и широкой фенотипической вариабельностью, включая воспаление глаз, артралгию, энтероколит, интерстициальный пневмонит и рецидивирующие синопульмональные инфекции, сопровождающиеся иммунодефицитом. Авторами описаны клинические проявления заболевания у отца и его дочери с ранним началом рецидивирующего воспаления кожи и гранулемы, неспецифическим интерстициальным пневмонитом с респираторным бронхиолитом, артралгией, воспалением глаз, энтероколитом, целлюлитом и иммунодефицитом. У этих пациентов была подтверждена замена в гене *PLCG2* (NM_002661.3) с.2120C>A, p.Ser707Tyr, и было обнаружено, что эта мутация, расположенная в домене SH2, создает новый сайт сигнального рецептора. В литературе имеется описание первого клинического случая APLAID с гангренозной пиодермией и сопутствующим высоким уровнем IgE с новой гетерозиготной мутацией I169V в гене *PLCG2* [14]. Полученные автором данные о достоверной ассоциации SNPs гена *PLCG2* с тяжелым течением акне, вероятно, свидетельствуют о нарушении регуляции врожденного иммунитета и возможном патогенетическом механизме системного воспаления при акне.

MPI (Mannose Phosphate Isomerase) – ген кодирует белок, который катализирует обмен маннозы. В экспериментальных исследованиях было установлено, что манноза может ингибировать продукцию провоспалительных медиаторов за счет увеличения экспрессии PPAR γ и рецептора маннозы и снижения TGF- β 1, стимулируемого липополисахаридами. Кроме того, манноза модулирует макрофаги [15]. Полученные автором данные о достоверной ассоциации SNPs гена *MPI* с тяжелым течением акне, по-видимому, могут являться патогенетическим механизмом дисбаланса функции иммуноглобулинов, что обуславливает хронизацию воспалительного процесса при акне тяжелой степени.

RNF31 (ring finger protein 31) – ген, кодирующий белок, который участвует в активации NF-каппа-B и регуляции воспаления, включая пути передачи сигналов TNF. Кроме того, имеются сведения о регуляции геном *RNF31* метаболизма холестерина и синтеза стероидных гормонов [8]. Полученные автором данные о достоверной ассоциации SNPs гена *RNF31* с тяжелым течением акне, вероятно, свидетельствуют о механизме генетической дисрегуляции воспалительного процесса в патогенезе акне.

Данные ген-генных взаимодействий представлены на рисунке.



Ген-генные взаимодействия генов иммунной регуляции
(источник: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene>) [9]

Заключение

Таким образом, проведенные автором исследования позволили впервые выявить у больных акне тяжелого течения полиморфные локусы генов иммунной регуляции: генов клеток системы врожденного и адаптивного иммунитета (*TTC7A*, *SH3BP2*, *RASGRP1*), факторов роста и их путей (*MAP3K14*, *PLCG2*), иммуноглобулинов (*MPI*) и гены, регулирующие воспаление (*RNF31*), которые достоверно повышают риск развития заболевания в 2,21–12,32 раза, что можно использовать в качестве прогностических маркеров развития акне тяжелого течения.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Mitchell B.L., Saklatvala J.R., Dand N., Hagenbeek F.A., Li X., Min J.L., Thomas L., Bartels M., Jan Hottenga J., Lupton M.K., Boomsma D.I., Dong X., Hveem K., Løset M., Martin N.G., Barker J.N., Han J., Smith C.H., Rentería M.E., Simpson M.A. Genome-wide association meta-analysis identifies 29 new acne susceptibility loci // *Nat Commun.* 2022. Vol. 7, Is. 13 (1). P. 702. DOI: 10.1038/s41467-022-28252-5.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* 2020. Vol. 17, Is. 396 (10258). P. 1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
3. Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris // *Sci Rep.* 2020. Vol. 1, Is. 10 (1). P. 5754. DOI: 10.1038/s41598-020-62715-3.
4. Zhang H., Zhang Z. Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris // *Int J Gen Med.* 2023. Vol. 28, Is. 16. P.3843-3856. DOI: 10.2147/IJGM.S421835.
5. Petridis C., Navarini A.A., Dand N., Saklatvala J., Baudry D., Duckworth M., Allen M.H., Curtis C.J., Lee S.H., Burden A.D., Layton A., Bataille V., Pink A.E. Acne Genetic Study Group; Carlván I., Voegel J.J., Spector T.D., Trembath R.C., McGrath J.A., Smith C.H., Barker J.N., Simpson M.A. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne / *Nat Commun.* 2018. Vol. 12, Is. 9 (1). P. 5075. DOI: 10.1038/s41467-018-07459-5.
6. Al-Shobaili H.A., Salem T.A., Alzolibani A.A., Robaee A.A., Settin A.A. Tumor necrosis factor- α -308 G/A and interleukin 10-1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris // *J Dermatol Sci.* 2012. Vol. 68, Is. 1. P. 52–55. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.07.001.
7. Younis S., Shamim S., Nisar K., Deebe F., Mehmood S., Mumtaz S., Blumenberg M., Javed Q. Association of TNF- α polymorphisms (-857, -863 and -1031), TNF- α serum level and lipid profile with acne vulgaris // *Saudi J Biol Sci.* 2021. Vol. 28, Is. 11. P. 6615–6620. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.07.042.
8. Демина О.М., Румянцев А.Г., Карпова Е.И. Сигнальные пути транскрипционных факторов и роль генов в их регуляции при акне тяжелой степени // *Иммунология.* 2023. Т. 44. № 6. С. 764–775. DOI 10.33029/1816-2134-2023-44-6-764-775.
9. GeneCards: The Human Gene Database [Электронный ресурс]. URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene> (дата обращения: 26.10.2024).
10. STRING. [Электронный ресурс]. URL: <https://version11.string-db.org/cgi/network.pl?taskId=5WAhRP62DcT8> (дата обращения: 26.10.2024).

11. Gajardo T., Bernard M., Lô M., Turck E., Leveau C., El-Daher M.T., Deslys A., Panikulam P., Menche C., Kurowska M., Le Lay G., Barbier L., Moshous D., Neven B., Farin H.F., Fischer A., Ménasché G., de Saint Basile G., Vargas P., Sepulveda F.E. Actin dynamics regulation by TTC7A/PI4KIII α limits DNA damage and cell death under confinement // *J Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 152, Is. 4. P. 949–960. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.06.016.
12. Hsu T.C., Rodrigues G.O.L., Winer H., Hixon J.A., Li W., Tarasova N.I., Durum S.K. A Focused Review of Ras Guanine Nucleotide-Releasing Protein 1 in Immune Cells and Cancer// *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 13, Is. 24 (2). P.1652. DOI: 10.3390/ijms24021652.
13. Shi J.H., Sun S.C. Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor Regulation of Nuclear Factor κ B and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9, Is. 9. P. 1849. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01849.
14. Wu N., Zhang B., Wang T., Shen M., Zeng X. Case Report: A Rare Case of Autoinflammatory Phospholipase C γ 2 (PLC γ 2)-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation Complicated with Gangrenous Pyoderma and Literature Review // *Front Immunol.* 2021. Vol. 19, Is. 12. P. 667430. DOI: 10.3389/fimmu.2021.667430.
15. Yao Y., Liu W., Li J., Zhou M., Qu C., Wang K. MPI-based bioinformatic analysis and co-inhibitory therapy with mannose for oral squamous cell carcinoma // *Med Oncol.* 2021. Vol. 27, Is. 38 (9). P. 103. DOI: 10.1007/s12032-021-01552-4.