

ОЦЕНКА ФАКТОРА РОСТА, РОДСТВЕННОГО ФАКТОРУ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ЛИГАНДА, ПРИ АКНЕ СРЕДНЕТЕЖЕЛОЙ ФОРМЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

**Демина О.М. ORCID ID 0000-0001-9406-2787,
Хатаева Д.И. ORCID ID 0000-0002-8955-2084**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Российская Федерация, e-mail: di.iva2018@yandex.ru

Цель исследования: оценка роли связанного с фактором некроза опухоли лиганда, индуцирующего апоптоз в патогенезе среднетяжелой формы акне и механизме терапевтического действия комбинированной терапии системным изотретиноином, фототерапии и внутридермального введения аутоплазмы. **Материалы и методы:** под наблюдением находилось 95 человек в возрасте от 17 до 45 лет, которые были разделены на 3 группы. Методом твердофазного иммуноферментного анализа была проведена оценка фактора роста, родственного фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда. **Результаты и обсуждение:** проведенное исследование позволило выявить закономерность, согласно которой снижение показателя исследуемого фактора роста в сыворотке крови у больных акне среднетяжелой формы способно приводить к чрезмерному скоплению клеток в сальных железах и индуцировать реакцию воспаления при данном заболевании. Повышение уровня показателя связанного с фактором некроза опухоли лиганда, индуцирующего апоптоз, обеспечивается в результате комплексной терапии акне, включающей прием низких доз системного изотретиноина, лазерную терапию неодимовым лазерным аппаратом и аутоплазматерапию, в отличие от традиционной терапии. **Заключение:** определение уровня связанного с фактором некроза опухоли лиганда, индуцирующего апоптоз в сыворотке крови, может в дальнейшем являться дифференциальным маркером терапевтической тактики, а также лабораторным показателем эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: акне, неодимовый лазер, плазматерапия, факторы роста.

ASSESSING OF TUMOR NECROSIS FACTOR-RELATED APOPTOSIS-INDUCING LIGAND IN MODERATE ACNE AND PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF COMBINED TREATMENT

**Demina O.M. ORCID ID 0000-0001-9406-2787,
Khataeva D.I. ORCID ID 0000-0002-8955-2084**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: di.iva2018@yandex.ru

The aim of the study was to evaluate the role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in the pathogenesis of moderate acne and the mechanism of therapeutic action of combination therapy with systemic isotretinoin, phototherapy and intradermal injection of autologous plasma. **Materials and methods:** 95 people aged 17 to 45 years were observed and divided into 3 groups. The tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand was assessed using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay. **Results and discussion:** The study revealed a pattern according to which a decrease in the level of the studied growth factor in the blood serum of patients with moderate acne can lead to excessive accumulation of cells in the sebaceous glands and induce an inflammatory response in this disease. Increased levels of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand are achieved by combination therapy of acne, including low doses of systemic isotretinoin, neodymium laser therapy, and autologous plasma therapy, compared with traditional treatment. **Conclusion:** serum levels of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand may further serve as a differential marker of therapeutic tactics, as well as a laboratory indicator of the effectiveness of therapy.

Keywords: acne, neodymium laser, plasma therapy, growth factors.

Введение

Акне (*Acne vulgaris*) является одной из самых распространенных дерматологических патологий с хроническим течением. Она поражает сально-волосяной аппарат и наиболее часто локализуется на коже лица, груди и спины. В развитии заболевания на сегодняшний день важную роль отводят следующим патогенетическим факторам: воспалительному процессу, гиперпродукции себума, фолликулярному гиперкератозу и пролиферации *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) [1]. Согласно статистическим данным, акне поражает преимущественно подростков – более 80%, однако заболевание встречается и в других возрастных группах, у лиц обоих полов, что свидетельствует о сохраняющейся актуальности данной патологии [2; 3].

Известно, что в развитии акне имеют значение многочисленные факторы. Так, посредством влияния на продукцию кожного сала и дифференцировку себоцитов патогенез заболевания регулируется гормонами, а также факторами роста и транскрипции [4].

На сегодняшний день известно, что многие факторы активно участвуют в регенерации кожи и патогенезе акне. К ним относят фактор некроза опухоли, интерлейкины (IL)-1 β , IL-17, IL-23. Рассматриваются возможности выделения антител, нацеленных на данные факторы, для терапии тяжелых форм акне [5].

Существуют сведения, согласно которым связанный с фактором некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) активирует запрограммированную гибель клеток через путь рецепторов смерти (или внешний путь) DR4 и DR5, активирующих каспазу-8, которая, в свою очередь, активирует каспазу-3 и приводит к процессу апоптоза [6]. Согласно другим источникам, TRAIL представляется одним из ключевых белков, участвующих в специфическом апоптотическом ответе клеток сальных желез на 13-цис-ретиновую кислоту [7]. Подтверждается важная роль данного фактора в патогенезе акне - TRAIL участвует в апоптозе не только себоцитов, но и кератиноцитов, что позволило использовать его совместно с селективным ингибитором протеасом MG-132 для стимуляции гибели себоцитов, а показатель уровня TRAIL в обработанных MG-132 себоцитах был значительно повышен [8].

Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии рассматриваемого фактора роста на патогенез акне носят противоречивый характер, что и определило высокую актуальность проведенного авторами исследования.

Цель исследования - оценка роли фактора роста TRAIL в патогенезе среднетяжелой формы акне и механизме терапевтического действия комбинированной терапии системным изотретиноином, фототерапии и внутридермального введения аутоплазмы.

Материалы и методы исследования

Авторами были использованы клинический и иммунологический методы для решения поставленной цели в ходе проведенного проспективного открытого нерандомизированного исследования. Под наблюдением находилось 95 человек в возрасте от 17 до 45 лет, которые были разделены на 3 группы. 75 больных акне среднетяжелой формы в возрасте от 17 до 45 лет (медиана возраста – 31 год), 35 мужчин и 40 женщин (46,7% и 53,3% соответственно), составивших основную группу и группу сравнения, а также 20 условно здоровых лиц контрольной группы. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: 1А и 1Б. В подгруппе 1А основной группы пациенты получали комплексную терапию, включавшую системный изотретиноин (СИ) в дозировке 10 мг/сутки 4 месяца и лазерную терапию неодимовым лазером (Nd:YAG) 1064 нм с плотностью энергии – 22 Дж/см², при общем времени воздействия на участок кожи 3 минуты, курсом 4 процедуры 1 раз в две недели, а также внутридермальное введение в область лица аутологичной плазмы объемом 4 мл, курсом 4 процедуры 1 раз в 2 недели. В подгруппе 1Б основной группы пациенты получали комплексную терапию, включавшую прием СИ в дозировке 10 мг/сутки 4 месяца и лазерную терапию неодимовым лазером (Nd:YAG) 1064 нм курсом 4 процедуры 1 раз в 2 недели. В группе сравнения пациенты получали СИ в дозе 0,5 мг/кг массы тела до набора кумулятивной дозы 120-150 мг в соответствии с клиническими рекомендациями [9]. Исследование проведено на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в клинических условиях и одобрено этическим комитетом. Всеми пациентами была подписана форма информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам проводился клинико-anamнестический анализ с оценкой жалоб, данных анамнеза, клинико-лабораторное обследование, включавшее общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. Проведено стандартизированное физикальное обследование с фотодокументацией до, на каждом визите и после лечения. Оценка степени тяжести осуществлялась по классификации акне Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) в модификации Самгина М.А.

Исследование иммунологических показателей проводилось в клинико-диагностической лаборатории отдела оказания специализированной медицинской помощи МНПЦДК ДЗМ. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) была проведена оценка фактора роста TRAIL в сыворотке крови с использованием набора Human TRAIL ELISA Kit (RayBiotech, Inc., США).

Распределение пациентов по количеству в группах представлено на рисунке 1.

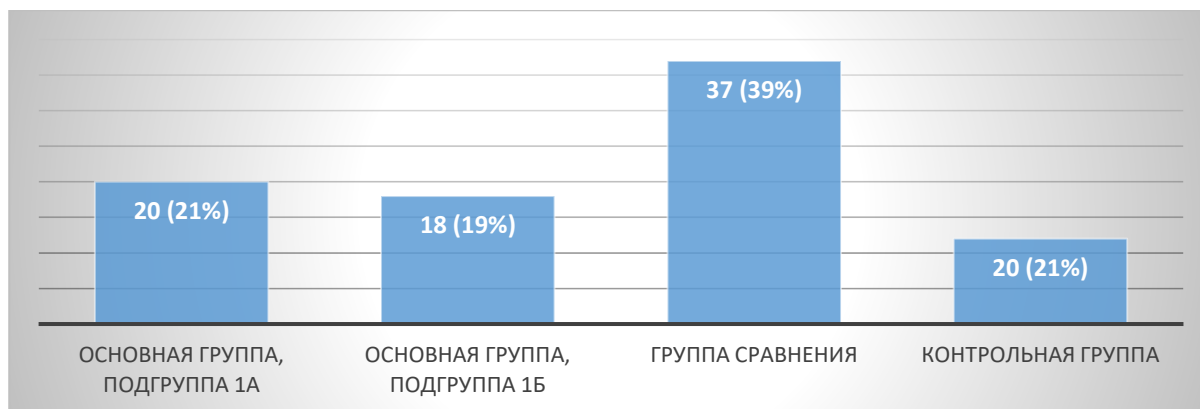


Рис. 1. Распределение пациентов по количеству в группах

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели фактора роста TRAIL в сыворотке пациентов до и после проведенной терапии в подгруппе 1А основной группы представлены на рисунке 2.

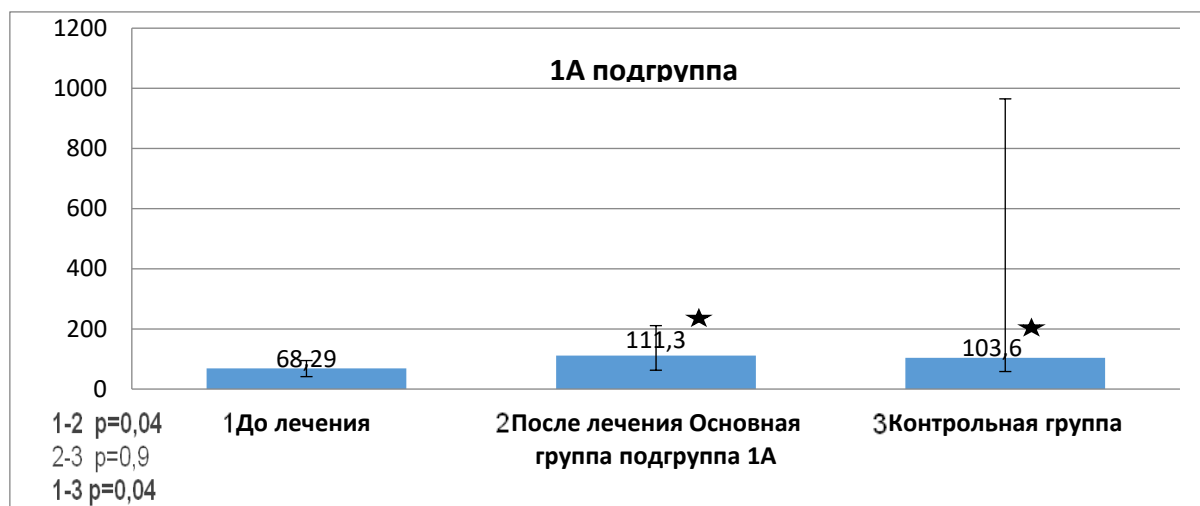


Рис. 2. Показатели фактора роста TRAIL (относ. ед.) в сыворотке пациентов до и после проведенной терапии в подгруппе 1А основной группы

Примечание: p^* - статистически значимо, критерий Манна - Уитни ($p < 0,05$).

Как видно из данных рисунка 2, до начала терапии у всех пациентов было выявлено достоверное снижение показателя TRAIL (68,29(41,34;94,78) в сыворотке крови в сравнении с группой контроля (103,6(58,24; 964,9), $p=0,04$). После проведенной терапии в подгруппе 1А наблюдалось достоверное повышение показателя TRAIL (111,3(62,64; 210,9), $p=0,04$).

Показатели фактора роста TRAIL в сыворотке пациентов до и после проведенной терапии в подгруппе 1Б основной группы представлены на рисунке 3.

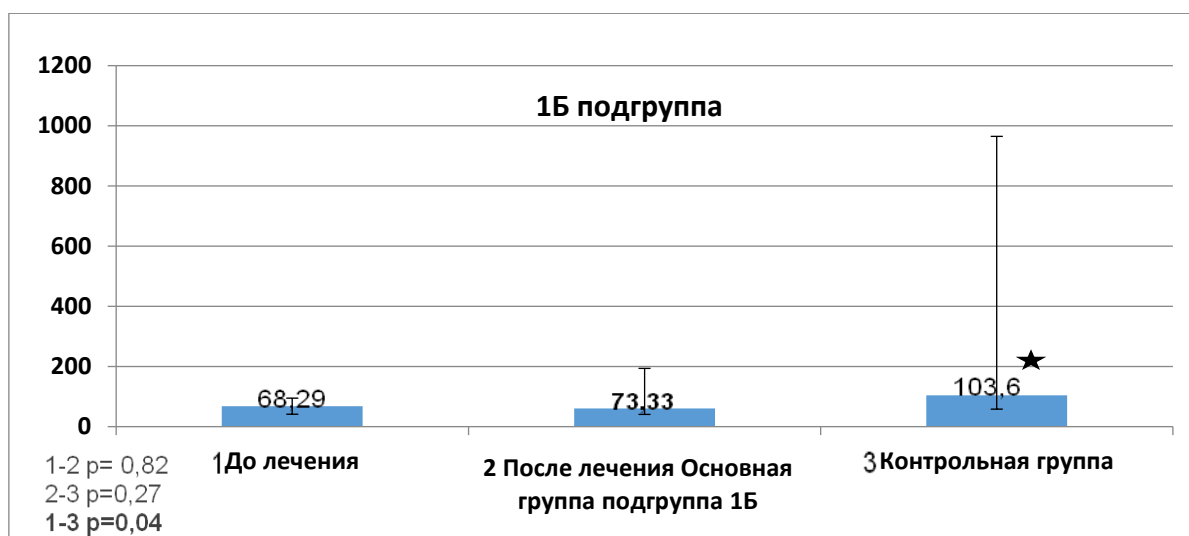


Рис. 3. Показатели фактора роста TRAIL (отн. ед.) в сыворотке пациентов до и после проведенной терапии в подгруппе 1Б основной группы

Примечание: p^* - статистически значимо, критерий Манна - Уитни ($p < 0,05$).

Как видно из данных рисунка 3, после проведенной терапии было выявлено повышение показателя TRAIL (73,33 (30,73; 144,7) в подгруппе 1Б.

Показатели фактора роста TRAIL в сыворотке пациентов до и после проведенной терапии в группе сравнения представлены на рисунке 4.

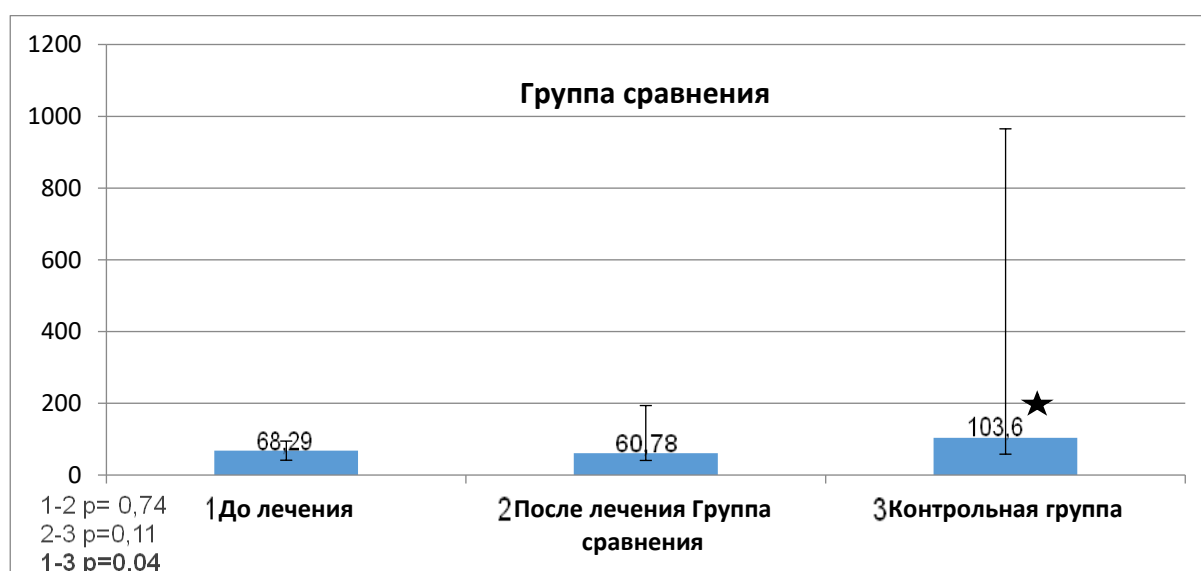


Рис. 4. Показатели фактора роста TRAIL (отн. ед.) в сыворотке пациентов до и после проведенной терапии в группе сравнения

Примечание: p^* - статистически значимо, критерий Манна - Уитни ($p < 0,05$).

Как видно из данных рисунка 4, после проведенной терапии показатель TRAIL (60,78 (40,72; 193,7) в сыворотке крови у пациентов группы сравнения ниже показателя перед проведенной терапией (68,29 (41,34; 94,78).

Показатели фактора роста TRAIL в сыворотке пациентов после проведенной терапии в группах исследования представлены на рисунке 5.

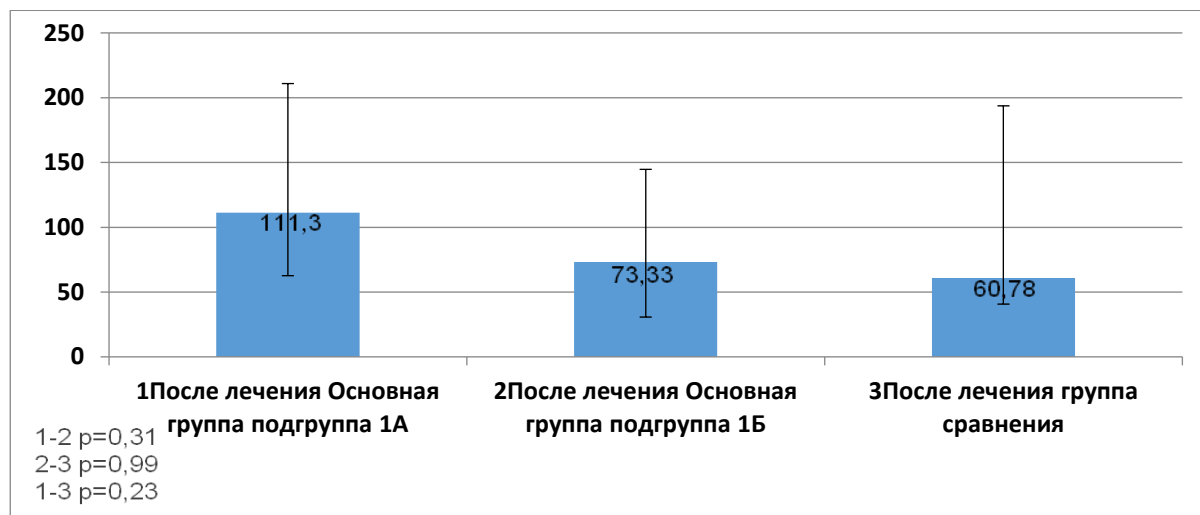


Рис. 5. Показатели фактора роста TRAIL (отн. ед.) в сыворотке пациентов после проведенной терапии в группах исследования

Примечание: p* - статистически значимо, критерий Манна - Уитни ($p < 0,05$).

Как видно из данных рисунка 5, после проведенной терапии показатель TRAIL повысился в основной группе по сравнению с группой сравнения (60,78 (40,72; 193,7). Необходимо отметить, что показатель TRAIL (111,3 (62,64; 210,9)) в сыворотке крови пациентов подгруппы 1А был значительно выше показателя у пациентов подгруппы 1Б основной группы (73,33 (30,73; 144,7), но не имел статистической разницы ($p > 0,05$).

Имеющиеся в настоящее время сведения о роли фактора TRAIL в развитии и течении акне малочисленны и не всегда однозначны.

Согласно данным источников зарубежной литературы, выступая в качестве медиатора апоптоза, TRAIL может участвовать в процессе патогенеза токсического эпидермального некролиза, что свидетельствует о его важной роли в воспалении кожи [10]. По мнению авторов другого исследования, TRAIL является главным стимулятором апоптоза себоцитов, вызванного СИ, трактующего подавление выработки кожного сала ретиноидом [11; 12]. Объяснить данный эффект можно тем, что изотретиноин, благодаря стимуляции экспрессии фактора транскрипции p53, вызывает экспрессию рассматриваемого нами фактора, а также подавляет рецепторы к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИФР-1) и андрогенам [13-15].

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить закономерность, согласно которой снижение показателя фактора роста TRAIL в сыворотке крови у больных акне среднетяжелой формы способно приводить к чрезмерному скоплению клеток в сальных железах и индуцировать реакцию воспаления при данном заболевании. Полученные результаты демонстрируют тенденцию, согласно которой повышение показателя TRAIL обеспечивается в результате комплексной терапии акне, включающей прием низких доз СИ, лазерную терапию неодимовым лазерным аппаратом (Nd:YAG) и аутоплазмотерапию, по сравнению с традиционным лечением, что, вероятно, может свидетельствовать о высокой результативности и ярко выраженном противовоспалительном эффекте терапии и, как следствие, о возможности применения диагностики TRAIL в качестве маркера воспаления при акне. Таким образом, показатель TRAIL в сыворотке у больных со среднетяжелой формой акне может рассматриваться как противовоспалительный фактор.

Одним из важных подходов в изучении акне является понимание патогенеза дерматоза и детализация факторов, оказывающих на него влияние. Определение у больных среднетяжелой формой акне фактора роста TRAIL в сыворотке крови может в дальнейшем являться дифференциальным маркером терапевтической тактики, а также лабораторным показателем эффективности проводимой у них терапии.

Список литературы

1. González-Mondragón E.A., Ganoza-Granados L.D.C., Toledo-Bahena M.E., Valencia-Herrera A.M., Duarte-Abdala M.R., Camargo-Sánchez K.A., Mena-Cedillos C.A. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms // *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022. Vol. 79. Is. 2. P. 83–90. DOI: 10.24875/BMHIM.21000088.
2. Chilicka K., Rusztowicz M., Szyguła R., Nowicka D. Methods for the improvement of acne scars used in dermatology and cosmetology: a review // *J Clin Med*. 2022. Vol. 11. Is. 10. P. 2744. DOI: 10.3390/jcm11102744.
3. Kutlu Ö., Karadağ A.S., Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment // *An Bras Dermatol*. 2023. Vol. 98. Is. 1. P. 75–83. DOI: 10.1016/j.abd.2022.01.006.
4. Демина О.М., Румянцев А.Г., Поткаев Н.Н. Оценка роли полиморфных вариантов генов липидного обмена в патогенезе акне // *Клиническая дерматология и венерология*. 2023. Т. 22 (4). С. 418-424. <https://www.mediasphera.ru/issues/klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2023/4/1199728492023041418> DOI: 10.17116/klinderma202322041418.

5. Kurokawa I., Layton A.M., Ogawa R. Updated treatment for acne: targeted therapy based on pathogenesis // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021. Vol. 11. Is. 4. P. 1129-1139. DOI: 10.1007/s13555-021-00552-6.
6. Adem J., Eray M., Eeva J., Nuutinen U., Pelkonen J. The combination of TRAIL and MG-132 induces apoptosis in both TRAIL-sensitive and TRAIL-resistant human follicular lymphoma cells // *Leuk Res*. 2018. Vol. 66. P. 57–65. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.01.015.
7. Nelson A.M., Cong Z., Gilliland K. L., Thiboutot D.M. TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13-cis retinoic acid in human sebaceous gland cells // *Br J Dermatol*. 2011. Vol. 165. Is. 3. P. 526–533. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10392.x.
8. Ji J., Zhou B.R., Zhang R.H., Li H.M., Guo Q., Zhu J., Luo D. MG-132 treatment promotes TRAIL-mediated apoptosis in SEB-1 sebocytes // *Life Sci J*. 2018. Vol. 210. P. 150–157. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.068.
9. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е издание, переработанное и дополненное. М.: Издательство Деловой экспресс, 2016. 14-15 с. ISBN: 978-5-89644-123-6.
10. Harris V., Jackson C., Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17. Is. 12. P. 2135. DOI: 10.3390/ijms17122135.
11. Melnik B.C. p53: key conductor of all anti-acne therapies // *J Transl Med*. 2017. Vol. 15. Is. 1. P. 195. DOI: 10.1186/s12967-017-1297-2.
12. Melnik B.C. The TRAIL to acne pathogenesis: let's focus on death pathways // *Exp Dermatol*. 2017. Vol. 26. Is. 3. P. 270-272. DOI: 10.1111/exd.13169.
13. Agamia N.F., El Mulla K.F., Alsayed N.M., Ghazala R.M., El Maksoud R.E.A., Abdelmeniem I.M., Talaat I.M., Zaki I.I., Sabah R.M., Melnik B.C. Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with acne vulgaris // *Arch Dermatol Res*. 2023. Vol. 315. Is. 5. P. 1355-1365. DOI: 10.1007/s00403-022-02508-y.
14. Melnik B.C. Acne Transcriptomics: Fundamentals of Acne Pathogenesis and Isotretinoin Treatment. // *Cells*. 2023. Vol. 12. Is. 22. P. 2600. DOI: 10.3390/cells12222600
15. Chen B., Li P., Li J., Chen J. Putative Genes and Pathways Involved in the Acne Treatment of Isotretinoin via Microarray Data Analyses // *Biomed Res Int*. 2020. Vol. 2020. 5842795. DOI: 10.1155/2020/5842795.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.