

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(РОСБИОТЕХ)»

На правах рукописи

БЕЛЯКОВА ГАЛИНА ЛЕОНИДОВНА

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ И СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКНЕ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

3.1.23. Дерматовенерология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Масюкова Светлана Андреевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
1.1. Эпидемиология.....	12
1.2. Этиология и патогенез.....	12
1.2.1. Роль сальной железы в развитии воспалительной реакции.....	13
1.2.2. Изменения микробиома кожи при акне.....	15
1.2.3. Генетическая регуляция и наследственная предрасположенность	18
1.2.4. Гормональная регуляция сальных желез.....	21
1.2.5. Иммуновоспалительные механизмы в патогенезе заболевания	23
1.2.6. Влияние стресса на активность сальных желез	25
1.3. Нейрогенное воспаление при акне	29
1.3.1. Роль нейропептида вещества Р в развитии воспаления при акне.....	34
1.3.2. Роль нейропептида α -меланоцитстимулирующего гормона в развитии воспаления при акне	37
1.4. Клиническая картина акне	39
1.5. Методы лечения акне.....	40
ГЛАВА 2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ	43
2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1.1. Объект исследования.....	43
2.1.2. Клиническое обследование пациентов	45
2.1.3. Оценка уровня стресса.....	46
2.1.4. Лабораторные исследования.....	47

2.1.4.1. Исследование уровня содержания нейропептидов (вещества Р и α - меланоцитстимулирующий гормон) методом ИФА	47
2.1.4.2. Исследование иммунного статуса в сыворотке крови	50
2.1.4.3. Исследование общего и биохимического анализа крови	51
2.1.5. Лечение больных акне	51
2.1.6. Статистическая обработка данных.....	52
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
2.2.1. Клиническая характеристика больных	53
2.2.2. Анализ эффективности проводимой терапии	59
2.2.3. Объективная оценка уровня стресса	65
2.2.4. Результаты оценки лабораторных исследований	72
2.2.4.1. Оценка уровня нейропептида вещества Р (SP) в сыворотке крови методом ИФА	72
2.2.4.2. Оценка уровня нейропептида α -меланоцитостимулирующего гормона (α -MSH) в сыворотке крови методом ИФА.....	73
2.2.4.3. Результаты обследования иммунного статуса	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
Выводы	80
Практические рекомендации	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А	114
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ В	120

ПРИЛОЖЕНИЕ Г	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Акне является одним из самых распространенных дерматозов, который встречается у 9,38 % населения, в 70-90% у подростков и лиц молодого возраста от 12 до 24 лет (Самцов А.В., 2018, 2020; Олисова О.Ю. и соавт., 2008; Перламутров Ю.Н. и соавт., 2014; Heng A.H.S. et al., 2021). Несмотря на то, что ранее акне считалось болезнью «подростков», заболевание также регистрируется у 8-10% пациентов в возрасте от 25 до 34 лет и 3-8% от 35 до 45 лет. Эпидемиологическая кривая за последние годы неуклонно растет за счет стойких, поздних и рецидивирующих форм, которые отличаются резистентностью к проводимой терапии и сопровождаются стойким симптомокомплексом постакне (Аравийская Е.Р. с соавт., 2016; Волкова Е.Н., 2012; Санакоева Э.Г., 2019; Львов А.Н. и соавт., 2021, 2022; Picardo M. et al., 2017; Dreno B. et al., 2018).

В основе этиопатогенеза акне лежит поражение сально-волосяного фолликула с формированием воспаления и микрокомедонов в результате количественного и качественного изменения состава кожного сала, активизации *Cutibacterium acnes* фило типа IA1, врожденного и адаптивного иммунитета, фолликулярного гиперкератоза на фоне гиперандрогении, генетической предрасположенности и дисбиоза микробиоты кожи (Масюкова С.А. и соавт., 2002, 2017; Демина О.М. и соавт., 2020; Румянцев А.Г. и соавт., 2020; Корсунская И.М. и соавт., 2024; Zouboulis C. S. et al., 2014; Cong T.X. et al. 2019).

За последнее десятилетие большое значение в развитии ряда дерматозов отводится психофизиологии и клиническим проявлениям стресса, который приводит к нарушению регуляции в оси гипоталамус—гипофиз—надпочечники — сальная железа и вовлекает симпато-адреналовую систему, влияя на адаптивные и поведенческие реакции пациентов (Орлова Е.А. и соавт., 2021; Львов А.Н., 2022; Chen Y., 2014; Clayton R.W., Langan EA, et al., 2020; Slominski A., 2020; Tan J. et al., 2022.). Уровень испытываемого стресса может отрицательно влиять на экспрессию нейропептидов, модулируя нейрогенный ответ, тем самым участвуя в

трансформации субклинического воспаления в клиническое воспаление (Носачева О. А. и соавт., 2012; Misery L. et al., 2015). Сальная железа является нейроэндокринным органом, который активизируется в периоды стресса под действием нейропептидов, таких как меланокортины (α -меланоцитостимулирующий гормон, α -MSH) (Liu J. et al., 2007; Skobowiat C. et al., 2011; Böhm M. et al., 2014; Gimenez T.A. et al., 2020), вещество P (субстанция P, SP) и кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) (Zbytek B. et al., 2006; Asadi S. et al., 2012; Bagatin E. et al., 2019; Graefe S. et al., 2023). Они модулируют провоспалительный иммунный ответ, участвуют в регуляции дифференцировки клеток, липогенеза и метаболизма андрогенов в себоцитах человека. Поэтому дальнейшее изучение влияния стрессорных факторов и механизмов нейрогенного воспаления в развитии заболевания является актуальной задачей и определило направление для проведения настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Способность нейропептида вещества P индуцировать адипогенез, повышать иммунореактивность себоцитов к провоспалительным медиаторам сделала данный нейропептид объектом изучения в патогенезе акне (Toyoda M. et al., 2001, 2002; Lee W. J. et al., 2008; Ganceviciene R. et al., 2009; Cong T.X. et al., 2019). Выявлена положительная корреляция между уровнем дисморфофобий и сывороточным уровнем субстанции P у пациента с акне (Бочарова В.В., 2015; Jusuf N. et al., 2021). Выявлена также способность нейропептида α -меланоцитстимулирующего гормона влиять на дифференцировку себоцитов и выработку кожного сала (Zhang L. et al., 2011).

Однако в литературе имеются единичные исследования на малых выборках, посвященные изучению корреляции уровня некоторых нейропептидов и степени стресса у пациентов с акне. Увеличение стрессовой нагрузки на человека в современных условиях, рост частоты стойких и поздних форм акне, нарушение качества жизни пациентов, делают необходимым изучение роли нейроиммунных

взаимодействий в патогенезе акне, разработку новых подходов к диагностике и терапии акне.

Цели и задачи исследования

Целью исследования является научное обоснование и совершенствование патогенетического лечения с учетом динамики маркеров нейрогенного воспаления и стрессогенности у больных акне. Задачи исследования:

1. Дать клиническую характеристику и оценку уровня стресса, стрессоустойчивости и социальной дезадаптации в зависимости от степени тяжести дерматоза.
2. Изучить экспрессию нейропептидов субстанции Р и α -меланоцитостимулирующего гормона при развитии нейрогенного воспаления в зависимости от степени тяжести акне.
3. Проанализировать динамику и взаимосвязь между показателями экспрессии нейропептидов, адаптивного иммунитета, показателями стресса и степенью тяжести у больных акне
4. Оценить клиническую эффективность комбинированного метода лечения с учетом степени тяжести, показателей стрессогенности и динамики иммунологических показателей у больных акне.

Научная новизна исследования

Впервые установлена роль нейропептидов субстанции Р и α -меланоцитостимулирующего гормона в патогенезе акне, показано их участие в формировании нейрогенного воспаления.

Впервые в работе проведена комплексная оценка объективного уровня стресса по трем методикам, посредством опросников стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, личностной и ситуационной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханнина, индекса психологического и социального эффекта воздействия акне APSEA у пациентов акне.

Впервые изучена взаимосвязь нейроиммунных взаимоотношений между показателями стрессогенности с уровнем нейропептидов субстанции Р и α -меланоцитостимулирующего гормона и показана клинико-иммунологическая эффективность комбинированной терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана клиническая значимость выявленных нарушений при нейрогенном воспалении и взаимосвязь между уровнем стресса и степенью тяжести при стойких и поздних формах акне.

Разработан алгоритм скрининговой оценки личностных качеств пациента с акне в рамках первичного дерматологического приема.

Разработана программа индивидуального консультирования и алгоритм тактики ведения пациентов с выраженной психогенной провокацией.

Разработанная система диагностики стресса и оптимизация терапии различных клинических форм акне применяется в курсе лекций на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ РОСБИОТЕХ, г.Москва; и в ООО «Лекарь», г. Красногорск.

Методология и методы исследования

Теоретическая основа исследования строилась на обзорах современной отечественной и зарубежной литературы. Работа включала в себя клиническое обследование, анкетирование посредством опросников и лабораторную часть. Клиническое обследование проходило на базах Филиала №1 ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России, Многопрофильного центра «Лекарь» и консультативно-поликлинического отделения Института ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». Лабораторная экспериментальная часть производилась на базе Института ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Все этапы научной работы одобрены на заседании локального совета по этике ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». Полученные

результаты были собраны, проанализированы и обработаны с использованием современных методов статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с высоким уровнем личностной тревожности ($n=28$, ЛТ $54,75 \pm 9,58$ баллов) показывают низкую степень адаптации к стрессу ($280,03 \pm 100,55$ баллов) и более выраженное снижение качества жизни ($62,66 \pm 14,57$). У них регистрируется низкая приверженность терапии, обусловленная субъективным восприятием внешних факторов, как «угроз», подвергающихся сомнению. Показатель личностной тревожности можно рассматривать, как маркер приверженности к терапии и прогностический признак течения заболевания. Методика личностной и ситуационной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханнина имеет практическое значение при скрининговой оценке личностных качеств пациента с акне в рамках первичного дерматологического приема.

2. Статистически значимая положительная корреляционная зависимость уровня вещества Р от степени тяжести делает данный нейропептид диагностическим маркером нейрогенного воспаления при акне. Роль α - меланоцитостимулирующего гормона в патогенезе нейрогенного воспаления при акне остается неясной, так как зависимости уровня нейропептида от тяжести заболевания не выявлено, и это требует дальнейшего изучения.

3. Выявлено понижение цитотоксической активности адаптивного иммунитета у пациентов с акне, при высокой стрессовой нагрузке. Иммунодепрессия, вызванная стрессом, способствует снижению количества функциональных Т-клеток ($CD3+CD8+$ $25,26 \pm 7,03\%$, N 31-40; $434,75 \pm 219,67$ кл/мкл, N 500-1000; $CD16/CD56+$ $6,17 \pm 8\%$ N 10-19), готовых адекватно реагировать на воспалительные процессы.

4. Комбинированная терапия с использованием низких доз системного изотретиноина и нейромедиатора - аминокислоты глицина, доказала свою эффективность у 25 пациентов и приводила к улучшению клинической картины по

шкале IGA (с $3,72 \pm 0,45$ до $2,8 \pm 0,5$ баллов), коррекции иммунологических показателей в виде снижения CD3+ (с 1557,5 до 1165,8 кл/мкл, $p=0.0601$), CD19+ (с 280,3 до 222,2 кл/мкл, $p=0.034$), CD16+CD56+ (с 11,9 до 11,1%, $p=0,0208$), уменьшению воспаления и снижению уровня нейропептидов SP (с $5,09 \pm 3,08$ до $3,18 \pm 1,37$ нг/мл, $p=0,0127$), α -MSH (с $9604 \pm 498,22$ до $8527,27 \pm 860,33$ пкг/мл). На фоне клинического улучшения степень стрессовой нагрузки значительно снижалась, в виде ситуационной тревожности (с $49,9 \pm 8,7$ до $46,35 \pm 7,62$ баллов, $p=0,0148$) и изменения качества жизни (с $69,24 \pm 8,42$ до $66,08 \pm 11,51$ баллов), что свидетельствует о связи стресса и нейрогенного воспаления.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов подтверждена репрезентативным объёмом выборки с четкими критериями включения, актуальными техниками анкетирования, использованием лекарственных препаратов с регистрационными удостоверениями, современными методами лабораторной диагностики, выполненной на сертифицированном оборудовании, и обработанных общепризнанными подходами статистического анализа.

Основные результаты диссертационной работы были доложены и одобрены на XII Всероссийском Форуме Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», 17-18 октября 2022, Москва; на XXIII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, 19-22 сентября 2023, Москва; на Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов с международным участием «XVII Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 26-27 октября 2023г, Санкт-Петербург; на VII-ой межвузовской, междисциплинарной научно-практической конференция с международным участием «Интегративная и синтетическая дерматовенерология», 5 июня 2025, г. Смоленск. Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ, Москва 21.06.2023 г.

Личный вклад автора

Автором был осуществлен сбор, анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, подготовлены публикации, собран клинический и экспериментальный материал исследования, проведено обследование и лечение пациентов с акне, статистическая обработка полученных результатов. Сформулированы выводы, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований. Написание диссертации выполнено лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. – «Дерматовенерология» по пунктам 2, 3, 4 направлений исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ из них 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus); в том числе 3 публикации в рецензируемых научных изданиях и сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 130 страницах, состоит из введения; основной части, содержащей 15 рисунков, 18 таблиц; заключения; списка сокращений и условных обозначений; списка литературы, включающий 259 наименования, в том числе 210 – на иностранном языке и 6 приложений.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Эпидемиология

Акне — это хроническое воспалительное заболевание кожи со сложным патогенезом [22,79,112]. По оценкам глобальных исследований регистрируется у 9,38 % населения, занимая восьмое место в мире [44,250]. Это самое распространённое заболевание среди подростков, которое серьезно влияет на их физическое и психосоциальное благополучие, ухудшая качество жизни [31,112,251].

Анализируя эпидемиологические данные конца 20 века, пик заболеваемости, приходился на возраст 16–25 лет [61,84,107,258]. В настоящее время на долю подросткового и юношеского периода от 12 до 24 лет приходится 70-90% , зрелого с 25 до 34 лет 8-10% и 3-8% пациентов в возрасте от 35 до 45 лет [10,31,46,60,107,258]. При этом в постпубертатном возрасте чаще встречается у мальчиков, которым свойственны более тяжелые формы заболевания [17,107,231].

В последнее десятилетие определяется выраженный возрастной сдвиг дерматоза, растет частота стойких акне, рецидивирующих акне, у которых проявления дерматоза из юношеского периода переходят в зрелый возраст, а также поздних акне, встречающихся преимущественно у женщин после 25 лет [61,70,180,195,258].

1.2. Этиология и патогенез

Акне – это многофакторное заболевание, в основе которого лежит поражение сально-волосяных фолликулов кожи [2,45,112,172]. Основными патогенетическими механизмами являются: гиперсекреция сальных желез, бактериальная колонизация *Cutibacterim acnes* (*C.acnes*), фолликулярный гиперкератоз, воспаление перифолликулярной области и генетическая предрасположенность [2,17,43,112,114,258]. Несмотря на многочисленные исследования , касающиеся изучения патогенеза заболевания, точная последовательность событий и их возможные механизмы, приводящие к развитию

микрокомедона [43,249] и его трансформация в комедон, папулу, пустулу, абсцедирование до настоящего времени является предметом изучения. Учитывая последние данные, основным патофизиологическим фактором в манифестации патологического процесса является увеличение выработки и секреции кожного сала в сочетании с качественными изменениями его состава [180]. Механизмы, которые приводят к усилению этой секреции, представлены ниже.

1.2.1. Роль сальной железы в развитии воспалительной реакции

В физиологии сальных желез можно выделить три фазы: секреция, накопление и выведение кожного сала, которые занимают около 8 дней [258]. Основной функцией сальной железы является секреция кожного сала, а липиды, входящие в состав кожного сала, обеспечивают целостность кожного барьера, за счет увлажнения рогового слоя, естественной фотозащитной активности, особенно от ультрафиолетового излучения, доставляют липофильные антиоксиданты (в т.ч. витамин Е) на поверхность кожи [25]. Кроме этого, обладают про- и противовоспалительными свойствами, а некоторые из них, такие как олеиновая и пальмитиновая кислоты, оказывают антибактериальное действие [25,202].

Кожное сало по составу содержит триглицериды, свободные жирные кислоты, сквален, сложные эфиры воска, сложные эфиры холестерина и холестерин [2,12,47,174,258]. Триглицериды и жирные кислоты составляют преобладающую долю (57,5%), за которыми следуют сложные эфиры воска (26%) и сквален (12%) [174]. При этом последние являются уникальными компонентами кожного сала, которые образуются в процессе дифференцировки себоцитов [47]. В составе кожного сала, в отличие от эпидермальных липидов, преобладает сапиеновая кислота, которая является основной жирной кислотой кожного сала взрослого человека [47]. Среди жирных кислот основную роль в формировании фолликулярного гиперкератоза отводят линолевой кислоте. Она регулирует дифференцировку кератиноцитов и подавляет экспрессию фермента

трансглутаминазы, участвующего в синтезе компонентов цементирующего вещества - кератинов 1,10, белков филлагрина, профиллагрина, лорикрина [12,47]. По данным многочисленных исследований снижение линолевой кислоты в кожном сале связано с фолликулярным гиперкератозом, который является решающим фактором в образовании комедонов [12,25,174,180,199].

Патологическая гиперкератинизация фолликулярного эпителия, замедляющая отторжение корнеоцитов вследствие качественного и количественного изменения состава межклеточных липидов, приводит к формированию ретенционного гиперкератоза, закупорке фолликулярного протока и формированию микрокомедона [43,47]. В дополнение к гиперкератозу, в развитии акне принимает участие чрезмерная абберантная адгезия кератиноцитов, предположительно регулируемая гликопротеидом тенасцином [135]. Данный гликопротеид внеклеточного матрикса модулирует пролиферацию, миграцию, адгезию клеток и регулируется ростовыми факторами и цитокинами [135]. Кроме этого, Lovaszi M et al. выявили, что олеиновая и линолевая кислота также участвуют в воспалении, оказывают ингибирующее действие на макрофаги, активированные *S. acne*, подавляя секрецию интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) – α . Torocsik D. et al. предположили, что связующим звеном между метаболизмом липидов и воспалением в себоцитах является лептин, который секретируется адипоцитами [144].

Помимо липидов, которые играют определенную роль в развитии комедонов, особое внимание уделяется продуктам их перекисного окисления. Изменения состава кожного сала, вызванные липопероксидацией и аномальным распределением жирных кислот, влияют на пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов. Продукты перекисного окисления липидов также способны индуцировать выработку провоспалительных цитокинов и соответствующих сигнальных путей.

Picardo M. и соавторы отметили такие характерные изменения в составе кожного сала у пациентов с акне, как снижение уровня линолевой кислоты,

повышение уровня сквалена и продуктов его перекисного окисления, а также увеличение соотношения насыщенных/мононенасыщенных жирных кислот. Установлена взаимосвязь между микробиотой фолликулярного протока и изменением состава кожного сала при акне. Anne O. Oyewole et al. отводят кожному салу важную роль в регуляции воспалительной реакции кожи, т.к. некоторые липиды, в частности сквален, напрямую влияют на активность Т-клеток иммунной системы [176].

1.2.2. Изменения микробиома кожи при акне

Кожа человека колонизирована сообществом резидентных микробных обитателей. Эти симбиотические взаимоотношения микробиоты кожи образуют сложный барьер, защищающий кожу от внешних воздействий [27,210]. Нарушение этого равновесия может быть результатом дисбиоза микробиоты или дисбаланса иммунологических реакций в коже [210].

Основными резидентами родами бактерий кожи при акне являются *Corynebacteria* (22,8%), *Staphylococcus*, *Streptococcus* (16,8%) и *Propionibacteria* (23,0%) [3,91]. Решающую роль в регуляции гомеостаза кожи отводят *S.acnes*, и *Staphylococcus epidermidis*. *S.acnes* представляет собой грамположительную анаэробную бактерию, колонизирующую сальные железы [38,82,91]. Она способна создавать биопленку из внеклеточных полисахаридов, которая регулирует рост бактерий, обеспечивает лучшую фиксацию к стенкам фолликулов, придает устойчивость к антимикробным пептидам и клеткам иммунной защиты [6,91].

Сродство *S. acnes* к участкам сальных желез объясняется множеством генов, кодирующих липазы, которые были обнаружены в ее геноме при секвенировании [118]. Липазы используются для получения питательных веществ из богатого липидами кожного сала [82]. Кроме того, бактерия гидролизует триглицериды кожного сала, высвобождая свободные жирные кислоты на поверхность кожи, обеспечивая повышенную кислотность pH (~5) [27,91,118]. В сбалансированном микробиоме *Staphylococcus epidermidis* ограничивает чрезмерную колонизацию и

воспалительную реакцию кожи, обусловленную различными штаммами *C. acnes*, и подавляет индуцированную бактерией продукцию IL-6 и TNF- α кератиноцитами [52,213,214], в то время как *C. acnes* ограничивает распространение *S. aureus*, поддерживая кислый pH волосяного фолликула путем гидролиза триглицеридов и секреции пропионовой кислоты [108,118].

Колонизация волосяного фолликула *C. acnes* рассматривается как один из центральных звеньев патогенеза акне, принимая участие в воспалительной реакции кожи [91]. Ранее считалось, что колонизация *C. acnes* является триггером иммунного ответа в себоцитах, кератиноцитах и моноцитах и позиционируется как «возбудитель» акне [3,91]. Однако недавние исследования показывают, что дерматоз в большей степени обусловлено хроническим воспалением, возникающим на фоне дисбиоза микроорганизмов кожи вместе с активацией врожденного иммунитета [75]. Масюкова С. А. и соавт. в своем исследовании установили, что преобладающим видом микроорганизмов, населяющим кожу, является *St. aureus*, но величина обсемененности в контрольной группе здоровых людей и у пациентов с акне была одинакова. O'Neill A. M. et al. отметили, что недавние достижения в метагеномном секвенировании микробиома пациентов с акне выявили разнообразную популяционную структуру, отличную от здоровых людей, что позволило определить новые детерминанты вирулентности *C. acnes* [172].

В своем исследовании Dreno B. et al доказали, что акне не является результатом большой колонизации штаммов *C. acnes*, т.к. у обследуемых пациентов и здоровых людей уровень бактериальной обсемененности был одинаков. Однако они описали возникновение заболевания с определенным фенотипом *C. acnes* - IA1, и выявили различия в вирулентности и воспалительном потенциале различных штаммов бактерии. *C. acnes* с высокой вирулентностью и устойчивостью к антибиотикам являются доминирующими типами на коже пациентов с акне [50]. Секретируемые ею вирулентные факторы, вызывают повреждение тканей. Когда внеклеточный матрикс разрушается, иммунные клетки,

такие как дендритные клетки, лейкоциты, нейтрофилы и моноциты, проникают в стенку фолликула и воспаление постепенно распространяется в окружающие ткани [112]. Кроме того, *S. acnes* естественным образом синтезирует большое количество внутриклеточных порфиринов, которые способствуют перифолликулярному воспалению [102]. Эти молекулы способны генерировать активные формы кислорода (синглетный кислород, перекись водорода, супероксидный анион) под воздействие ультрафиолетового излучения, которые усиливают процессы окисления [91]. Накопление перекиси сквалена, провоспалительных липидов оказывает цитотоксическое действие, а экспрессия медиаторов воспаления интерлейкина (ИЛ-8) и простагландина E2 запускает иммунные реакции [217]. Зафиксировано, что у пациентов с акне штаммы *S. acnes* фило типа IA1 продуцируют более высокие уровни порфиринов, чем штаммы, ассоциированные со здоровой кожей [91].

В литературе существуют подробные работы обзорного характера по изучению механизма активации иммунной системы *S. acnes*. Выявлено, что бактерия активирует врожденный иммунитет посредством экспрессии рецепторов, активируемых протеиназой (PAR), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и Toll-подобные рецепторы (TLR), а также продукции интерферона (ИФ- γ), интерлейкинов (ИЛ-8, ИЛ-12), ФНО и матриксных металлопротеиназ (MMPs) кератиноцитами, что приводит к развитию ретенционного гиперкератоза сально-волосяного юнита [100].

Marta Guarna M. и соавторы выделяют в клеточной стенке бактерии *S. acnes* фактор GroEL (белок теплового шока HSP60), который стимулирует производство провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-2 в кератиноцитах человека. В свою очередь, эти выпущенные цитокины запускают каскад реакций, которые приводят к воспалительному процессу в коже [153].

Song T. X. и соавторы выделяют гиперпролиферацию кератиноцитов, выработку медиаторов воспаления и аберрантное шелушение основными патологическими процессами пораженных кератиноцитов в области протока

сально-волосяного фолликула при акне [112]. Однако IGF-1 и вирулентным формам *S. acne* отводят наиболее важное значение, в развитии воспалительной реакции дерматоза [134].

1.2.3. Генетическая регуляция и наследственная предрасположенность

В современной литературе появляется большое количество работ, подтверждающих ведущую роль наследственной предрасположенности в патогенезе акне [247]. Недавние исследования общегеномных ассоциаций показали, что существуют гены (AR, CYP, HsD3B, PPARG, IGF-1, EGFR) и локусы, связанные с проявлением и тяжестью акне, которые влияют на активность сальных желез, иммунные и воспалительные реакции [114].

Сально-волосяные фолликулы образуются в результате сложного взаимодействия сигналов между стволовыми клетками кератиноцитов, их потомками и мезенхимальными клетками, которые дифференцируются по линиям волосяного фолликула, сальной железы и межфолликулярного эпидермиса [175]. При нормальном гомеостазе кожи каждая популяция стволовых клеток регулируется строго контролируемым балансом сигналов, стимулирующих и тормозящих их рост [16,142]. Помимо регуляции развития фолликула, сигнальные пути (Wnt, Muc, Edar, BMP, Shh, Notch) участвуют в контроле образования сальных желез и дифференцировке клеток-предшественников в себоциты, продуцирующие липиды [12,112,232]. Cong T. X. et al. в своей работе описали четыре основных сигнальных пути, участвующие в патогенезе акне. Дифференцировку стволовой клетки в себоцит контролируют сигнальные пути Muc, Wnt [130], активность липогенеза регулирует путь PI3K/Akt и MAPK, а иммунный ответ – NF-kB путь [112]. Активизация каждого процесса начинается после воздействия на клетку-себоцит триггерных факторов: андрогенов, инсулина, инсулиноподобного фактора роста – 1 (IGF-1) и *Cutibacterium acnes*.

Андрогены способны стимулировать синтез липидов, а также пролиферацию и дифференцировку себоцитов [112,208,259]. В эпидермисе взаимодействие андрогенов с клеткой происходит через андрогеновые рецепторы (AR), при этом наиболее высокая активность данных рецепторов регистрируется в сальных железах. После соединения андрогенов с андрогеновыми рецепторами (AR) себоцита происходит увеличение фосфорилирования mTOR и образование каталитического ядра mTORC1, которое способствует липогенезу путем активации белка, связывающего регуляторный элемент стерола 1 (SREBP-1) [9,156,209]. Melnik Vodo С. определил SREBP-1, как важнейший фактор транскрипции сального липогенеза, который регулирует стеароил-КоА - и $\Delta 6$ -десатуразу, увеличивая долю мононенасыщенных жирных кислот в триглицеридах кожного сала, что приводит к развитию гипер и диссеборее, повышению уровня свободного пальмитата и олеата [159].

Agamia N. F. et al сообщали, что при акне наблюдается более высокая цитоплазматическая и ядерная экспрессия mTOR в воспаленных сальных железах по сравнению с неповрежденной кожей [156,209].

Роль mTOR в патогенезе акне также активно изучается в контексте влияния алиментарных факторов, а именно западной диеты, обладающей высокой гликемической нагрузкой. Общеизвестно, что mTOR является регулятором клеточного роста, пролиферации, синтеза липидов, оказывающим свое действие через два различных сигнальных комплекса: mTORC1 и mTORC2 [51]. Monfrecola G. et al в своем исследовании отметили, что повышенные уровни лейцина и других аминокислот, инсулина, IGF-1 и глюкозы, полученные в результате потребления мяса, молока и молочных продуктов приводят к активации mTORC1 с помощью специфических механизмов [97,156].

Помимо mTOR пути, активация AR снижает β -катенин-зависимую транскрипцию, блокирует индуцированный β -катенином рост волосяного фолликула и предотвращает β -катенин-опосредованную конверсию сальной железы в волосяной фолликул, т.е. AR отрицательно регулирует активность

эндогенного Wnt/ β -катенина [233]. В результате повышается экспрессия генов-мишеней Wnt/ β -катенина, таких как c-MYC, который индуцирует дифференцировку себоцитов. Дифференцирующиеся клетки сальных желез демонстрируют высокий уровень ядерного AR и рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) [56,73]. PPAR представляют собой рецепторы ядерных гормонов, которые регулируют экспрессию генов, пролиферацию кератиноцитов и меланоцитов, формирование эпидермального барьера, регенерацию тканей и выработку кожного сала [179].

Несмотря на то, что акне считается дерматозом, вызванным андрогенной стимуляцией, его течение больше связано с экспрессией и повышением уровня IGF-1 в плазме [63]. Инсулин и IGF-1 стимулируют каскад сигнального пути PI3K/Akt, который подавляет активность метаболического транскрипционного фактора forkhead box protein O1 (FOXO1). FoxO1 ингибирует липогенез не только путем антагонизации экспрессии SREBP-1 [193], но и сдерживает лиганд-опосредованную трансактивацию AR [110]. Кроме того, Foxo1 также индуцирует активацию пути аденозин-5'-монофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) [111], которая подавляет mTORC1, ключевой регулятор анаболизма и липогенеза. Следовательно способность инсулина и IGF-1 ослаблять активность FoxO1, приводит к увеличению синтеза липидов в сальных железах. Кроме того, Im M. и соавторами в проведенном исследовании описали, что IGF-1 достаточно для индуцирования экспрессии провоспалительных цитокинов в первичных себоцитах человека [134]. После стимуляции IGF-1 в культивируемых себоцитах отмечается повышенное количество NF- κ B, IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α [154,201].

Bagatin E. et al. выявили взаимосвязь между гиперинсулинемией и периферической резистентностью к инсулину у женщин с поздними акне. Гиперинсулинемия повышает концентрацию IGF-1 в плазме, что приводит к нарушению пролиферации и апоптоза кератиноцитов.

1.2.4. Гормональная регуляция сальных желез

Согласно результатам современных исследований, андрогенам отводится лишь «разрешающая» роль инициирования воспалительной реакции в патогенезе акне [47,106,204,205,257]. Кожа экспрессирует фермент цитохром P450_{ssc} (CYP11A1), который иницирует синтез стероидов путем преобразования холестерина в прегненолон аналогичным образом, как и в других стероидогенных тканях [78,129,170,171,206].

Сальные железы очень чувствительны к циркулирующим андрогенам и обладают специфическими ферментами, преобразующими гормоны. Активность сальных желез и их размер заметно отличается в зависимости от возраста и уровня циркулирующих гормонов [106]. Тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат (DHEA-S) и дигидротестостерон (DHT) стимулируют рост сальных желез и выработку кожного сала [150]. Эстрогены оказывают противоположный эффект, подавляя секрецию андрогенов [2,61]. Свободный тестостерон (не связанный с секс-гормон связывающим глобулином) является наиболее значимым гормоном, участвующим в регуляции работы сальных желез [25]. Высокий уровень тестостерона связан с повышенной активностью сальных желез у людей [182] и, следовательно, с заболеваниями, характеризующимися гиперсебореей.

Однако, гиперандрогения встречается далеко не у всех больных акне, что указывает на преобладание процессов периферических тканей в клиническом проявлении заболевания [173]. Kurokawa I. et al. в своем обзоре выявили, что большинство пациентов с акне имеют нормальный уровень циркулирующих андрогенов, и тяжесть заболевания не коррелирует с уровнем андрогенов в сыворотке крови.

Кожа локально синтезирует значительное количество половых гормонов с аутокринным или паракринным действием. Локальный уровень каждого полового стероида зависит от экспрессии андроген- и эстроген- синтезирующих ферментов в каждом типе клеток, особенно клетками сальных и потовых желез [204,205,207].

В активации и деактивации андрогенов в коже участвует пять таких основных ферментов, наиболее важными из которых являются 5-альфа-редуктаза, 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа и 17-гидроксистероиддегидрогеназа [66,204]. Фермент 5 α -редуктаза необратимо преобразует тестостерон в самый активный андроген – ДНТ [106]. Экспрессия этого фермента преобладает в сальных и потовых железах, с меньшей активностью в клетках эпидермиса и волосяных фолликулах [93].

Андрогены влияют на рост и дифференцировку сальных желез, рост волос, гомеостаз эпидермального барьера и на процессы регенерации. Kumtorrut C. et al в своем исследовании определили, что андрогены также усиливают выработку факторов роста из фибробластов кожи, а последние изменяют дифференцировку кератиноцитов при поражении акне [67].

Их эффекты опосредованы связыванием с ядерным рецептором андрогена (AR) [106,207]. AR расположены в базальных слоях сальных желез и клетках корневого влагалища волосяного фолликула [25]. Тестостерон и ДНТ действуют через один ядерный рецептор, рецептор андрогена (AR), причем ДНТ является более активным лигандом [93]. AR является внутриклеточным фактором транскрипции, который активируется лигандом стероидного суперсемейства ядерных рецепторов [255]. AR присутствует в эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах, себоцитах, клетках потовых желез, клетках сосочкового слоя дермы, фибробластах кожи. Он стабилизируется связыванием лиганда и регулируется в фибробластах и себоцитах кожи [133].

Изменения уровней изоферментов и/или рецепторов андрогенов могут иметь важные последствия в развитии гиперандрогении и связанных с ней кожных заболеваний, в том числе акне.

Таким образом, основными механизмами в гормональной регуляции при акне считаются: повышенная чувствительность сальных желез андрогенам, а именно увеличение количества и чувствительности рецепторов, расположенных в себоцитах и кератиноцитах, к циркулирующим андрогенным гормонам; и

повышенная периферическая гормональная конверсия прегормонов в более активные формы, за счет гиперактивности ферментов, связанных с метаболизмом андрогенов (5-альфа-редуктаза, 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа и 17-гидроксистероиддегидрогеназа) [61].

1.2.5. Иммуновоспалительные механизмы в патогенезе заболевания

Воспаление - это реакция организма направленная на ограничение действия повреждающих факторов, включающая сложную биологическую реакцию соматосенсорной, иммунной, вегетативной и сосудистой систем организма [155].

Барьерная и защитная функции осуществляются также активацией врожденного и адаптивного иммунитета кожи. Система врожденного распознавания патогенов в эпидермисе реагирует на микробиоту с помощью антигенспецифических клеток адаптивного иммунного ответа, транслируя сигналы рецепторов опознавания паттерна (pattern recognition receptors - PRR) [49], таких как Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-подобные рецепторы и NOD-подобные рецепторы (NLRs) [118,121,243]. Эти рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs), включая флагеллин и нуклеиновые кислоты, а также липополисахарид грамотрицательных бактерий, пептидогликаны и липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий [118]. Взаимодействие PAMPs с PRR-рецепторами кератиноцитов немедленно инициирует врожденный иммунный ответ, приводящий к секреции антимикробных пептидов (AMPs), провоспалительных цитокинов и хемокинов, активации приобретенного иммунного ответа [49,87,118,183].

Изменения в работе данных механизмов приводят к развитию ряда патологических состояний, в том числе к чрезмерной провоспалительной сигнализации, развитию хронического воспалительного процесса и усилению иммунного ответа [49].

В патогенезе акне активно ведется поиск дефектов воспалительных иммунологических механизмов [34,42,44].

Румянцев А.Г. и соавторы описали акне, как первичный воспалительный дерматоз с формированием воспаления на ранних стадиях заболевания, ключевую роль в котором играет избыточный синтез провоспалительных цитокинов, нейропептидаз, пептидаз, активация TLR и PPAR.

Самцов А.В. также в своих трудах делает акцент на субклиническое воспаление, в развитии которого принимают участие такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-6 и TNF- α [43].

По мнению ряда авторов субклиническое воспаление является манифестирующей точкой в формировании микрокомедонов [43,47,249].

Изучение роли антимикробных пептидов в поддержании воспалительной реакции при акне показало их высокую значимость. Масюкова С.А. и соавторы выявили тенденцию к снижению совокупной активности антимикробных пептидов при акне [3].

Сорокина Е.В. и соавторы изучили показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с инверсными акне, и выявили снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение концентрации дефенсинов HNP1-3, что свидетельствует о дефиците гуморальных компонентов врожденного иммунитета [18].

Guy R. и соавторы описали, что ИЛ-1 участвует не только в иммунном ответе, но и в формировании гиперкератоза инфундибулярными кератиноцитами [43,119]. Группой ученых, во главе с Eller M.S. было выдвинуто предположение, что происходящие патологические процессы в коже при акне влияют на передачу сигнала через рецептор ИЛ-1 или стимулируют высвобождение других факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов [53].

Katsuta Y. и др. обнаружили, что повышенная продукция ИЛ-1 α может быть связана с аномальной фолликулярной кератинизацией, индуцированной олеиновой кислотой [113].

Graham G.M. и соавторы экспериментальным способом выявили, что *S. acnes* стимулирует кератиноциты продуцировать значительно более высокие количества цитокинов [187]. Jugeau S. и соавторы описали способность *S. acnes* активировать Toll-подобные рецепторы TLR-2 и TLR-4 на кератиноцитах, что приводит к активации сигнальных каскадов, включая сигнальный путь NF-κB и путь MAPK и синтезу цитокинов IL-1, IL-8, IL-6, гранулоцитарно–макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), TNF-α, матриксных металлопротеиназ (MMPs) и β-дефензина-2 [98,131]. В дополнение к TLR-2 и TLR-4, рецептор CD36, экспрессирующийся на кератиноцитах, также участвует в распознавании *S. acnes* [94].

Избыточная экспрессия медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1, интегрин, E-селектин, повышение CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов и макрофагов, экспрессия провоспалительных пептидаз и нейропептидаз, в том числе вещества P, CRH, рецептора меланкортина-1, активация Toll-подобных рецепторов, и изменение в биосинтезе липидов [40] являются этапами развития воспалительной реакции на ранних стадиях акне, и свидетельствуют о мультифакториальности заболевания.

1.2.6. Влияние стресса на активность сальных желез

Стресс — это фактор, угрожающий физическому, психическому, социальному равновесию и гомеостазу организма [183]. Clayton R.W. называет стрессом совокупность внешних факторов, вызывающих активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Различные экзогенные стимулы регулярно нарушают гомеостаз организма, который восстанавливается при помощи адаптивных механизмов [183]. Человек реагирует на физическое и психическое напряжение, которое потенциально угрожает его здоровью, активируя взаимосвязанные нейроэндокринные цепи [2,152]. Поддержание гомеостаза в условиях длительного присутствия неблагоприятных стимулов (стрессовых)

требует активации сложного спектра реакций эндокринной, нервной и иммунной систем [83,212].

В литературе накапливаются данные о роли стресса в развитии множества заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [101,215], мигрени [185], рассеянного склероза [218] и нейродегенеративных процессов [122].

Каждое стрессовое столкновение воспринимается центральной нервной системой (ЦНС) и преобразуется в биологические реакции путем стимуляции определенных органов. Основными эффекторами стресса являются паравентрикулярное ядро гипоталамуса, передняя доля гипофиза и надпочечники [83,152,212]. Эта совокупность структур обычно называется гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) осью. Leistner С. и Menke А. описали ГГН ось, как основной компонент нейроэндокринной сети, отвечающей на воздействие внутренних и внешних раздражителей, поддерживающий психическое и физическое здоровье организма.

Нейроны гипоталамуса выделяют кортикотропин-релизинг-гормон (CRH/КРГ), основной регулятор ГГН оси [71,160,177,181,212]. CRH в передней доле гипофиза связывается посредством специфических рецепторов CRH 1 типа (CRH-R1) с прогормоном проопиомеланокортином (ПОМС/ ПОМК) и стимулирует секрецию нейропептидов, включая альфа-меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), адренотропный гормон (АКТГ) и β -эндорфин. АКТГ через системный кровоток попадает в структуру коры надпочечников, стимулируя секрецию глюкокортикостероидов (ГКС), в частности кортизола и кортикостерона. Повышенное содержание ГКС приводит к угнетению фагоцитарной активности, и как следствие, снижению иммунной защиты [1,28,31,44].

Психологический стресс является фактором, способствующим возникновению тревоги [145]. Он провоцирует и усугубляет течение многих кожных заболеваний [32,72,89,252]. Согласно литературным данным, у пациентов с тревожностью и расстройствами настроения обнаруживается увеличение уровня провоспалительных цитокинов и циркулирующих моноцитов в крови [145].

Являясь первым барьером, защищающим организм от окружающей среды, кожа и ее придатки очень чувствительны к воздействию стресса и оснащены собственным механизмом его регуляции [26,32,83,105]. Последние научные работы подтверждают, что кожа представляет собой периферическую часть ГГН оси, эквивалентную центральной [130,88,181,216,255].

В ответ на физические или психологические раздражители кожа продуцирует нейропептиды, в том числе вещество P, пептид, связанный с геном кальцитонина, α -меланоцитстимулирующий гормон, CRH, АКТГ [86,105,240,256].

Имеются убедительные доказательства того, что стресс является фактором, усугубляющим течение акне [84,256], так как сальная железа включается в процесс воспаления на фоне нейрогенной активации ГГН оси с последующей секрецией провоспалительных нейропептидов [57] и изменением работы сальных желез [84,86,132,140,150,221,227,219256].

Психологический стресс у пациентов с акне рассматривается в контексте двух прикладных точек. С одной стороны, - стресс способствует развитию нейрогенного воспаления, механизм которого описан ниже, с другой, - психоэмоциональные переживания по поводу своей внешности снижают качество жизни и самооценку пациентов, замыкая патологический круг [15,28,31,86,221,227]. С учетом того, что пик заболеваемости приходит на самую уязвимую возрастную группу – подростков, наиболее зависящих от мнения окружающих [11,228], изучение процессов нейрогенного воспаления в патогенезе акне.

Масштабное исследование 2009 года, проведенное Purvis D. и соавторами на основании опроса 9567 подростков в возрасте 12-18 лет, выявило, что у молодых людей, страдающих акне, повышен риск депрессии, тревоги и попыток самоубийства. В похожей работе Halvorsen J.A. и соавторов в 2011 году, также на основании опросника, изучалась связь психического здоровья с тяжестью акне. По результатам исследования, каждый четвертый подросток с выраженными высыпаниями на коже сообщил о суицидальных мыслях [227].

В исследовании, проведенном Green J. и соавторами, среди 215 учащихся, в 67% случаях студенты определили стресс, как причину появления высыпаний [117]. Более того, некоторые научные исследования показали, что психологический стресс может изменить иммунную и барьерную функции кожи [190].

Исследование Yosipovitch G. et al (2007) влияния стресса на выработку кожного сала у студентов во время сдачи экзаменов показало следующие результаты: несмотря на то, что стресс провоцировал обострение акне у испытуемых, ожидаемой корреляции между стрессом и повышенной секрецией сальных желез выявлено не было. Полученные данные многочисленных работ свидетельствуют о том, что на фоне нервного напряжения обострение заболевания может быть не только в результате увеличения секреции кожного сала, а в том числе из-за изменений в секреции нейропептидов и липидном составе кожного сала [19,132,150,221].

В работе Tan J. и соавторов (2022) под названием «Письмо к своей болезни», в основе которого была техника персонификации, пациенты олицетворяли акне, как нежелательного компаньона, который причиняет эмоциональную боль и вызывает чувство ненависти к отражению в зеркале [188].

С целью оценки психоэмоционального состояния пациентов с акне дерматологи используют общие и специальные опросники, такие как индекс оценки психологического и социального эффекта воздействия акне (APSEA: Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne) [37], методику определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, методику Спилбергера-Ханина на выявление личностной и ситуативной тревожности [30], Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) [28,44,140,219].

Опросник стрессоустойчивости и социальной адаптации, разработанный в 1967 году докторами T. Holmes и R. Rahe, представляет собой психометрическую шкалу самооценки актуального уровня стресса в течение последнего года жизни

[126]. Изучая связь заболеваний со стрессом, ученые выяснили, что некоторые жизненные ситуации предшествуют манифестации патологических процессов, так как требуют психических и физических усилий в процессе адаптации [169].

Опросник личностной и ситуационной тревожности (STAI), разработан Ч.Д. Спилбергером в 1966-1973 годах. Методика дает представление о самооценке уровня собственной тревожности. Тревожность делится на два типа: реактивная (ситуационная) тревожность связана с моментом сейчас, с конкретной внешней ситуацией, возникает в ответ на стрессовую ситуацию и проявляется через субъективный дискомфорт, напряжение, беспокойство и активацию вегетативной нервной системы. Личностная тревожность, в свою очередь, является устойчивой характеристикой, присущей конкретной личности, которая предопределяет склонность человека воспринимать жизненные ситуации, как угрозу, и реагировать на них состоянием тревоги. Опросник является наиболее частой используемой мерой тревожности [146,], переведен на 48 языков [138], чувствителен при определении эффективности терапии [124].

Ю.Л. Ханин адаптировал, модернизировал и сделал русскоязычный вариант опросника «Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина» в 1976-1978 годах.

1.3. Нейрогенное воспаление при акне

За последнее десятилетие большое внимание отводится изучению механизмов взаимодействия системы мозг - эндокринная - нервная система - кожа в норме и патологии. Многочисленные нервные волокна, включая вегетативные и сенсорные нервы, плотно распределены по слоям кожи [85].

Интерес научного медицинского сообщества к воспалению, реализуемому нервной системой, в последние годы заметно вырос. Нейрогенное участие в воспалительном процессе, высвобождение нейропептидов (нейромедиаторов) и прямое рецепторное взаимодействие с иммунной системой активно изучается

иммунологами и врачами смежных специальностей для более глубокого понимания патогенетических механизмов. Нейрогенное воспаление (НВ) все чаще встречается в современной литературе, при описании таких заболеваний, как ревматоидный артрит, бронхиальная астма, мигрень, аутизм, панкреатит, псориаз, аллергическая крапивница, атопический дерматит, алопеция [26,32,33,155,164,184].

Нейрогенное воспаление рассматривается как механизм, с помощью которого сенсорные нервы провоцируют воспаление [83,85]. По мнению ряда авторов иммунное и нейрогенное воспаление тесно связаны друг с другом за счет двунаправленной нейроиммунной взаимосвязи [198,241]. Межсистемный перекрестный обмен реализуется с помощью общего «биохимического языка» определенных лигандов, таких как цитокины, нейромедиаторы и их рецепторы [241]. В то время как иммунная система защищает хозяина, борясь с инфекционными агентами и восстанавливая целостность тканей, соматосенсорная нервная система помогает избежать вредных раздражителей, устраняя опасность [85].

Ссылаясь на первоначальную концепцию нейрогенного воспаления, озвученную Stricker в 1876 году и Bayliss W.M. в 1901 году, Velho R.V. и соавторы описывают этот процесс, как реакцию периферических нейронов, реализуемую в ответ на повреждение тканей, приводящую к воспалительной реакции [74,163,220].

Graefe S. и Mohiuddin S.S. напротив, считают, что нейрогенное воспаление, это процесс, с помощью которого нервная система направляет иммунную систему к месту повреждения ткани. Высвобождение нейропептидов приводит к дегрануляции тучных клеток, вазодилатации за счет расслабления гладкой мускулатуры сосудов и хемотаксису клеток иммунной системы [109,116].

В работах Кучера А. Н. и соавт. термин нейрогенное воспаление, описывается как каскад патогенетически значимых реакций, являющихся следствием местного высвобождения воспалительных медиаторов из нервных клеток в ответ на неинфекционные стимулы.

Matsuda M. et al. рассматривают нейрогенное воспаление, как локализованное воспаление в периферической и центральной нервной системе, включающее повышенную проницаемость сосудов, лейкоцитарную инфильтрацию, активацию глиальных клеток и повышенную выработку медиаторов воспаления.

Bocheva G. и соавторы описывают нейрокожную связь, как структуру из афферентных и эфферентных нервов, которые высвобождают медиаторы, действующие через соответствующие рецепторы, экспрессируемые на клетках кожи [78,165,211]. При этом Choi J.E. и Di Nardo A. отмечают, что почти все клетки кожи экспрессируют функциональные рецепторы для нейропептидов, через которые они получают сигналы от нервной системы [165].

Механизм нейрогенного воспаления изучен на примере боли. Так многие исследователи описали, что НВ возникает в результате активации ноцицепторов и может быть экспериментально вызвано путем внутрикожного введения капсаицина [76,155]. Активированные данным путем ноцицепторы, в частности С-волокна, высвобождают множество нейропептидов, таких как вещество Р, кортикотропин-релизинг-гормон и простаноиды [155]. Serhan N. et al. после проведенного клинического исследования выявили, что у пациентов с атопическим дерматитом и выраженным зудом повышенное количество нейропептидов (в том числе вещества Р) коррелирует с тяжестью заболевания [128].

Реализация нейрогенного воспаления осуществляется посредством секреции нейропептидов, которые Scholzen T. et al. охарактеризовали, как гетерогенную группу биологически активных пептидов, которые присутствуют в нейронах центральной и периферической нервной системы [141,167,168,211].

Основываясь на данные литературных источников, нейрогенное воспаление кожи реализуется афферентными сенсорными нейронами посредством высвобождения нейропептидов. При раздражении происходит активация нейро-иммунно-кожной системы, которая отвечает за запуск и поддержание воспалительных состояний как в здоровой коже, так и при патологических ее

состояниях, таких как псориаз, атопический дерматит, крапивница, чесука [26,32,33,191,254].

Примечательно, что кожа вырабатывает все пептидные гормоны, включенные в ГГН ось, которая является основной системой стрессовой реакции [95,96,237].

Paus R. в своей работе выявил способность волосяных фолликулов кожи головы человека, производить и высвобождать нейропептиды в периферических тканях в большом количестве. Также после проведенного исследования он описал, что клетки фолликулов используют нейrogормоны для ауторегуляции собственного роста, циклической трансформации, пигментации, энергетического метаболизма митохондрий и иммунного ответа [178].

Сальная железа является также и нейроэндокринным органом, помимо выработки кожного сала и андрогенной и эстрогеной стимуляции, может активизироваться в периоды стресса нейропептидами и гормонами, такими как меланокортины (α -меланоцитостимулирующий гормон α -MSH) [130,90,162,235], вещество P (субстанция P, SP) и кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) [61,189,236,253], которые экспрессируют соответствующие рецепторы [19,78].

Zouboulis C. C. в своей работе описывает, что реакции кожи на стресс приводит к высвобождению CRH из периферических дермальных нервов и себоцитов с последующей дозозависимой регуляцией неполярных липидов сальных желез [259].

CRH участвует в клиническом развитии акне, индуцируя стероидогенез, взаимодействуя с тестостероном и гормоном роста. В дополнение к ГГН оси, сальные железы у пациентов с акне в избытке экспрессируют полную систему CRH, независимую от центральной ГГН оси, которая влияет на местные иммунные и воспалительные процессы, приводящие к воспалению, спровоцированному стрессом [112,136,189,236,253].

В литературе накапливается все больше данных о роли нейропептидов в поддержании воспаления при акне [19,39]. Toyoda M. и Morohashi M. при помощи

метода электронной микроскопии доказали, что нейропептид вещество P, усиливает пролиферацию и дифференцировку сальных желез [246]. Zouboulis C.C. et al. в своем исследовании основную роль отводят CRH, секретлируемому себоцитами и веществу P, экспрессируемому нервными окончаниями вблизи клинически здоровых сальных желез [259].

Самцов А.В. описал, что активация гипоталамо-гипофизарной оси на фоне стресса способствует переходу субклинического воспаления в клиническое и активации субстанции P при акне [43].

О роли нейроэндокринной системы в функционировании сальных желез также свидетельствует тот факт, что избыточные уровни циркулирующих гормонов роста, тироксина и пролактина приводят к гиперсекреции сала (себореи), а дефицит этих гормонов и недостаточность работы надпочечников приводят к снижению секреции СЖ и сухости кожи [58,162,235]. Ebling F.J. и соавторы описали, что адренкортикотропный гормон и α -меланоцитстимулирующий гормон, могут стимулировать выработку кожного сала независимо от яичек или надпочечников, что подчеркивает важность нейроэндокринного контроля в биологии сальных желез [242].

Еще одним доказательством участия нейропептидов в регуляции работы сальных желез является опосредованное ботулиническим токсином снижение секреции кожного сала на фоне ингибирования высвобождения ацетилхолина из терминальных окончаний холинергических нервных волокон [162,203].

К числу наиболее изученных нейромедиаторов кожи и сальной железы, в частности, относятся кортикотропин-релизинг-гормон, вещество P, пептид, связанный с геном кальцитонина, нейропептид Y, α -меланоцитстимулирующий гормон, вазоактивный кишечный пептид [20,64,89,162,165,196,197,234]. Данные вещества модулируют иммунный ответ, за счет регуляции воспалительных цитокинов, пролиферацию, дифференцировку клеток, липогенез и метаболизм андрогенов в себоцитах человека [259].

1.3.1. Роль нейропептида вещества Р в развитии воспаления при акне

Вещество Р – нейропептид который входит в семейство тахикининов, состоящий из 11 аминокислот [116,139,192,230]. Тахикинины представляют собой группу нейропептидов, которые разделяют карбоксильную концевую последовательность Phe-X-Gly-Leu-Met-NH₂, где под X подразумевается ароматическая (Tyr или Phe) или гидрофобная (Val или Ile) аминокислота [99,161]. Общая последовательность необходима для взаимодействия и активации рецептора тахикинина, в то время как различные аминоконечные последовательности обеспечивают специфичность их рецепторного подтипа [241]. Идентифицированы пять пептидов тахикинина: вещество Р (SP), нейрокинин А, нейропептид К, нейропептид-γ и нейрокинин В [139,241].

Его цитоплазматический рецептор, нейрокинин 1-го типа (NK-1R), является трансмембранно связанным рецептором многих типов клеток в организме, включая эндотелий кровеносных сосудов и лимфатических узлов, лейкоцитов, фибробластов и нейронов [116,137,230,241]. Он содержит семь гидрофобных трансмембранных доменов, имеет три внеклеточных (EL1, EL2 и EL3), три внутриклеточных петли (C1, C2 и C3). и систему G-белка [161,241]. Вещество Р изменяет работы клеточных сигнальных путей, главным образом, через рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), действующие как через системы второго мессенджера инозитол трисфосфата/диацилглицерина (IP₃/DAG), так и через циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), в зависимости от типа клетки [116,139,229,241].

Эти процессы в конечном счете контролируют высвобождение цитокинов, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ИФ-γ, и регулируют активность ионных каналов [192,223,241,244]. Для иммунных клеток активация этого пути регулирует высвобождение воспалительных цитокинов [222,224,225,226]. В своей исследовательской работе Douglas S. D. и Leeman S. E. отметили, что

провоспалительное действие SP также осуществляется за счет активации сигнального пути NF- κ B.

Mashaghi A. и соавторы выявили, что нейропептид участвует во многих биологических процессах, включая иммунную стимуляцию, стимуляцию секреции, сокращение гладкой мускулатуры, ноцицепцию, опосредует взаимодействия между нейронами и иммунными клетками, регулирует скорость пролиферации иммунных клеток и продукцию цитокинов [33,166].

Группа ученых во главе с Sergeeva O. A. отводят SP важную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта, обработке памяти, ангиогенезе, расширении сосудов [183,230,241].

Ji T. и соавторы описали способность SP индуцировать миграцию и инвазию клеток рака поджелудочной железы [54].

Hollenhorst M. I. и соавторы наблюдали нейрогенное воспаление с высвобождением вещества P, изучая механизмы передачи сигналов горького вкуса щеточными клетками. Высвобождение нейропептида обуславливало экстравазацию плазмы, миграцию нейтрофилов, секрецию медиаторов воспаления, частично обеспечивая первую линию защиты от бактериальных агентов [77].

Кроме того, вещество P является ключевым медиатором, стимулирующим кожную секрецию и дегрануляцию тучных клеток [33,69].

Последние научные работы обзорного характера, посвящённые эффектам SP в коже, активно описывают положительную роль нейропептида в заживлении хронических ран [143,192].

Влияние нейропептида на регуляцию придатков кожи не осталось без внимания. Peters E. M. и соавторы доказали, что стресс запускает процесс нейрогенного воспаления, ингибирует пролиферацию кератиноцитов волосяного фолликула, преждевременного индуцирует интрафолликулярный апоптоз кератиноцитов и фазу катагена, и критически зависит от уровня вещества P [186].

Способность вещества Р стимулировать пролиферацию клеток-предшественников сальных желез и увеличивать размер себоцитов сделала данный нейропептид объектом изучения в патогенезе акне.

Cong T.X. и соавторы сообщили о способности SP индуцировать адипогенез за счет увеличения PPAR- γ в себоцитах и повышать иммунореактивность к IL-1, IL-6 и фактору некроза опухоли (TNF)- α . [112].

В исследовании Toyoda M. и соавторов 2001 года описано, что нервные окончания вокруг сальных желез больных акне экспрессируют нейропептид вещество Р, тогда как недифференцированные себоциты в ответ секретируют SP-инактивирующую нейтральную эндопептидазу [200,246] Эксперимент, проведенный Toyoda M. и соавторами в 2002 году *in vitro* подтвердил предыдущий результат, выявив, что у кожи пациентов с акне более богатая иннервация, с повышенным количеством SP-содержащих нервов и тучных клеток. Кроме того, вещество Р способствует пролиферации, дифференцировке клеток сальных желез, индуцирует экспрессию нейтральной эндопептидазы, фермента, разрушающего нейропептиды, и E-селектина в околососудистых венах [245].

В эксперименте, проведенном Корейскими учеными Lee W. и соавторами в 2008 году оценивалось влияние SP на культивируемые себоциты человека посредством сравнения экспрессии цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , PPAR- γ) методом иммуногистохимического исследования и методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Результаты показали повышение иммунореактивности и увеличение РНК-амплификации исследуемых цитокинов после добавления SP к культивированным себоцитам [132].

Rokowska-Waluch A. с группой ученых 2016 году провели исследование, показавшее отсутствие связи степени стресса с тяжестью течения акне, но зафиксировавшее положительную корреляцию уровня вещества Р с тяжестью заболевания.

Похожий эксперимент поставили Jusuf N. K. и соавторы в 2021 выявили положительную корреляцию между шкалой стресса Холмса-Раге и уровнем сывороточного вещества P у пациент с акне.

Согласно данным Бочарова В. В., в ходе эксперимента была обнаружена прямая корреляционная связь между степенью выраженности дисморфофобий и уровнем субстанции P в крови у пациентов с акне [7], что подтверждает значимую роль нейропептида в патогенезе заболевания.

1.3.2. Роль нейропептида α -меланоцитстимулирующего гормона в развитии воспаления при акне

α -Меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH) представляет собой нейроэндокринный пептид, продуцирующийся в гипофизе, гипоталамусе и периферических тканях, который относится к группе меланокортинов, и состоит из 13 аминокислотных остатков [14,21]. Синтез меланокортинов начинается с биохимической трансформации и протеолитического расщепления общего белка предшественника – пропiomеланокортина (ПОМК), включающего аминокислотные последовательности МСГ, АКГТ, эндорфинов, липотропина и мет энкефалина [14,147,149]. Самая интенсивная продукция α -МСГ происходит в гипофизе, после чего он секретируется в системный кровоток [14].

Семейство меланокортинов включает природные меланокортины: меланоцитстимулирующие гормоны (α -MSH, β -MSH и γ -MSH), адренокортикотропный гормон (АКТГ), β -липотропин; меланокортиновые рецепторы 5 подтипов и их эндогенные антагонисты [14,21].

Меланокортины реализуют свое действие посредством связи АКГТ последовательности с меланокортиновыми рецепторами (МКР) [13,21], которые обнаруживаются на иммунокомпетентных и воспалительных клетках, кератиноцитах, меланоцитах, фибробластах [158].

МКР являются семидоменными трансмембранными белками, сопряженными с G-белком (GPCR) [13,21,59,92]. Рецепторы имеют общее строение, но экспрессируются различными зонами, выполняют несколько несвязанных физиологических функции в зависимости от подтипа [92]. Рецептор меланокортина-1 регулирует синтез меланина, экспрессируется в меланоцитах и клетках врожденного иммунитета [13], рецептор меланокортина-2 экспрессируется в коре надпочечников и стимулирует стероидогенез [92,238], рецептор меланокортина-3 и 4 экспрессируются в центральной нервной системе, играя опосредованную роль в катаболических эффектах α -МСГ, регулируя аспекты энергетического гомеостаза [55,125,148], рецептор меланокортина-5 экспрессируется в экзокринных железах, регулируя их секрецию [59,238].

В работе Zhang L. и выявили связь между экспрессией МС5Р, дифференцировкой себоцитов и выработкой кожного сала, кроме того, было выдвинуто предположение об эффективности антагонистов МС5Р в комплексной терапии акне [158].

Меланокортины регулируют пигментацию кожи и выработку кортизола [80,123], участвуют в работе экзокринных желез, воспалительных реакциях, стероидогенезе, влияют на развитие и регенерацию нервной системы, реакцию организма на стресс, болевую чувствительность [21,65,157].

Liu J. и соавторы описали, что системные и эмоциональные стрессоры через α -МСГ и МС4Р способствуют активации ПОМК-нейронов, играющих важную роль в интеграции нейроэндокринного и поведенческого ответа [239,248].

S. Manna и V. Aggarwal обнаружили способность α -MSH ингибировать TNF- α -стимулированный транскрипционный фактор NF- κ B, который ответственен за экспрессию нескольких генов воспалительной и иммунной систем, в тучных клетках, меланоцитах, клетках иммунной системы [151].

Getting S. J. обнаружил, что α -МСГ обладает мощной противовоспалительной активностью в условиях нейрогенного воспаления [115].

Долотов О. В. также описал противомикробную активность нейропептида, отметив, что α -МСГ не стимулирует секрецию глюкокортикоидов.

Способность нейропептида модулировать иммунный ответ и выступать прямым маркером стрессовой реакции организма привлекла внимание исследователей из разных профессиональных областей. В литературе все чаще появляются данные о том, что α -меланоцитстимулирующий гормон принимает участие в патогенезе акне.

Ganceviciene R. и соавт. продемонстрировали более интенсивную экскрецию α -MSH себоцитами и кератиноцитами в коже больных акне, по сравнению с образцами кожи исследуемых из контрольной группы [136].

По данным Zhang L. и соавт. дифференцировка себоцитов человека положительно коррелирует с экспрессией нейропептидов α -MSH, АКТГ, что подтверждает их липогенный эффект [65,158].

Bohm M. и соавт. описали ингибирующее действие α -MSH в отношении интерлейкина (IL)-8, секретируемого себоцитами, что подтверждает способность нейропептида к модулированию воспалительной реакции [104].

Наличие большого количества рецепторов меланокортина MC1R, MC2R и MC5R на клетках сальных желез человека, способность стимулировать активность СЖ независимо от надпочечников и половых желез также подтверждает прямое действие АКТГ и α -MSH на себоциты.

1.4. Клиническая картина акне

Клинически акне проявляется невоспалительными закрытыми и открытыми комедонами, воспалительными папулами, пустулами и узлами, локализующимися в себорейных зонах – на коже лица, верхних конечностей, задней поверхности шеи, груди и спины, а также элементами постакне в виде рубцов и поствоспалительной пигментации [17,43].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, существует множество классификаций акне, но ни одна из них не является всемирно признанной.

Основываясь на клинической картине, выделяют комедональные акне, папуло-пустулезное акне легко-средней степени тяжести, тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести, узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне [17,103].

1.5. Методы лечения акне

Тактика лечения акне напрямую зависит от тяжести заболевания, формы, длительности течения, площади поражения, возраста, сопутствующие патологии, переносимости пациента и подбирается с учетом общего состояния и психоэмоциональных особенностей [2,22,23,29,46].

Степень приверженности к терапии во многом определяет выраженность клинического эффекта, но детский и подростковый возраст, необходимость длительного систематического неоднократного суточного приема, возможность побочных эффектов, неприятные субъективные ощущения снижают комплаентность у больных [120].

Коррекция гиперпродукции кожного сала, профилактика субклинического воспаления сальных желез и нормализация процессов дифференцировки кератиноцитов являются основными патогенетическими задачами терапии.

Согласно опыту мировой дерматологии, при лечении акне легкой и средней степени тяжести предпочтение отдается топическим препаратам, в то время как акне средней и тяжелой степени основывается на комбинированной или системной терапии [5,17].

Основными препаратами, корректирующими гиперсеборею и диссеборею, являются ретиноиды [23,43,46]. При этом, топическая терапия применяется при всех формах, а системная, в виде изотретиноина, применяется для лечения тяжелых

форм акне, включая узловатые, конглобатные и акне, трудно поддающиеся другим видам терапии.

В зависимости от формы заболевания, местные ретиноиды могут использоваться отдельно или в комбинации с бензоилпероксидом, азелаиновой кислотой и антибиотиками [18,23,31,48].

На сегодняшний день системная антибактериальная терапия также остается эффективным методом лечения тяжелых форм акне и включает в себя антибиотики тетрациклинового ряда, макролиды, клиндамицин [6,18,112]. Из них тетрациклины являются препаратами первой линии, так как в меньшей степени ассоциируются с резистентностью микроорганизмов, оказывают провоспалительное действие путем ингибирования нейтрофильного хемотаксиса, выработки провоспалительных цитокинов и подавление матриксных металлопротеиназ [41,48,68]. Несмотря на достаточную эффективность, устойчивость к препаратам этой группы растет.

Также используются средства, корректирующие гормональный статус путем ингибирования синтеза андрогенов, блокаторы 5- α -редуктазы, комбинированные оральные контрацептивы [112].

Кроме того, применяются лекарственные средства, ингибирующие синтез липидов, такие как эпигаллокатехин-3-галлат, который ингибирует индуцированный IGF липогенез в SZ95 себоцитах за счет снижения уровня mTOR и S6 рибосомального белка и уменьшает выработку кожного сала, активируя сигнальный путь AMPK-SREBP-1 [112].

Помимо вышеперечисленных методов, в качестве подавления активности сальных желез Birkett L. и соавторы эффективно использовали ботулинический токсин типа A [81].

Учитывая психогенное и нейрогенное звенья патогенеза, проводятся исследования, направленные на коррекцию эмоционального фона пациентов.

В исследовании Поповой О.В. и Кузнецова С.И. описана положительная корреляция между назначением селективных анксиолитиков в составе комплексной терапии и уменьшением концентрации кортизола и тестостерона [36].

Помимо клинического эффекта, в виде уменьшения высыпания, стабилизировалось эмоциональное состояние и улучшалось качество жизни пациентов.

В зарубежной литературе встречаются данные, об использовании препарата афамеланотида, аналога α -меланоцитстимулирующего гормона, который имеет сродство к рецептору меланокортина 1 и обладает противовоспалительной активностью [62].

Создание современных протоколов лечения акне направлена на предотвращение резистентности микроорганизмов, поиск эффективных безопасных методов терапии в зависимости от клинической формы заболевания [23]. В контексте растущей устойчивости к антибактериальным препаратам, комбинированный подход к лечению и поиск новых «молекул» остаются актуальными проблемами терапии на сегодняшний день.

ГЛАВА 2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1.1. Объект исследования

Работа выполнялась на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО МГУПП (РОСБИОТЕХ) в период с сентября 2019 по апрель 2023 года. Набор материала осуществлялся на клинических базах Филиала №1 ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России, Многопрофильного центра «Лекарь» и консультативно-поликлинического отделения Института ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, в лабораториях которого также проводились все необходимые иммунологические исследования.

Под наблюдением находилось 96 пациентов с акне. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц.

Осмотр испытуемых проводится вначале лечения и на 30 день после начала лечения. Во время осмотра проводился сбор анамнеза, забор крови для проведения необходимых исследований, тестирование для выявления уровней стрессогенности, тревожности, индекса воздействия APSEA. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Критерии включения в исследуемую группу: возраст от 14 до 38 лет обоих полов, с подтвержденными диагнозами «Угри обыкновенные (acne vulgaris)» МКБ-10 L70.0, «Поздние акне (acne adultorum)» МКБ-10 L70.8, не получавшие иммуностропных препаратов за 6 месяцев до исследования, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения во всех группах: беременность, период лактации, аллергическая реакция на изотретиноин, повышенная чувствительность к компонентам топической терапии (бензоил пероксид, клиндамицин, адапален), хронические заболевания в стадии обострения.

Дизайн проводимого исследования



Рисунок 1 – Дизайн проводимого исследования в графической схеме

2.1.2. Клиническое обследование пациентов

Диагноз был поставлен на основании физикального осмотра и анализа анамнестических данных, зарегистрированных в разработанной бумажной форме «Индивидуальная анкета пациента» (приложение А).

Сбор анамнеза включал возраст появления первых высыпаний, выявление отягощенного семейного анамнеза, форму и характер течения заболевания, эффективность ранее проводимой терапии, определение триггерных факторов обострения, наличие сопутствующей патологии, рацион питания.

Оценку степени тяжести акне определяли по шкале Глобальной оценки исследователя IGA (Investigators Global Assessment) и шкале Общей оценки врача PGA (Physicians Global Assessment), которые характеризуются подсчетом воспалительных и невоспалительных элементов акне. Первая шкала использовалась для оценки и мониторинга акне с локализацией на коже лица, вторая - на коже туловища. Согласно шкалам, степень тяжести определялась согласно набранным балам, где 0 баллов – «чистая кожа», а 4 балла – тяжёлая степень акне (таблица 1).

Таблица 1 – Оценка степени тяжести акне по шкале IGA и PGA

Баллы	Степень тяжести	Критерии оценки
0	Чистая кожа	Чистая кожа без воспалительных и невоспалительных элементов
1	Почти чистая кожа	Небольшое количество комедонов и небольшое количество папул
2	Легкая	Раннее выявление; поражено менее половины поверхности; небольшое число комедонов, папул и пустул
3	Средняя	Поражено более половины поверхности; умеренное число комедонов, папул и пустул; может быть 1 узел
4	Тяжелая	Поражена вся поверхность; покрыта комедонами, многочисленными папулами и пустулами; могут быть несколько узлов

Балл по PGA представлял собой комбинированный балл оценки состояния кожи на груди и спине на предварительно определенной области с использованием специальной футболки с вырезами. Степень тяжести определялась в группах акне до и после проводимого лечения для сравнительной оценки клинической эффективности терапии.

После полученных лабораторных анализов и результатов анкетирования до проводимого лечения, осуществлялся поиск связей между показателями иммунного статуса, уровня стресса, степени тяжести, и уровнем нейропептидов.

2.1.3. Оценка уровня стресса

Объективная оценка уровня стресса проводилась посредством анализа опросников стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге однократно до лечения, опросника личностной и ситуационной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханнина до и после лечения. Оценка индекса психологического и социального эффекта воздействия акне APSEA проводилась только у пациентов с акне.

Опросник стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге содержал 43 психотравмирующих события, каждое из которых оценивалось по 100 бальной шкале, в зависимости от степени его стрессогенности (приложение В) [30]. Пациенту предлагалось отметить события последнего года, которые оставили эмоциональный след и вызвали сильный эмоциональный отклик. Если событие повторялось, напротив указывалось количество повторов. Методика предназначалась для опроса совершеннолетних.

Для оценки уровня стрессогенности у детей использовалась адаптированная Т.А. Крюковой версия опросника, содержащая 38 стрессовых ситуаций (приложение Г).

После суммирования баллов определялся актуальный уровень сопротивляемости к стрессу, где менее 150 баллов – большая сопротивляемость, от

150 до 199 баллов – высокая сопротивляемость, от 200 до 299 баллов – пороговая и более 300 баллов – низкая сопротивляемость к стрессу.

У пациентов с пороговой сопротивляемостью вероятность манифестации или обострения хронического заболевания на фоне стресса составляла 50%, с низкой сопротивляемостью – 80%, высокой сопротивляемостью – 30%.

Опросник личностной и ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина состоял из 40 вопросов (приложение Д), разделенных на две равные части по 20 вопросов, для оценки ситуационной и личностной тревожности. Каждый пункт оценивался по 4-х бальной шкале (от 1 до 4), соответственно минимальный и максимальный балл 20 и 80 в каждом блоке. Низкая тревожность соответствовала баллам от 20 до 30, умеренная – от 31 до 45, высокая более 46 баллов.

Оценка индекса психологического и социального эффекта воздействия акне (APSEA: Assessme of the Psychological and Social Effects of Acne) проводился посредством опросника, содержащего 15 вопросов (приложение Е) [37]. Первые 6 вопросов имеют по 4 варианта ответа, за которые начислялись 0, 3, 6 или 9 баллов. Оставшиеся 9 вопросов оценивались по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, где 0 это никогда, 10 - всегда. Максимальное число баллов за тест — 144, минимальное — 0. Чем больше было набрано баллов, тем сильнее нарушалось качество жизни пациента.

2.1.4. Лабораторные исследования

2.1.4.1. Исследование уровня содержания нейропептидов (вещества P и α -меланоцитстимулирующий гормон) методом ИФА

У обследуемых были взяты образцы венозной крови до лечения и через 30 дней после начала, в пробирки с активатором свертывания. Пробирки центрифугировали в течение 10 минут при скорости вращения ротора 3000 оборотов в минуту и температуре 4°C на центрифуге Centrifuge 5804 R (Eppendorf,

США). Супернатант (сыворотку крови) отбирали в 1,5-мл пробирки «эппендорф» и хранили при температуре $-75-80^{\circ}\text{C}$.

Сыворотку крови переносили в микропробирки типа эппендорф с крышками, закупоривали их и размещали в штативах, которые непосредственно после получения биобразцов помещали в низкотемпературный морозильник и хранили при температуре минус $70-80^{\circ}\text{C}$ до анализа. Перед исследованием пробирки с образцами сыворотки крови размораживали при комнатной температуре и тщательно перемешивали сыворотку пипетированием.

Вещество Р определяли в сыворотке крови с помощью набора для иммуноферментного анализа конкурентного ингибирования S-1153 (ВМА Biomedicals, Швейцария) в соответствии с инструкцией производителя. Реагенты набора доводили до комнатной температуры и подготавливали к проведению анализа в соответствии с инструкцией. Приготавливали калибровочные пробы, содержащие стандартные разведения вещества Р в концентрациях 25 нг/мл, 6,25 нг/мл, 1,56 нг/мл, 0,39 нг/мл, 0,1 нг/мл, 0,02 нг/мл и 0 нг/мл.

Готовили промывочный буфер (ELISA buffer), растворы антисыворотки, биотинилированного индикатора, конъюгата стрептавидина и пероксидазы хрена, тетраметилбензидина (ТМВ) в соответствии с инструкцией производителя.

Далее в лунки ИФА-планшета с сорбированными на нем антителами к веществу Р добавляли по 25 мкл антисыворотки и инкубировали планшет в течение часа при комнатной температуре. После этого в лунки добавляли по 50 мкл исследуемой сыворотки или калибровочных проб в дубликатах, в контрольные ячейки добавляли эквивалентное количество разбавителя из набора, далее инкубировали планшет 2 часа при комнатной температуре. После инкубации добавляли в каждую лунку по 25 мкл биотинилированного индикатора и инкубировали в течение ночи при 4°C .

По прошествии ночи планшет доводили до комнатной температуры и пятикратно промывали ячейки: добавляли по 300 мкл промывочного буфера в каждую ячейку, удаляли раствор резким переворачиванием планшета и удаляли

остатки жидкости прикладыванием планшета в перевернутом виде к бумажным полотенцам.

В промытые лунки планшета добавляли по 100 мкл раствора конъюгата стрептавидина-пероксидазы хрена и инкубировали в течение часа при комнатной температуре, далее удаляли раствор и промывали 5 раз планшет способом, описанным выше.

Готовили хромогенный раствор тетраметилбензидина из представленных в наборе концентрата и цитратного буфера в соответствии с инструкцией, добавляли по 100 мкл этого раствора в каждую лунку планшета и инкубировали его в течение 20 минут в темноте, после чего останавливали реакцию добавлением 100 мкл 2N раствора соляной кислоты в каждую лунку. Планшет переносили в спектрофотометр Stat Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США) и измеряли оптическую плотность на длине волны 450 нм.

Обработку данных осуществляли с построением калибровочных кривых путем применения онлайн-калькулятора ELISA calculation sheet (Hycult Biotech, США) по адресу <https://www.assayfit.com/company/hycult/hycult-input-new.html>.

Альфа-меланоцитстимулирующий гормон определяли в сыворотке крови с помощью набора для иммуноферментного анализа конкурентного ингибирования ELISA Kit for Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone (αMSH) (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя.

Реагенты набора доводили до комнатной температуры и подготавливали к проведению анализа в соответствии с инструкцией. Приготавливали калибровочные пробы, содержащие стандартные разведения альфа-меланоцитстимулирующего гормона в концентрациях 10000 пг/мл, 3333,3 пг/мл, 1,111.1 пг/мл, 370.4 пг/мл, 123.5 пг/мл.

Готовили промывочный буфер (Wash buffer), растворы детектирующего реагента А и детектирующего реагента В в соответствии с инструкцией производителя. Определяли распределение лунок на планшете для стандартных разведений, холостых проб и исследуемых образцов сыворотки. Добавляли в них

по 50 мкл стандартов, промывочного буфера или образцов сыворотки соответственно, после чего немедленно добавляли 50 мкл детектирующего реагента А, заклеивали планшет герметизирующей пленкой и инкубировали в течение часа на термостатированном шейкере при температуре 37°C и скорости вращения 150 об/мин.

После инкубации раствор из лунок удаляли с помощью многоканальной пипетки, добавляли в каждую лунку по 350 мкл промывочного буфера, инкубировали 2 минуты при комнатной температуре. Удаляли раствор с помощью многоканальной пипетки и убирали его остатки прикладыванием планшета к бумажным полотенцам. Таким образом промывали планшет 3 раза.

После промывки добавляли в каждую лунку по 100 мкл детектирующего реагента В, герметично запечатывали планшет пленкой и инкубировали 30 минут при 37°C. Далее раствор удаляли и планшет промывали 5 раз вышеописанным способом. В каждую лунку добавляли по 90 мкл субстрата тетраметилбензидина, заклеивали планшет пленкой и инкубировали 20 минут в темноте. Останавливали реакцию добавлением 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку, протирали нижнюю поверхность планшета и измеряли оптическую плотность на длине волны 450 нм с помощью спектрофотометра в концентрациях 10000 пг/мл, 3333,3 пг/мл, 1,111.1 пг/мл, 370.4 пг/мл, 123.5 пг/мл.

2.1.4.2. Исследование иммунного статуса в сыворотке крови

Всем пациентам также было проведено исследование иммунного статуса до терапии и на 30 день после ее начала. Содержание субпопуляций лимфоцитов (изучение иммунофенотипа лейкоцитов) в крови проводили с использованием моноклональных антител методом проточной цитометрии с помощью проточного цитометра FC-500 (Beckman Coulter, США). Определяли относительное и абсолютное содержание лимфоцитов экспрессирующих поверхностные маркеры CD3, CD4, CD8, CD16, CD19.

2.1.4.3. Исследование общего и биохимического анализа крови

Для определения общего соматического статуса во всех исследуемых группах до проведения эксперимента были взяты образцы крови на предмет оценки клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой и базовых биохимических показателей (креатинин, мочеви́на, холестерин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий белок, щелочная фосфатаза, триглицериды, билирубин общий, билирубин прямой) в сторонней лаборатории. Общеклинический анализ оценивался кондуктометрическим методом, SLS (натрий лаурит сульфат)-методом, проточной цитофлуорометрии (XN-9000, Sysmex, Япония), биохимический – ферментативным колориметрическим методом (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

2.1.5. Лечение больных акне

Пациентам с акне из первой группы назначалась топическая терапия препаратом адапален на очищенную сухую кожу 1 раз в день 1 месяц. Во второй группе назначалась комбинированная терапия, включающая системные ретиноиды изотретиноин из расчета малых доз 0.1-0.3 мг/кг/сут 1 раз в день per os на 6 месяцев, и комбинированный топический препарат, содержащий бензоила пероксид и клиндамицин на очищенную сухую кожу 1 раз в день в течение месяца. В третьей группе назначалась комбинированная терапия, включающая системные ретиноиды изотретиноин из расчета малых доз 0.1-0.3 мг/кг/сут 1 раз в день per os на 6 месяцев и нейромедиатор Глицин 100 мг сублингвально 2 раза в день на протяжении месяца.

Эффективность проводимого лечения оценивалась на 30 день после начала терапии посредством объективной оценки степени тяжести по шкалам IGA и PGA и субъективного индекса APSEA.

2.1.6. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных проводился в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики с использованием критериев Манна-Уитни для сравнения в независимых группах, рангового коэффициента корреляции Спирмена для поиска корреляционных связей, χ^2 -квадрат для сравнения частоты встречаемости показателей, Уилкоксона для оценки показателей до и после лечения, применяя стандартный пакет статистических программ Windows 7 (StatSoft 7.0), Exel и WinMdi, «Statistika 10». Данные описательной статистики представлены средними значениями и среднеквадратичными отклонениями в формате $M \pm \sigma$. Различия рассматривались как значимые при $p \leq 0,05$.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Клиническая характеристика больных

Для клинического исследования было отобрано 96 пациентов с акне обоих полов в возрасте от 14 до 38 лет (средний возраст $20,3 \pm 6,16$), старше 18 лет 54,17% (средний возраст $24,5 \pm 5,41$, $n=52$), до 18 лет 45,83% (средний возраст $15,2 \pm 1,09$, $n=44$). Распределение по гендерному признаку соответствовало 56,25% ($n=54$) мужчин, 43,75% ($n=42$) женщин, из них несовершеннолетних 33 мужчин и 11 женщин. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц в возрасте от 15 до 22 лет (средний возраст $18 \pm 2,94$), 56% ($n=14$) мужчин, 44% ($n=11$) женщин, из них несовершеннолетних мужчин 3, женщин – 4.

Согласно форме заболевания и степени тяжести пациенты были разделены на три группы (рисунок 2).

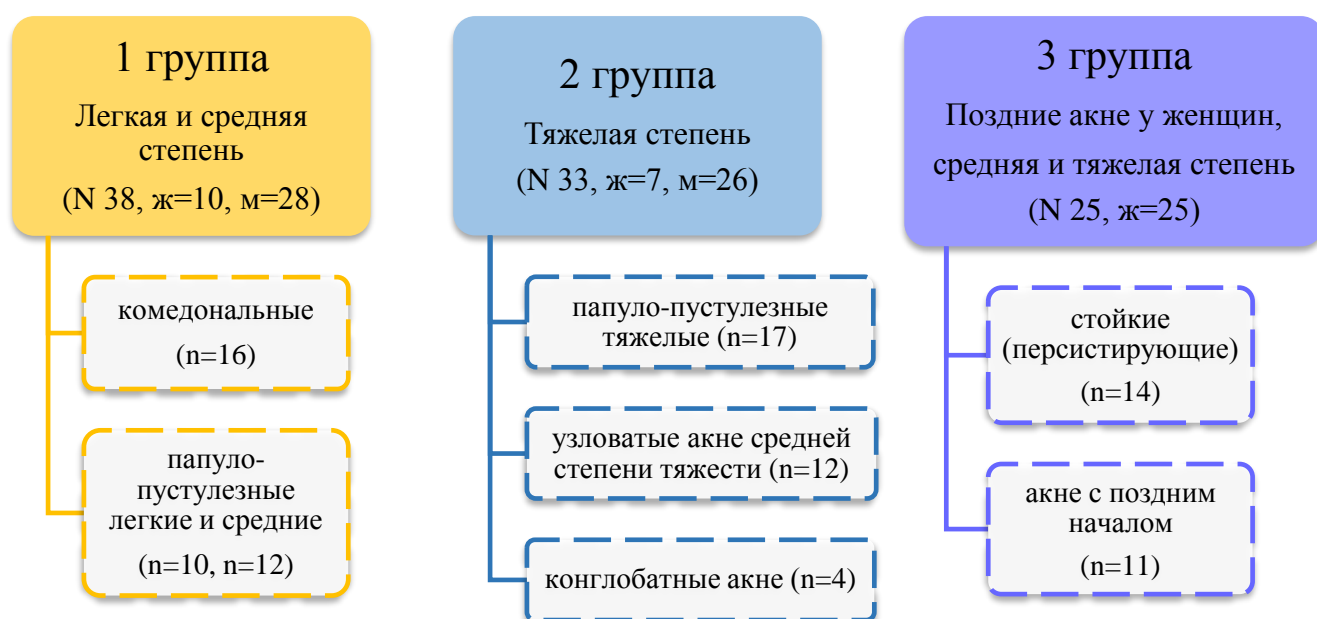


Рисунок 2 – Характеристика клинических групп акне

Примечание: N – число обследуемых в каждой группе. n - число больных по каждой клинической форме. м – количество мужчин. ж – количество женщин.

В первой группе регистрировался самый юный возраст пациентов (Me 15), средняя продолжительность течения заболевания 1,94 года (1 год 11 месяцев). Во второй группе регистрировалась возрастная медиана Me 17, а длительность акне - 2,69 лет (2 года 8 месяцев), в третьей группе – Me 25 с длительностью 2,28 лет (2 года 3 месяца) (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика клинических параметров пациентов с акне

Группы	1 (N 38)		2 (N 33)		3 (N 25)	
	M±σ	Me (LQ-UQ)	M±σ	Me (LQ-UQ)	M±σ	Me (LQ-UQ)
Возраст в группе	16,57±2,47	15 (14-23)	18,24±3,26	17 (14-24)	30,4±3,75	25 (25-38)
Дебют заболевания	14,63±2,35	13 (11-20)	15,54±3,57	14 (11-23)	28,16±2,57	25 (25-34)
Длительность течения акне	1,94±1,48	1 (0-5)	2,69±1,46	2 (0-6)	2,28±2,89	1 (0-8)

Примечание: единицы измерения – года. M - средняя арифметическая. Me – медиана. σ - стандартное отклонение. LQ-UQ -25-75 перцентили.

Из 96 обследуемых пациентов с акне в рамках настоящего исследования впервые к врачу-дерматологу обратился 31 человек (32%), из них 18 несовершеннолетних (средний возраст 14+-0,85), 13 совершеннолетних (средний возраст 25,7+-5,37).

У 100% пациентов были зафиксированы комедоны и папулы, в 60% узловые элементы, в 39% пустулы, у 78% пациентов на момент обращения фиксировались признаки симптомокомплекса постакне. У всех пациентов высыпания локализовались на лице – 100% (n=96), на спине у 37,5% (n=36), на плечах у 33,3% (n=32), на груди у 17,7% (n=17).

Отягощенность семейного анамнеза регистрировалась у 77% (n=74) пациентов с акне, что было достоверно чаще чем в группе сравнения - 48% (n=12).

Из сопутствующих заболеваний, со слов пациентов, наиболее часто регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта у 45,8%, аллергические заболевания у 13,5% и кожные нозологии у 7,3% (таблица 3). Зарегистрирован единственный случай задержки психического развития, шизофреноподобного расстройства.

Таблица 3 – Сопутствующие заболевания в группе акне

Нозология	Исследуемые группы		
	1 N 38	2 N 33	3 N 25
Хронический гастрит	n=4	n=4	n=6
Дискинезия желчевыводящих путей	n=3	n=6	n=3
Хронический панкреатит	n=1	n=7	n=2
Поликистоз яичников	n=2	n=4	n=4
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	n=2	n=3	n=3
Фолликулярный кератоз кожи рук (плечи)	n=3	n=3	n=1
Ингаляционная аллергия на шерсть животных	n=3	n=2	n=1
Поллиноз	n=2	n=1	n=1
Пищевая аллергия	n=1	n=2	
Задержка психического развития, Шизофреноподобное расстройство	n=1	-	-

Примечание: N – число больных в каждой группе. n – число больных по каждой нозологии. Все заболевания регистрировались в стадии ремиссии.

Согласно полученным анамнестическим данным, самыми частыми триггерными факторами, приводящими к обострению кожного процесса, были психоэмоциональный стресс, менструация и погрешности в диете (злоупотребление сладким, газированными напитками и снеками) (рисунок 3). В меньшей степени пациенты ассоциировали обострение с игнорированием домашнего ухода 36,5% (n=36), нарушением режима дня (недостаточным сном) 22,91% (n=22), использованием топических лекарственных препаратов 13,5% (n=13), приемом алкоголя 36,4 (n=35) и нарушением работы желудочно-кишечного

тракта (на фоне обострения хронической патологии, инфекционных заболеваний, отравлений) 20,8% (n=20).

В группе поздних акне стресс, как триггерный фактор определялся в 76% случаев (n=19, N=25), что было достоверно выше, чем у пациентов с акне vulgaris 63,38% (n=45, N=71).

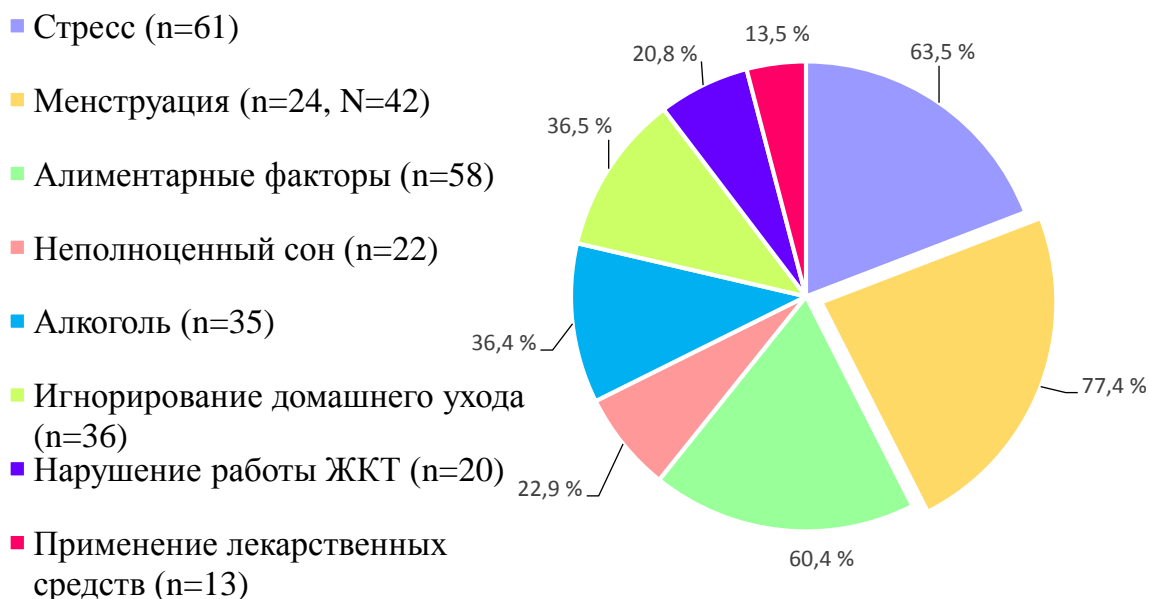


Рисунок 3 – Частота регистрации триггерных факторов

Степень участия факторов в обострении акне менялась с учетом возраста и пола пациента, о чем свидетельствуют полученные данные (таблица 4). Выявлена положительная корреляционная зависимость значимости стресса от возраста в группе мужчин, до 18 лет 51,5%, после 18 лет 71,4%. В 3 группе 76% женщин (n=19) выделяли стресс, как возможную причину обострений.

Степень участия алиментарных факторов в усугублении кожного процесса в мужской гендерной группе 66,6% достоверно превышало женскую 54,7%. Пренебрежение домашним уходом лица в большей степени регистрировалось у подростков мужского пола в 57,5%; в старшем возрасте 33,3% и в женской гендерно группе 23,8% показатели были значительно ниже, что обусловлено самоорганизацией и более трепетным отношением к внешности.

Таблица 4 – Распределение триггерных факторов по возрасту и полу

Триггеры	Женщины		Мужчины	
	до 18 лет (n=11)	после 18 лет (n=31)	до 18 лет (n=33)	после 18 лет (n=21)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
стресс	8 (72,7)	21 (67,7)	17 (51,5) #	15 (71,4) #
менструация	7(63,6)	17 (54,8)	0	0
алиментарные факторы	6 (54,5)	16 (51,6)	21 (63,6)	15 (71,4)
недостаточность сна	6 (54,5)	7 (22,5)	4 (12,1)	5 (23,8)
игнорирование домашнего ухода	4 (36,3)	6 (19,3)	19 (57,5)	7 (33,3)
нарушение работы ЖКТ	1 (9,09)	7 (22,5)	6 (18,18)	6 (28,5)
алкоголь	1 (9,09)	12 (38,7)	2 (6,06)	20 (95,2)
использование лекарственных средств	1 (9,09)	4 (12,9)	5 (15,1)	3 (14,2)

Примечание: n – абсолютное количество больных. % – процентное соотношение. # $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах акне (Mann-Whitney U test).

Большее половины пациентов с акне считали свой сон полноценным (более 7 часов), чувствовали себя отдохнувшими, однако треть пациентов жаловались на недостаток сна (менее 6 часов) и постоянное чувство усталости из-за отсутствия регулярного отдыха (таблица 5). В контрольной группе показатели сна и отдыха достоверно не отличались от показателей в группах акне ($p > 0,05$). Однако у половины пациентов с акне, испытывающих усталость и недостаток сна 46,8% (n=22, N=44), неполноценный сон выступал в качестве триггера обострения.

Таблица 5 – Оценка субъективных показателей сна и отдыха

Группы	Сон		Отдых	
	Полноценный >7 часов/сут. n (%)	Неполноценный <6 часов/сут. n (%)	«я чувствую себя отдохнувшим» n (%)	«мне недостаточно отдыха» n (%)
Группа акне (N=96)	52 (54,2%)	44 (45,8%)	49 (51,1%)	47 (48,9%)
Контрольная группа (N=25)	13 (52%)	14 (48%)	13 (52%)	14 (48%)

Примечание: n – абсолютное количество больных, % – процентное соотношение

Для изучения алиментарных триггеров оценивалась частота и характер приема пищи, преобладание продуктов в рационе (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ режима и рациона питания

Параметры	Группа акне N (96) n (%)	Контрольная группа N (25) n (%)
Режим питания:		
соблюдается	42 (43,75)	14 (52)
не соблюдается	54 (56,25)	12 (48)
В рационе преобладает:		
сладкое (шоколад, конфеты, газировки)	68 (70,83)	14 (52)
молочные продукты (в т.ч. цельное молоко)	32 (33,33)	9 (36)
еда быстрого приготовления	43 (44,79)	13 (52)
мучные изделия (хлеб, булочки, чипсы)	38 (39,58)	10 (40)
Из рациона исключены:		
молочные продукты	12 (12,5)	1 (4)
продукты, содержащие глютен	4 (4,16)	0

Примечание: N – абсолютное количество больных, % – процентное соотношение

Больше, чем половиной пациентов с акне 56,25% (n=54) не соблюдался режим питания, основной прием пищи приходился на обед и ужин с множеством легких перекусов среди дня.

Определение в рационе алиментарных триггеров акне, показало преобладание сладкого (шоколад, конфеты, особенно сладкая газированная вода) 70,83% (n=68), что статистически значимо выше, чем в группе контроля 52% (n=14). Еда быстрого приготовления составляла значительную часть рациона в 44,79% (n=43), мучные изделия (в т.ч. хлеб, багет, булки, чипсы, сухарики) в 39,5% (n=38), регулярное употребление цельного молока в 33,3% (n=32). Достоверных различий между исследуемой группой и контролем при сравнении данных показателей не выявлено.

По результатам оценки данных анамнеза в отношении ранее проводимого лечения 58% (n=56) получали топическую, 23,9% (n=23) комбинированную (топическую и системную антибактериальную) терапию, 17,7% (n=17) терапию не получали (таблица 7). У 11,4% (n=11) пациентов в качестве комплексного лечения акне проводились косметологические чистки, аутогемотерапия, плазмотерапия. Основу топической терапии у пациентов составляли препараты азелаиновой кислоты 32%, бензоил пероксид 22%, клиндамицин 19%, адапален 7%, 20% пациентов не помнили, какие препараты использовали. Лечение проводилось нерегулярно, бессистемно, в виде монотерапии, с короткими ремиссиями и частыми рецидивами.

Таблица 7 – Оценка анамнестических данных ранее проводимой терапии

	Группа акне (N 96) n (%)	1 группа N (38) n (%)	2 группа N (33) n (%)	3 группа N (25) n (%)
Топическая	56 (58)	33 (68,75)	23 (47,9)	12 (48)
Комбинированная	23 (23,9)	7 (14,5)	16 (33,3)	6 (24)
Не проводилась	17 (17,7)	8 (16,6)	9 (18,7)	7 (28)

Примечание: n- абсолютное количество пациентов, % - процентное соотношение.

2.2.2. Анализ эффективности проводимой терапии

В первую группу включались пациенты, набравшие до 3 баллов по одной из шкал IGA и PGA, что соответствовало легкой и средней степени тяжести, во вторую, набравшие 4 балла, что соответствовало тяжелой степени тяжести. В группе поздних акне регистрировалась средняя и тяжелая степень тяжести, что соответствовало 3 и 4 баллам (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели степени тяжести с распределением по группам до лечения

Группа	Шкала IGA				Шкала PGA			
	Мужчины (n=54)		Женщины (n=42)		Мужчины (n=54)		Женщины (n=42)	
	M±σ	Me (LQ-UQ)	M±σ	Me (LQ-UQ)	M±σ	Me (LQ-UQ)	M±σ	Me (LQ-UQ)
1-я N=38	2,6±0,49	3 (2-3)	2,5±0,52	2 (2-3)	2±0,98	2 (0-3)	1,7±0,67	2 (1-3)
2-я N=33	4	4 (4)	4	4 (4)	2,3±1,04	2 (0-4)	1,14±1,06	1 (0-3)
3-я N=25	-	-	3,7±0,45	4 (3-4)	-	-	2,04±1,24	3 (1-4)

Примечание: N - число больных. n – число больных в подгруппах. M - средняя арифметическая. Me – медиана. σ -стандартное отклонение. LQ-UQ -25-75 перцентили.

Анализ полученных данных показал отсутствие статистически значимых отличий по гендерному распределению в группах.

Таблица 9 – Динамика показателей степени тяжести на фоне проводимого лечения

Группы	Шкала IGA		Шкала PGA	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1 N=38	2,5±0,52	1,7±0,65* <i>p=0.0338</i>	1,92±0,91	1,5±0,76
2 N=33	4	3,3±0,47* <i>p=0.0512</i>	2,06±1,14	1,54±0,93* <i>p=0.003</i>
3 N=25	3,72±0,45	2,8±0,5* <i>p=0.0148</i>	2,04±1,24	1,72±1,02

Примечание: M - средняя арифметическая. σ -стандартное отклонение. * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test).

Повторная оценка степени тяжести после проведенного лечения показала статистически значимое снижение показателей во всех группах по шкале IGA, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии (таблица 9). По шкале

PGA достоверное снижение показателей степени тяжести было зарегистрировано только во второй группе пациентов с тяжелой степенью тяжести акне.

Ниже на рисунках 4-9 представлены клинические результаты проводимого лечения для каждой из исследованных групп.



Рисунок 4 – Пациент из 1 группы исследования.

Примечание: Пациентке 15 лет. Проведена топическая терапия адапаленом 1 раз в день в течение 1 месяца. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Слева - до, справа - после.



Рисунок 5 – Пациент из 1 группы исследования.

Примечание: Пациентке 18 лет. Проведена топическая терапия адапаленом 1 раз в день в течение 1 месяца. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Слева - до, справа - после.



Рисунок 6 – Пациент из 2 группы исследования.

Примечание: Пациенту 14 лет. Проведена топическая комбинированная терапия бензоила пероксидом и клиндамицином 1 раз в день в течение 1 месяца, системная терапия изотретиноином 8 мг 1 раз в день. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Сверху - до, снизу – после.



Рисунок 7 – Пациент из 2 группы исследования.

Примечание: Пациенту 20 лет. Проведена топическая комбинированная терапия бензоила пероксидом и клиндамицином 1 раз в день в течение 1 месяца, системная терапия изотретиноином 8 мг 1 раз в день. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Слева - до, справа – после.



Рисунок 8 – Пациент из 3 группы исследования.

Примечание: Пациентке 26 лет. Проведена системная терапия изотретиноином 8 мг 1 раз в день и глицином 100 мг 2 раза в день. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Слева - до, справа - после.



Рисунок 9 – Пациент из 3 группы исследования.

Примечание: Пациентке 20 лет. Проведена системная терапия изотретиноином 8 мг 1 раз в день и глицином 100 мг 2 раза в день. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Фото сделано на 30 день после начала проводимого лечения. Слева - до, справа - после.

2.2.3. Объективная оценка уровня стресса

Оценка уровня личностной и ситуационной тревожности при акне

Уровень ЛТ в первой группе определялся как умеренный $44,93 \pm 10,47$, во второй и третьей как высокий $53,1 \pm 11,05$ и $55,7 \pm 9,12$ соответственно. После проведенного лечения выявлено статистически незначимое снижение показателей ЛТ в обеих группах.

Уровень СТ до лечения в первой группе составлял $41,25 \pm 7,75$, что соответствовало умеренной степени тревожности, во второй и третьей регистрировался высокий уровень СТ $49,5 \pm 9,5$ и $49,9 \pm 8,7$ соответственно. В результате проведенной терапии во всех группах наблюдалось достоверное снижение показателей СТ ($p \leq 0,05$) (таблица 10, рисунок 10).

Таблица 10 – Показатели тревожности с распределением по группам

Группа	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	ЛТ (M±σ)		СТ (M±σ)	
Контроль	$29,32 \pm 6,61$	$29,12 \pm 6,65$	$33,6 \pm 10,6$	$34,52 \pm 10,84$
Группа акне	$49 \pm 11,47^{\#}$	$47,75 \pm 10,9$	$45,3 \pm 9,57^{\#}$	$41,4 \pm 9,02$
1-я группа N=38	$44,93 \pm 10,47$	$44,47 \pm 9,78$	$41,25 \pm 7,75$	$37,2 \pm 7,91^*$ $p=0,0512$
2-я группа N=33	$53,1 \pm 11,05$	$51,02 \pm 11,2$	$49,5 \pm 9,5$	$45,66 \pm 8,1^*$ $p=0,0464$
3-я группа N=25	$55,7 \pm 9,12$	$54,8 \pm 8,4$	$49,9 \pm 8,7$	$46,35 \pm 7,62^*$ $p=0,0148$

Примечание: ЛТ – личностная тревожность. СТ – ситуационная тревожность. M – средняя арифметическая. σ – стандартное отклонение. * $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группе акне и группе контроля (Mann-Whitney U test).

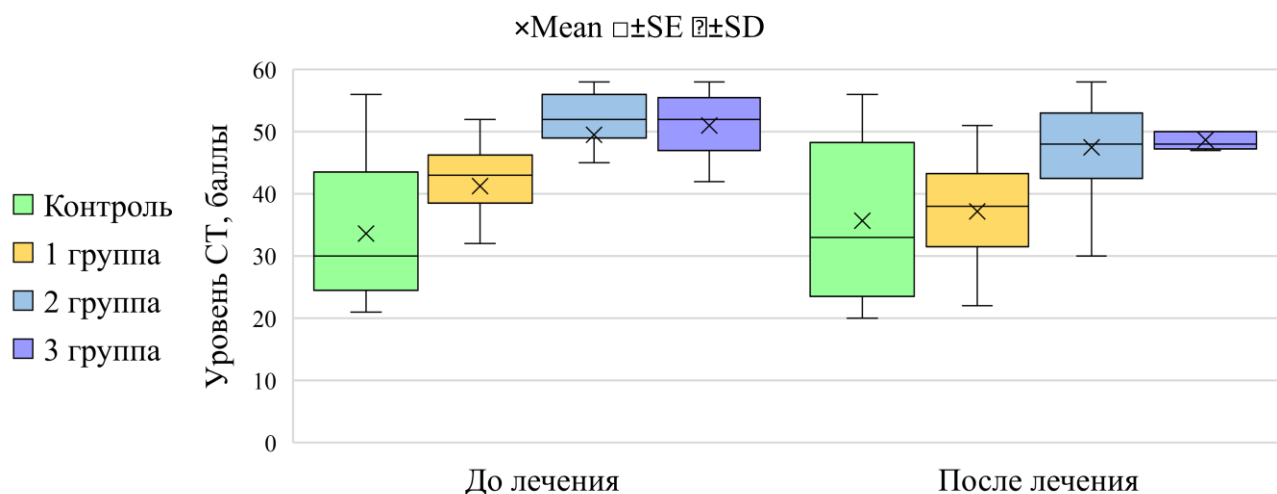


Рисунок 10 – Динамика ситуационной тревожности на фоне проводимого лечения

Примечание: СТ – ситуационная тревожность. Mean - средняя арифметическая. $\square \pm SE$ – стандартная ошибка. $\square \pm SD$ – стандартное отклонение. x – медиана.

В группе сравнения был зарегистрирован низкий уровень личностной тревожности $29,32 \pm 6,61$, умеренный уровень ситуационной тревожности $33,6 \pm 10,6$. Показатели ЛТ $49 \pm 11,47$ и СТ $45,3 \pm 9,57$ у пациентов с акне были статистически значимо выше по сравнению с контролем $29,32 \pm 6,61$ и $33,6 \pm 10,6$ соответственно ($p \leq 0,05$) (таблица 10, рисунок 11).

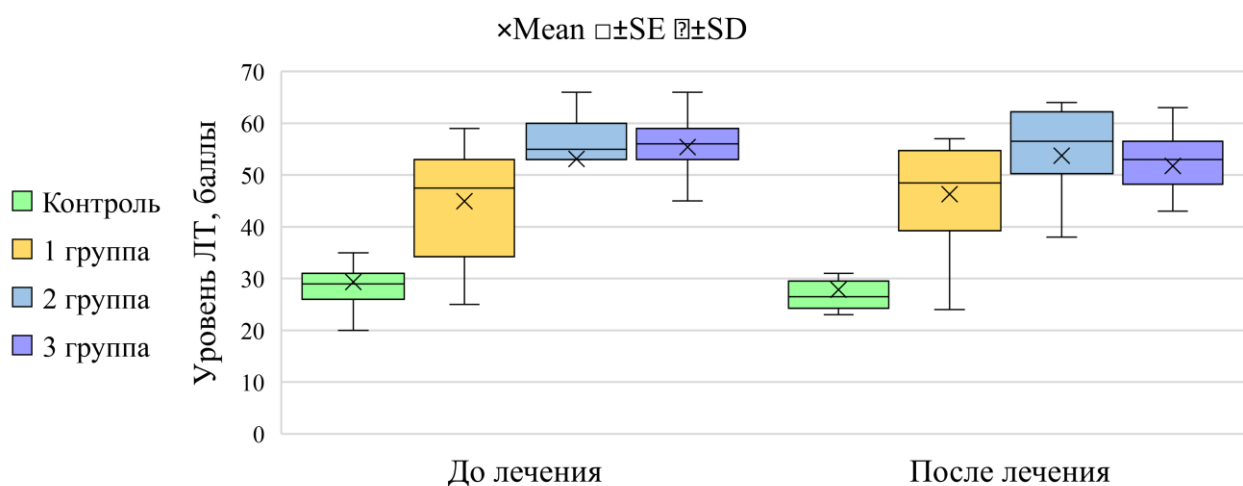


Рисунок 11 – Динамика личностной тревожности на фоне проводимого лечения

Примечание: ЛТ – личностная тревожность. Mean - средняя арифметическая. $\square \pm SE$ – стандартная ошибка. $\square \pm SD$ – стандартное отклонение. x – медиана.

Исходя из полученных результатов анализа тревожности у больных акне с применением опросника Спилбергера-Ханнина, нами были сделаны следующие выводы: незначительное снижение показателей ЛТ на фоне проводимого лечения свидетельствует об отсутствии связи показателя с внешними факторами, и характеризует его как устойчивую предрасположенность индивида к тревоге; СТ положительно коррелирует с характером высыпаний, степенью тяжести акне, и статистически значимо снижается по мере клинического выздоровления. Регистрация высокой степени тревожности обоих видов в 3 группе подтверждает значимость фактора стрессогенности в патогенезе поздних и стойких акне у женщин.

Важно отметить, что исследование проводилось в период пандемии коронавирусной инфекции. Можно предположить, что в связи с внезапной социальной изоляцией, неопределенностью, страхом заболеть и потерять близких, изменением ритма жизни, показатели тревожности в преобладающем большинстве находятся на высоком уровне.

Оценка стрессоустойчивости и социальной адаптации при акне

Анализ вероятности развития хронических заболеваний у пациентов с акне на фоне стресса выявил положительную корреляционную связь между степенью стрессогенности и тяжести заболевания. Следует упомянуть, что у всех пациентов с акне давность дебюта заболевания превышала 1 год.

В 1 группе средний балл составил $147 \pm 54,83$, что соответствовало высокой адаптационной способности к стрессу. У больных акне из 2 и 3 группы средний балл по шкале составил $218,87 \pm 115,04$ и $227,96 \pm 75,05$ баллов соответственно, что свидетельствовало о пороговой адаптационной способности к стрессу в течение прошедшего года. Показатели 3 группы (акне с поздним началом) достоверно превышали показатели первой группы и группы контроля ($p \leq 0,05$) (таблица 11).

Таблица 11 – Результаты оценки опросника Холмса-Раге у пациентов с акне с распределением по группам и возрасту

Группа	Возраст	Шкала Холмса-Раге (M±σ), баллы	Колебания значений
Контроль n=25	< 18 лет	136,2±52,37	41 – 229
	≥18 лет	148,07±65,96	12 – 208
	общая	141,93±81,88	12 – 229
Группа акне (N=96)	общая	190,07±82,83	36 – 599
1-я группа (N=38)	< 18 лет	144,69±47,2	50 – 246
	≥18 лет	153,7±70,65	36 – 246
2-я группа (N=33)	< 18 лет	197,05±58,94	158 – 599
	≥18 лет	226,46 ±91,05	123 – 511
3-я группа (N=25)	≥18 лет	227,96±75,05 [#]	146 – 410

Примечание: n - число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение. # $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группе акне и группе контроля (Mann-Whitney U test)

Углубленный анализ результатов (таблица 12) показал, что больше, чем у половины пациентов акне из первой группы (легкая и средняя степень тяжести) определялась большая сопротивляемость к стрессу, у одной трети – высокий и пороговый уровень адаптации, низкий уровень выявлен не был. Около половины респондентов из второй группы показали высокую сопротивляемость к стрессу, треть пациентов – пороговый и низкий уровень адаптационного потенциала к стрессу. В группе поздних акне преобладала пороговая сопротивляемость к стрессу. В группе сравнения низкая сопротивляемость к стрессу не была зафиксирована, у 16 (64%) была удовлетворительная адаптационная способность (большая и высокая).

Таблица 12 – Характеристика потенциала адаптации к стрессовым событиям и вероятности дебюта или обострения хронического заболевания у обследуемых пациентов

Сопrotивляемость к стрессу (баллы)	1 группа n (%), N 38	2 группа n (%), N 33	3 группа n (%), N 25	Контроль n (%), N 25	Вероятность дебюта (%)
Большая (<150)	23 (60,5)	2 (6,06)	3 (12)	12 (48)	0
Высокая (<190)	9 (23,6)	16 (48,4)	7 (28)	4 (16)	30
Пороговая (<299)	6 (15,7)	9 (27,3)	11 (44)	9 (36)	50
Низкая (> 300)	0	6 (18,2)	4 (16)	0	80

Примечание: n - число больных по каждому критерию. % - процентное соотношение больных по каждому критерию. N - число обследуемых в каждой группе.

Более чем у трети пациентов с акне были зарегистрирован пороговый и низкий адаптационный потенциал к стрессу 37,5 (n=36). Полученные данные свидетельствуют о высокой вероятности развития или обострения хронических заболеваний у данной группы пациентов (от 50 до 80%). Уровень адаптации положительно коррелирует со степенью тяжести, что косвенно подтверждает роль стресса в развитии и усугублении процесса акне.

Наиболее часто встречающиеся жизненные события, приводящие к стрессу представлены на рисунке 12 и 13, у несовершеннолетних и совершеннолетних соответственно.

В группе несовершеннолетних наиболее частыми стрессогенными ситуациями были изменение учебного процесса 73% (переход на дистанционную форму обучения во время пандемии), выдающееся лично достижение и успех 52,2%, травма или болезнь 43,1% (в большинстве случаев обусловленная коронавирусной инфекцией). Чуть реже отмечали изменение социальной активности (связанной с самоизоляцией), нарушение сна и пищевого поведения.

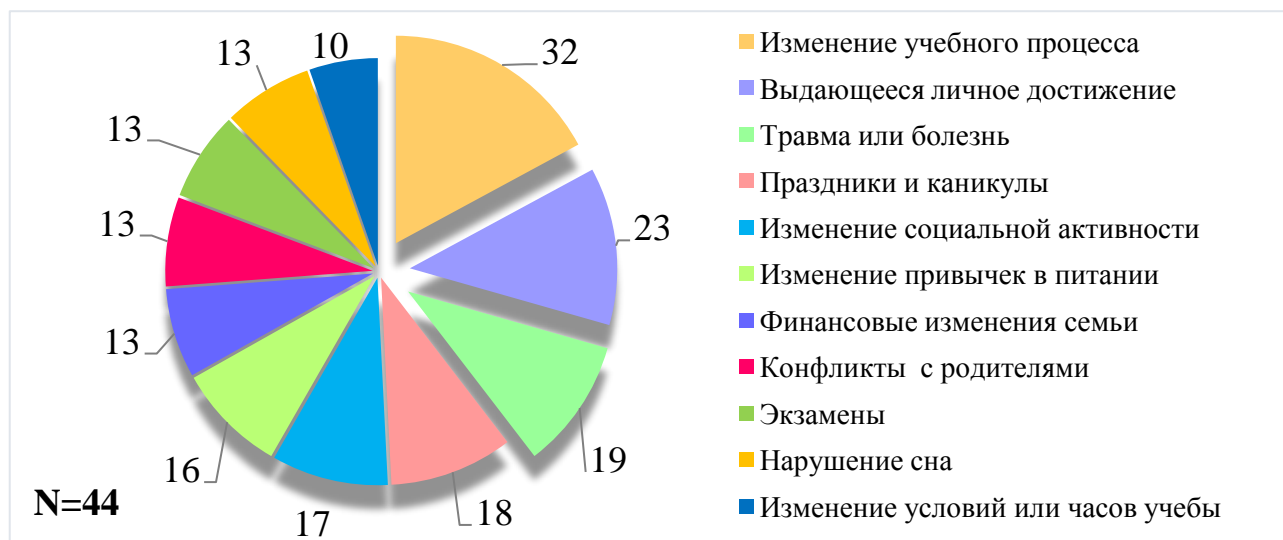


Рисунок 12 – Распределение жизненных ситуаций по результатам опросника Холмса-Раге у несовершеннолетних

После 18 лет наиболее частыми стрессогенными событиями были нарушение сна 61,5%, изменение привычек, связанных с питанием 53,8% (пропуск приемов пищи/ избыточное потребление, несоблюдение водного режима, в т.ч. связано с самоизоляцией) и отказ от индивидуальных привычек 44,2% (регулярные занятия спортом, прогулки с друзьями, путешествия, курение, прием алкоголя).

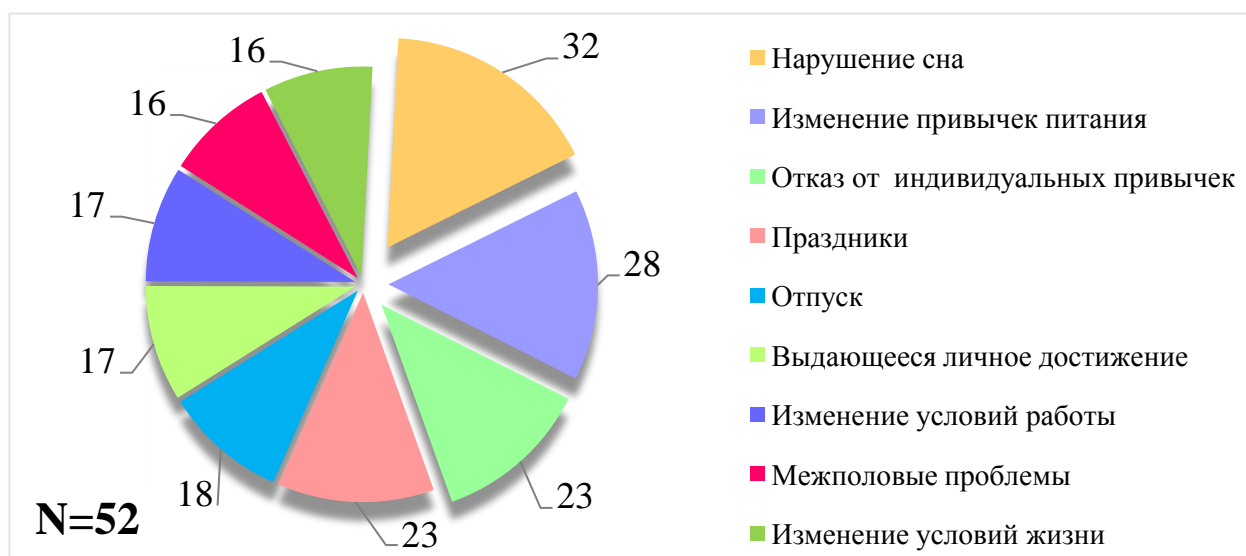


Рисунок 13 – Распределение жизненных ситуаций по результатам опросника Холмса-Раге у совершеннолетних

На основании результатов анализа стрессоустойчивости у больных акне с применением опросника Холмса-Раге, нами были сделаны следующие выводы: больше, чем у трети пациентов акне определяется высокая вероятность дебюта или обострения хронических заболеваний, риск развития соматической патологии зависит от степени воспаления и тяжести патологического процесса акне.

Оценка индекса психологического и социального эффекта воздействия акне

Среднее значение индекса APSEA составляло $59,04 \pm 16,35$ баллов. В таблице 13 представлена динамика показателя на фоне терапии и на 30 день после ее начала. Полученные изменения связанных выборок находятся в зоне статистической значимости ($p \leq 0,05$) в 1 и 2 группах, что свидетельствует об эффективности проводимого лечения. Достоверной зависимости индекса от степени тяжести не выявлено.

Таблица 13 – Распределение индекса APSEA в группах по степени тяжести

	Индекс APSEA ($M \pm \sigma$)	
	До лечения	После лечения
1 группа N=38	$58,66 \pm 20,78$	$49,5 \pm 16,74^*$ $p=0,0148$
2 группа N=33	$59,5 \pm 19,8$	$54,2 \pm 17,72^*$ $p=0,0338$
3 группа N=25	$69,24 \pm 8,42$	$66,08 \pm 11,51$

Примечание: n - число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение. * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что индекс APSEA является эффективным методом контроля терапии акне. Качество жизни пациентов акне зависит от активности кожного процесса, что подтверждается достоверным

снижением индекса на фоне проводимой терапии. Уровень стресса достоверно не влияет на повышение индекса APSEA. Необходимо дальнейшее изучение зависимости показателя от стресса на большей выборке с широким возрастным диапазоном.

2.2.4. Результаты оценки лабораторных исследований

По результатам клинического анализа крови у 19,7% (n=19) больных выявлен лейкоцитоз, у 18,3% (n=18) лимфопения, у 12,5% (n=12) лимфоцитоз, у 10,4% (n=10) эритроцитоз, у 6,25% (n=6) лейкопения. В 23,9% случаев был повышен показатель креатинина (n=23), преимущественно у пациентов легкой степени тяжести, общего билирубина 11,45%, за счет прямой фракции (n=11).

2.2.4.1. Оценка уровня нейропептида вещества Р (SP) в сыворотке крови методом ИФА

Показатели сывороточного уровня исследуемого нейропептида вещества Р (SP) у респондентов с акне $4,86 \pm 3,9$ нг/мл регистрировались достоверно выше, чем в группе контроля $0,75 \pm 0,38$ нг/мл ($p \leq 0,05$).

Таблица 14 – Динамика показателей нейропептидов SP в сыворотке на фоне лечения ($M \pm \sigma$)

Группа	SP, нг/мл	
	До лечения	После лечения
Контрольная группа (n=25)	$0,75 \pm 0,38$	$0,62 \pm 0,29$
1 группа (n=38)	$2,89 \pm 2,3^{\#}$	$1,65 \pm 0,9^{\#}$
2 группа (n=33)	$7,23 \pm 4,3^{\#}$	$3,26 \pm 1,98^{\#\ast}$ $p=0,0069$
3 группа (n=25)	$5,09 \pm 3,08^{\#}$	$3,18 \pm 1,37^{\#\ast}$ $p=0,0127$

Примечание: M - средняя арифметическая. n – число больных. σ - стандартное отклонение. $\# p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группе акне и группе контроля (Mann-Whitney U test). $\ast p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test).

Также перед началом терапии достоверное повышение показателей SP было зарегистрировано во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной ($p \leq 0,05$) (таблица 14). Анализ между группами больных акне показал статистически значимую положительную корреляционную зависимость уровня вещества P от степени тяжести заболевания.

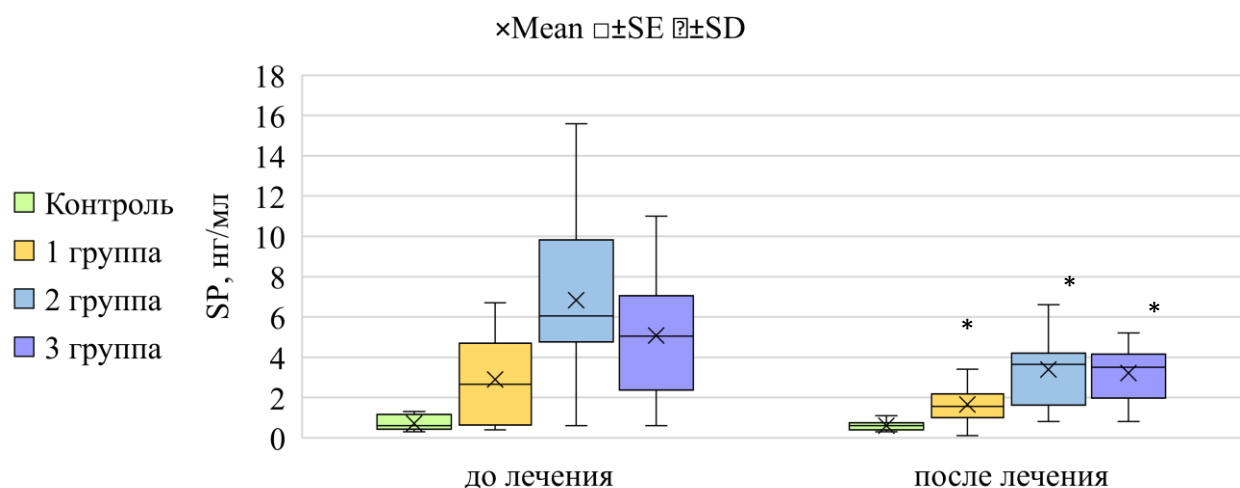


Рисунок 14 – Динамика сывороточного уровня SP на фоне лечения

Примечание: SP – вещество. Mean – средняя арифметическая. SE – стандартная ошибка. SD – стандартное отклонение. * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test).

После проведенного курса терапии показатели SP во всех исследуемых группах показали снижение, однако в 1 группе, оно было зарегистрировано, как статистически незначимое ($p > 0,05$), во 2-й и 3-й группах статистически значимое ($p \leq 0,05$) (таблица 14, рисунок 14).

Повторный анализ показателей в контрольной группе не показал статистически значимых изменений ($p > 0,05$).

2.2.4.2. Оценка уровня нейропептида α -меланоцитостимулирующего гормона (α -MSH) в сыворотке крови методом ИФА

Обнаружено, что у больных акне перед началом лечения уровень α -MSH в сыворотке крови, составлявший $9559,09 \pm 641,35$ пкг/мл, был статистически

значимо выше показателя в группе контроля – $7470 \pm 530,63$ пкг/мл ($p \leq 0,05$). Такое же статистическое распределение наблюдается в каждой исследуемой группе по сравнению с контролем (таблица 15). При этом достоверная зависимость уровня а-MSH от степени тяжести заболевания не была зарегистрирована.

Таблица 15 – Динамика показателей нейропептидов а-MSH в сыворотке на фоне лечения ($M \pm \sigma$)

Группа	а-MSH, пкг/мл	
	До лечения	После лечения
Контрольная группа (n=25)	$7470 \pm 530,63$	$6960 \pm 604,43$
1 группа (n=38)	$9591,66 \pm 767,17^{\#}$	$8416,66 \pm 788,26$
2 группа (n=33)	$9520 \pm 487,16^{\#}$	$8420 \pm 537,94$
3 группа (n=25)	$9604 \pm 498,22^{\#}$	$8527,27 \pm 860,33$

Примечание: М - средняя арифметическая. n – число больных. σ - стандартное отклонение. $\# p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группе акне и группе контроля (Mann-Whitney U test).

После проведенной терапии показатели а-MSH незначительно снизились, но были зарегистрированы в статистически незначимом диапазоне по сравнению с контролем (рисунок 15). Дальнейший сравнительный анализ между исследуемыми группами акне также не выявил достоверных расхождений в показателях уровня а-MSH.

Таким образом, в результате исследований методом ИФА обнаружено, что в сыворотке крови больных акне статистически значимо повышен уровень содержания а-MSH. На фоне проведенного лечения отмечается тенденция к снижению показателей уровня нейропептидов, однако достоверных различий по

критерию Уилкоксона в отношении α -MSH не выявлено, критерий находится в зоне неопределенности.

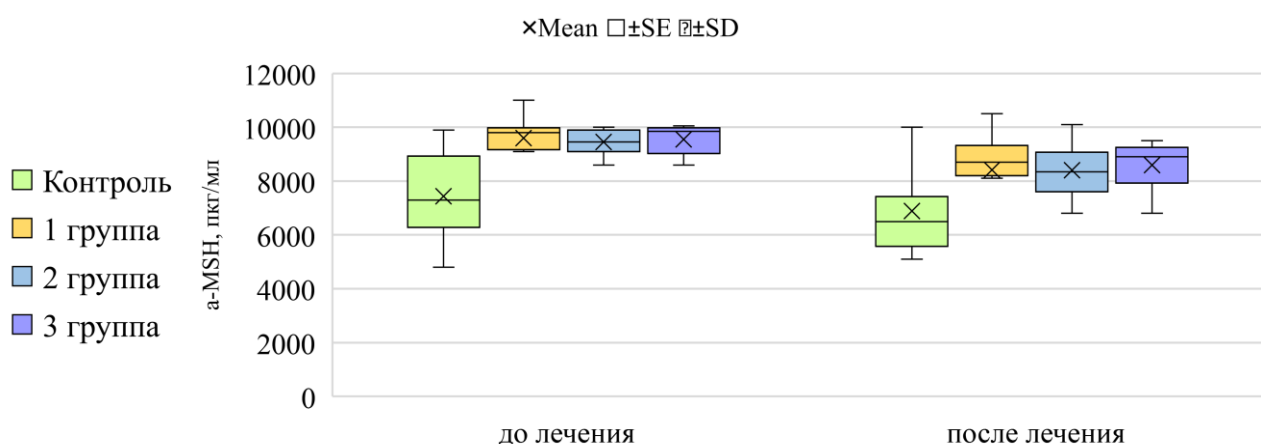


Рисунок 15 – Динамика сывороточного уровня α -MSH на фоне лечения

Примечание: α -MSH – альфа-меланоцитстимулирующий гормон. Mean – средняя арифметическая. SE – стандартная ошибка. SD – стандартное отклонение.

2.2.4.3. Результаты обследования иммунного статуса

В сравнении с контролем, в группах акне были выявлены достоверные изменения иммунного статуса: повышены процентные и абсолютные значения $CD3+CD4+$, снижены уровни $CD3+CD8+$ лимфоцитов, повышены абсолютные значения $CD19+$ (таблица 16). Наличие активного воспаления ассоциировалось с выраженным дефицитом процентного значения $CD3+CD16/CD56+$ ($6,17 \pm 8\%$ в сравнении с контролем $12,26 \pm 13,24\%$) лимфоцитов.

Таблица 16 – Иммунологические показатели в 1 и 2 группе в сравнении с контролем

Иммунологический параметр	Контроль	Акне	
		1 группа	2 группа
$CD3+$ лимфоциты, %	$79,43 \pm 1,61$	$74,48 \pm 6,96$	$75,08 \pm 7,36$
$CD3+$ лимфоциты, абс., кл/мкл	$2071 \pm 159,03$	$1672 \pm 243,24$	$1751,44 \pm 437,58$
$CD3+CD4+$ лимфоциты, %	$35,5 \pm 5,05$	$46,56 \pm 5,37$	$46,1 \pm 6,88$
$CD3+CD4+$ лимфоциты, абс., кл/мкл	$596,67 \pm 266,9$	$1234 \pm 137,58$	$1155,37 \pm 261,91$
$CD3+CD8+$ лимфоциты, %	$38,467 \pm 7,57$	$23,7 \pm 2,35$	$26,35 \pm 7,04$

Продолжение таблицы:

CD3+CD8+ лимфоциты, абс.	753,33±441,63	365,2±131,23	496,11±232,71
CD3-CD16/CD56+ лимфоциты, %	13,33±4,9	13,3±5,59	11,97±5,74
CD3-CD16/CD56+ лимфоциты, абс., кл/мкл	255±96,56	301±73,97	237,77±112,18
CD3+CD16/CD56+ лимфоциты, %	12,26±13,24	10,64±8,07	1,85±0,88
CD19+ лимфоциты, %	12,73±3,82	16,56±6,89	15,55±6,53
CD19+ лимфоциты, абс., кл/мкл	245±142,57	455±215,05	379,77±158,48

Примечания: М - средняя арифметическая. n – число больных. σ -стандартное отклонение

В ходе проведенной комбинированной терапии у пациентов 3 группы с применением системных ретиноидов (изотретиноина) и нейромедиатора глиниц в иммунном статусе отмечалось снижение абсолютных значений лимфоцитов, снижение абсолютных значений CD3+ лимфоцитов, незначительное снижение содержания В-лимфоцитов (CD19и NK-клеток (CD16+CD56+)) (таблица 17-18).

Таблица 17 – Динамика иммунологических показателей у пациентов с акне в результате комбинированной терапии из 3 группы

Иммунологический параметр	Единицы измерения	Норма	(Me) (LQ-UQ)	
			До лечения	После лечения
CD3+ лимфоциты, %	%	60-76	75,91 (70,6-80,6)	77,6 (68,6-82,5)
CD3+ лимфоциты, абс.	кл/мкл	1100-1700	1557,5 (1144,0- 1864,0)	1165,8 (932,5-1539,0) p=0,0601
CD3+CD4+ лимфоциты, %	%	38-46	45,5 (37,3-50,4)	44,8 (37,2-51,9)
CD3+CD4+ лимфоциты, абс.	кл/мкл	700-1100	798,2 (571,6-906,5)	696,5 (568,3-902,3)
CD3+CD8+ лимфоциты, %	%	31-40	26,05 (23,8-31,2)	24,2 (22,4-32,1)
CD3+CD8+ лимфоциты, абс.	кл/мкл	500-1000	418,8 (295,3-697,6)	427,0 (299,2-521,8)
CD16+CD56+ лимфоциты, %	%	10-19	11,9(8,5-17,8)	11,1 (5,9-16,2)* p=0,0208
CD16+CD56+ лимфоциты, абс.	кл/мкл	200-400	196,7 (166,9-306,0)	153,5 (68,6-238,2)

Продолжение таблицы:

CD19+ лимфоциты, %	%	11-16	12,95 (9,55-19,4)	12,2 (8,8-17,9) <i>p=0,0601</i>
CD19+ лимфоциты, абс.	кл/мкл	200-400	280,3 (214,8-405,4)	222,2 (173,6-279,9)* <i>p=0,034</i>
Лимфоциты, %	%		31,3 (28,6-35,7)	29,0 (25,5-31,9) <i>p=0,0681</i>
Лимфоциты, абс.	кл/мкл	1000-4000	1875 (1521-2187,8)	1570 (1368-2057)* <i>p=0,0278</i>
Лейкоциты	кл/мкл	4000-9000	5915 (4063-6534)	5823,5 (4789,3-6655,0)

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). М - средняя арифметическая. Ме – медиана. σ - стандартное отклонение. LQ-UQ -25-75 перцентили.

Таблица 18 – Сравнение иммунологических показателей по маркеру личностной тревожности

Иммунологический параметр	Норма	Контроль	Пациенты с высоким уровнем ЛТ
CD3+ лимфоциты, %	60-76	79,43±1,61	74,97±8,42
CD3+ лимфоциты, абс., кл/мкл	1100-1700	2071±159,03	1604,62±439,04
CD3+CD4+ лимфоциты, %	38-46	35,5±5,05	46,12±7,11
CD3+CD4+ лимфоциты, абс., кл/мкл	700-1100	596,67±266,9	1125,66±295,68
CD3+CD8+ лимфоциты, %	31-40	38,467±7,57	25,26±7,03
CD3+CD8+ лимфоциты, абс.	500-1000	753,33±441,63	434,75±219,67
CD3-CD16/CD56+ лимфоциты, %		13,33±4,9	14,21±6,08
CD3-CD16/CD56+ лимфоциты, абс., кл/мкл		255±96,56	273,37±109,08
CD3+CD16/CD56+ лимфоциты, %	10-19	12,26±13,24	6,17±8
CD19+ лимфоциты, %	11-16	12,73±3,82	15,08±7,67
CD19+ лимфоциты, абс., кл/мкл	200-400	245±142,57	378±195,85
Лимфоциты, %		32,6±10,01	37,37±7,32
Лимфоциты, абс., кл/мкл	1000-4000	1898±505,71	2030,25±702,71
Лейкоциты, кл/мкл	4000-9000	6322,8±677,3	5652,75±1957,4

Примечание: М – средняя арифметическая, σ – стандартное отклонение

У пациентов с высоким уровнем личностной тревожности показатели адаптивного цитотоксического иммунитета (CD8+) и NK-клеток (CD16/CD56+) регистрировался ниже нормы. Полученные данные свидетельствуют об пониженной цитотоксической активности адаптивного иммунитета у пациентов акне особенно с высокой стрессовой нагрузкой. Иммунодепрессия, вызванная стрессом, может приводить к снижению количества функциональных Т-клеток, способных адекватно реагировать на воспалительные процессы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния стресса и его воздействия на адаптационные механизмы, характер течения и степень тяжести заболевания, адаптивный иммунитет показало, что более чем у трети пациентов отмечается высокий риск развития дебюта или обострения дерматоза и хронических заболеваний.

Полученные данные свидетельствуют о снижении цитотоксической активности адаптивного иммунитета у пациентов, особенно с высокой стрессовой нагрузкой. В результате этого иммунодепрессия, вызванная стрессом, может приводить к снижению количества функциональных Т-клеток, способных адекватно реагировать на воспалительный процесс и характер развития заболевания.

Выявлена взаимосвязь нейроиммунных взаимоотношений между показателями стрессогенности и уровнем вещества Р и α -меланоцитостимулирующего гормона, определена их роль и участие в формировании нейрогенного воспаления в патофизиологии акне.

Выводы

1. Выявлены высокий уровень ситуационной тревожности у 59 % (n=57) и средний у 34% (n=34) пациентов, а также высокий уровень личностной тревожности у 72 % (n=69) и средний её уровень - у 18,75% (n=18) пациентов, и установлена прямая корреляционная связь между стрессом и степенью тяжести заболевания ($r=0,636$). Так, уровни ситуационной тревожности регистрируется как умеренные в первой - $41,25 \pm 7,75$ и $37,2 \pm 7,91$ ($p=0,0512$), высокие во второй $49,5 \pm 9,5$ и $45,66 \pm 8,1$ ($p=0,0464$), и третьей группе - $49,9 \pm 8,7$ и $46,35 \pm 7,62$ ($p=0,0148$) до и после лечения. При этом во второй и третьей группе регистрировалась пороговая и низкая адаптационная способность к стрессу $218,87 \pm 115,04$ и $227,96 \pm 75,05$ соответственно.

2. Выявлено повышение сывороточного уровня нейропептида – вещества P и α - MSH гормона - до лечения в первой до $2,89 \pm 2,3$ нг/мл и $9591,66 \pm 767,17$ пкг/мл, второй до $7,23 \pm 4,3$ нг/мл и $9520 \pm 487,16$ пкг/мл, и третьей группе с поздним началом акне до $5,09 \pm 3,08$ нг/мл и $9604 \pm 498,22$ пкг/мл соответственно по сравнению с группой контроля $0,75 \pm 0,38$ нг/мл и $7470 \pm 530,63$ пкг/мл. На фоне проводимой терапии только нейропептид SP дал достоверное снижение во второй и третьей группах до $3,26 \pm 1,98$ нг/мл ($p=0,0069$) и $3,18 \pm 1,37$ нг/мл ($p=0,0127$) соответственно, что делает его диагностическим маркером нейрогенного воспаления при акне.

3. Установлена взаимосвязь между степенью стрессогенности и уровнем нейропептидов, сопровождающаяся достоверным превышением вещества P ($7,55 \pm 3,42$ нг/мл) в группе с низким адаптационным потенциалом к стрессу. У пациентов с высокой стрессовой нагрузкой был выявлен дефицит адаптивного цитотоксического иммунитета CD3+CD8+ ($25,26 \pm 7,03\%$ в сравнении с контролем $38,467 \pm 7,57\%$) и NK-клеток CD3+CD16/CD56+ ($6,17 \pm 8\%$ в сравнении с контролем $12,26 \pm 13,24\%$) лимфоцитов, влияющий на характер течения и прогноз заболевания.

4. Показана клинико-иммунологическая эффективность комбинированной терапии, сопровождающаяся снижением степени тяжести с $3,72 \pm 0,45$ до $2,8 \pm 0,5$ ($p=0.0148$) по шкале IGA, снижением CD3+ лимфоцитов (с $1557,5$ до $1165,8$ кл/мкл, $p=0.0601$), В-лимфоцитов CD19+ (с $280,3$ кл/мкл до $222,2$ кл/мкл, $p=0.034$), NK-клеток CD16+CD56+ (с $11,9\%$ до $11,1\%$, $p=0.0208$) и нейропептидов SP с $5,09 \pm 3,08$ до $3,18 \pm 1,37$ нг/мл, ($p=0,0127$), α -MSH с $9604 \pm 498,22$ до $8527,27 \pm 860,33$ пкг/мл после лечения, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

Практические рекомендации

1. Внедрение в клиническую практику оценки психологического статуса и диагностики биологических маркеров нейрогенного воспаления позволит повысить терапевтический эффект и улучшить профилактику рецидивов дерматоза.

2. Важной и неотъемлемой составляющей программы лечения является комплексная оценка уровня стресса по трем методикам, посредством опросников стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге, индекса психологического и социального эффекта воздействия акне -APSEA. Методика личностной и ситуационной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханнина имеет практическое значение при скрининговой оценке личностных качеств пациента с акне в рамках первичного дерматологического приема.

3. Доказанная эффективность нейромедиатора - препарата Глицин - позволяет рекомендовать его для включения в комплексную терапию акне.

4. Механическое повреждение сальных желез может способствовать высвобождению нейропептидов, в т.ч. вещества Р, запуская процесс нейрогенного воспаления, и влиять на характер течения заболевания.

5. Разработанная система диагностики стресса и оптимизация терапии различных клинических форм акне применяется в курсе лекций на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ РОСБИОТЕХ, г.Москва; и в ООО «Лекарь», г. Красногорск.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛТ – личностная тревожность

НВ – нейрогенное воспаление

ОТ-ПЦР - полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПОМК – пропiomеланокортин

СЖ – сальная железа

СТ – ситуационная тревожность

ФНО - фактора некроза опухоли α .

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

АМПК-SREBP-1 – сигнальный путь

APSEA (Assessme of the Psychological and Social Effects of Acne) - индекса психологического и социального эффекта воздействия акне

AR – рецептор андрогена

ВМР – сигнальный путь

CD - кластер дифференцировки

CRH – кортикотропин-релизинг гормон

DHEA-S - Дегидроэпиандростерона сульфат

DHT - дигидротестостерон

Edar – сигнальный путь

FoxO1 – фактор транскрипции

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IL - интерлейкин

МАРК – сигнальный путь

Мус - сигнальный путь

НК– естественные киллеры

Notch – сигнальный путь

PAR - рецептор, активируемый протеиназой

Shh – сигнальный путь

SP – субстанция P, вещество P

TLR - Toll-подобные рецепторы

Wnt – сигнальный путь

α -MSH (α -MCT) – альфа-меланоцитстимулирующий гормон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акне и зуд: патогенетические основы нейрогенного воспаления / Е. Е. Сидоренко, А. Н. Львов, А. В. Миченко, О. А. Сидоренко, Н. Г. Коленко // Медицинский алфавит. – 2022. – № 8. – С. 7-11. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-9-7-11.
2. Акне: проблема и решение / С. А. Масюкова, В. В. Гладько, Н. Н. Кахишвили, И. В. Ильина, Э. Г. Санакоева, О. В. Гладько, С.С. Землякова – Москва : федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный университет пищевых производств" , 2017. – 69 с.
3. Активность секретируемых антимикробных пептидов, иммуноглобулины и микробиота кожи при акне / В. Г. Арзуманян, С. А. Масюкова, А. Ю. Сергеев, Д.В. Гребенюк, И.В. Ильина, Н.О. Вартанова, О.А. Шмелева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 1. – С. 88-94. – DOI 10.14427/jipai.2017.1.87.
4. Аравийская, Е. Р. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 3. – С. 102-109.
5. Белякова, Г. Л. Общие подходы и выбор терапии при акне различной степени тяжести / Г. Л. Белякова // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2021. – № 1. – С. 9-13. – DOI 10.46393/2782-1714_2021_1_9_13.
6. Боровая, А. С. Экспрессия антимикробных пептидов у больных акне, получающих лечение системным изотретиноином: специальность 14.01.10 "Кожные и венерические болезни": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Боровая Алёна Сергеевна. – Москва, 2013. – 12 с.
7. Бочарова, В. В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни / В. В. Бочарова // Дерматология та венерология. – 2015. – № 2(68). – С. 42-48.

8. Волкова, Е. Н. Патогенетическая терапия больных акне / Е. Н. Волкова, А. А. Григорьева, И. В. Елистратова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С. 82-89.
9. Генные сети липидного метаболизма / Н. А. Колчанов, М. И. Воевода, Т. Н. Кузнецова, В. А. Мордвинов, Е. В. Игнатьева // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – Т. 26, № 2. – С. 29-42.
10. Горячкина, М. В. Комплексная терапия поздних акне у женщин / М. В. Горячкина, Т. А. Белоусова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2014. – № 3. – С. 8-12.
11. Грязева, Н. В. Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени / Н. В. Грязева, А. В. Тамразова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 9. – С. 12-15. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-9-12-15.
12. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 т. / Л.А. Голдсмит, С.И. Кац, Б.А.Джилкрест, Э.С. Паллер, Д.Д. Леффель, К. Вольф; пер. с англ.; общ. ред. Н.Н. Потекаева, А.Н Львова. – Изд. 2-е, исп., перер., доп. – М. : Издательство Панфилова, 2015– . Т. 1. – 2015. – 992 с.: ил.
13. Додонова, С. А. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты / С. А. Додонова, А. Е. Белых, И. И. Бобынцев // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2018. – № 1. – С. 99-108. – DOI 10.21626/vestnik/2018-1/15.
14. Долотов, О. В. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон как регулятор гипоталамо-гипофизарной оси / О. В. Долотов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2020. – Т. 106, № 6. – С. 683-695. – DOI 10.31857/S0869813920060047.
15. К вопросу о взаимосвязи стресса и нейрогенного воспаления при поздних акне / Г. Л. Беякова, В. В. Гладько, С. А. Масюкова, И. В. Ильина // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2025. – Т. 5, № 2. – С. 8-10. – DOI 10.36107/2782-1714_2025-5-2-8-10.

16. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения / Т. А. Гребенникова, Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская, Г. А. Мельниченко // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 74-81. – DOI 10.17116/terarkh201688674-81.

17. Клинические рекомендации. Акне вульгарные / под редакцией А.А. Кубанова, А.В. Самоцова, Е.Р. Аравийской, И.Н. Кондрахиной, Ю.Б. Махаковой, Д.И. Ласеева Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2020. – 10 с.

18. Комбинированная терапия инверсных акне с учетом особенностей иммунного ответа и микробиоты кожи / Е. В. Сорокина, С. А. Масюкова, Э. А. Ахматова, Н.К. Ахматова, М.А. Кузьминская // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 151-153.

19. Корреляция уровня нейропептидов с тяжестью течения акне / С. А. Масюкова, Г. Л. Белякова, И. В. Ильина, Е.В. Сорокина, Г.Н. Тарасенко // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2023. – Т. 6, № 5. – С. 21-24. – DOI 10.34852/GM3CVKG.2023.25.55.044.

20. Кучер, А. Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни / А. Н. Кучер // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 171-181. – DOI 10.20538/1682-0363-2020-2-171-181.

21. Левицкая, Н. Г. Меланокортиновая система / Н. Г. Левицкая, А. А. Каменский // Успехи физиологических наук. – 2009. – Т. 40, № 1. – С. 44-65.

22. Масюкова, С. А. Акне: проблема и решение / С. А. Масюкова, С. Н. Ахтямов // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 217-224.

23. Масюкова, С. А. Современные возможности эффективной терапии акне: место изотретиноина / С. А. Масюкова, Э. Г. Санакоева // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2015. – № 4. – С. 17-20.

24. Миноциклин и стафилококковая микробиота при акне / В. Г. Арзуманян, С. А. Масюкова, Д. В. Гребенюк, И.В. Ильина, А.Ю. Сергеев,

З.А. Алиева, Т.А. Артемьева, Л.М. Бутовченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 4. – С. 80-85. – DOI 10.14427/jirai.2016.4.80.

25. Мяделец, О. Д. Гистофизиология жиросодержащих структур кожи: учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальности "Лечебное дело" / О. Д. Мяделец, И. С. Соболевская, В. О. Мяделец. – Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2015. – 290 с. – ISBN 978-985-466-729-4.

26. Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах / А. А. Кубанова, В. А. Смольяникова, В. В. Чикин, А. Э. Карамова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 57-61.

27. Новые данные о микробиоме здоровой кожи и его значении в развитии дерматозов (обзор) / В. В. Гладько, С. А. Масюкова, С. С. Землякова, И. В. Ильина // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 4. – С. 17-24.

28. Носачева, О. А. Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью / О. А. Носачева, Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 42-47.

29. Носачева, О. А. Современные методы лечения угревой болезни у детей / О. А. Носачева, Р. М. Торшхоева, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 23-30.

30. Объективная оценка уровня стресса у пациентов акне / Г. Л. Белякова, В. В. Гладько, С. А. Масюкова, Е.В. Сорокина, Г.Н. Тарасенко // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2023. – Т. 6, № 4. – С. 19-24. – DOI 10.34852/GM3CVKG.2023.44.86.034.

31. Олисова, О. Ю. Современные подходы к местной терапии угревой болезни / О. Ю. Олисова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – № 2. – С. 15-18.

32. Орлова, Е. А. Нейроиммунные взаимодействия в патогенезе atopического дерматита: современное состояние проблемы / Е. А. Орлова, Ю. А.

Кандрашкина, Е. М. Костина // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 8. – С. 27-33. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.8.27-33.

33. Орлова, Е. А. Участие нейрогенного воспаления в патогенезе хронической психогенной крапивницы / Е. А. Орлова, Б. А. Молотилор // Практическая медицина. – 2012. – № 6(61). – С. 51-55.

34. Особенности патогенеза и терапии больных акне / Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова // Лечащий врач. – 2017. – № 7. – С. 71.

35. Перламутров, Ю. Н. Современные аспекты эффективной терапии акне vulgaris / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 5. – С. 51-54.

36. Попова, О. В. Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психосоматическая коррекция в практике врача-терапевта / О. В. Попова, С. И. Кузнецов // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2011. – № 3. – С. 122-125.

37. Психосоциальный статус и качество жизни при различных клинических формах акне / Э. Г. Санакоева, С. А. Масюкова, Т. В. Соколова, Э. В. Введенская, Г. Л. Белякова // Медицинский вестник МВД. – 2021. – № 4(113). – С. 25-28. – DOI 10.52341/20738080_2021_113_4_25.

38. Роль микробиоты кожи при инверсных акне / Е. В. Сорокина, С. А. Масюкова, В. Г. Арзуманян, Т. В. Рубашева // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 154-155.

39. Роль нейропептидов в формировании нейрогенного воспаления при акне / Г. Л. Белякова, В. В. Гладько, С. А. Масюкова, И. В. Ильина // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 744-748. – DOI 10.17116/klinderma202221061744.

40. Румянцев, А. Г. Патогенетический механизм воспаления при акне / А. Г. Румянцев, О. М. Демина, Е. В. Райкина // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 19-26. – DOI 10.46235/1028-7221-002-PMO.

41. Самцов, А. В. Миноциклин в системной терапии акне / А. В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 1. – С. 67-71. – DOI 10.25208/vdv1105-2020-96-1-67-71.
42. Самцов, А. В. Новые технологии в комбинированной топической терапии акне / А. В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 3. – С. 75-79. – DOI 10.25208/vdv1157.
43. Самцов, А. В. Современная патогенетическая терапия акне / А. В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95, № 1. – С. 77-81. – DOI 10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81.
44. Санакоева, Э. Г. Многофакторный анализ особенностей течения, диагностики и лечения акне средней и тяжелой степеней тяжести как основа совершенствования качества медицинской помощи : специальность 14.01.10 "Кожные и венерические болезни" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Санакоева Элина Георгиевна, 2019. – 267 с.
45. Сидоренко, Е. Е. Современные тенденции в исследовании патогенеза акне / Е. Е. Сидоренко, А. Н Львов // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 10-14. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.14.10-14.
46. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов / Э. Г. Санакоева, С. А. Масюкова, И. В. Ильина, Э. В. Введенская, Д. В. Плиева, П. М. Алиева, Г. Д. Мамашева// Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 6. – С. 37-42.
47. Тамразова, О. Б. Акне и малассцеозиозы у детей и подростков / О. Б. Тамразова, И. М. Османов //М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – С. 9-12.
48. Церикидзе, Н. Г. Акне и розацеа: сходства и различия / Н. Г. Церикидзе, Л. Р. Сакания, И. М. Корсунская // Consilium Medicum. – 2024. – Т. 26, № 8. – С. 530-534. – DOI 10.26442/20751753.2024.8.202957.
49. Эффекторы врожденного иммунитета в патогенезе и дифференциальной диагностике эритем / Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова, С. А.

Сходова, С. А. Масюкова, Е. Л. Чалая // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 24-32. – DOI 10.17116/klinderma201716224-32.

50. A comparative study of Cutibacterium (Propionibacterium) acnes clones from acne patients and healthy controls / H.B. Limholt, C.F.P. Scholz, H. Bruggemann, H. Tettelin //Anaerobe. – 2017. – Т. 47. – С. 57-63.

51. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin–receptor complex / E.J. Brown, M.W. Albers, T.B. Shin, K. Ichikawa et al. //Nature. – 1994. – Т. 369. – №. 6483. – С. 756-758.

52. A precision microbiome approach using sucrose for selective augmentation of Staphylococcus epidermidis fermentation against Propionibacterium acnes / Y. Wang, M.S. Kao, J. Yu, S. Huang et al. //International journal of molecular sciences. – 2016. – Т. 17. – №. 11. – С. 1870.

53. A role for interleukin-1 in epidermal differentiation: regulation by expression of functional versus decoy receptors / M.S. Eller, M. Yaar, K. Ostrom, D.D. Harkness et al. //Journal of cell science. – 1995. – Т. 108. – №. 8. – С. 2741-2746.

54. A Substance P (SP)/Neurokinin-1 Receptor Axis Promotes Perineural Invasion of Pancreatic Cancer and Is Affected by lncRNA LOC389641 / T. Ji, K. Ma, H. Wu, T. Cao //Journal of Immunology Research. – 2022. – Т. 2022. – №. 1. – С. 5582811.

55. A unique metabolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse / A. A. Butler, R. A. Kesterson, K. Khong, M. J. Cullen et al. // Endocrinology. – 2000. – Т. 141. – №. 9. – С. 3518-3521.

56. Acne as an altered dermato-endocrine response problem / S. Briganti, E. Flori, A. Mastrofrancesco, M. Ottaviani //Experimental Dermatology. – 2020. – Т. 29. – №. 9. – С. 833-839.

57. Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease / E. Antiga, A. Verdelli, D. Bonciani, V. Bonciolini et al. // Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia. – 2015. – Т. 150. – №. 2. – С. 247-254.

58. Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment / M. Borlu, Z. Karaca, H. Yildiz, F. Tanriverdi et al. //Growth Hormone & IGF Research. – 2012. – T. 22. – №. 2. – C. 82-86.
59. ACTH antagonists / A.J. Clark, R. Forfar, M. Hussain, J. Jerman et al. //Frontiers in Endocrinology. – 2016. – T. 7. – C. 101.
60. Adult acne versus adolescent acne: a retrospective study of 1,167 patients / N. Skroza, E. Tolino, A. Mambrin, S. Zuber et al. //The Journal of clinical and aesthetic dermatology. – 2018. – T. 11. – №. 1. – C. 21-25.
61. Adult female acne: a guide to clinical practice / E. Bagatin, T.H.P. Freitas, M.C. Rivitti-Machado, M.C.R. Machado et al. //Anais brasileiros de dermatologia. – 2019. – T. 94. – №. 01. – C. 62-75.
62. Afamelanotide in the treatment of dermatologic disease / M. M. McNeil, A. F. Nahhas, T. L. Braunberger, I. H. Hamzavi //Skin therapy letter. – 2018. – T. 23. – №. 6. – C. 6-10.
63. Aizawa, H. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne / H. Aizawa, M. Niimura //The Journal of dermatology. – 1995. – T. 22. – №. 4. – C. 249-252.
64. Alpha -Melanocyte-stimulating hormone protects from ultraviolet radiation-induced apoptosis and DNA damage / M. Böhm, I. Wolff, T. E. Scholzen, S. J. Robinson et al. //Journal of Biological Chemistry. – 2005. – T. 280. – №. 7. – C. 5795-5802.
65. Alpha-melanocyte stimulating hormone inhibits monocytes adhesion to vascular endothelium / Y. Yang, W. Zhang, L. Meng, H. Yu et al. //Experimental biology and medicine. – 2015. – T. 240. – №. 11. – C. 1537-1542.
66. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone / C.C. Zouboulis, H. Akamatsu, K. Stephanek, C.E. Orfanos //Skin Pharmacology and Physiology. – 1994. – T. 7. – №. 1-2. – C. 33-40.

67. Androgens modulate keratinocyte differentiation indirectly through enhancing growth factor production from dermal fibroblasts / C. Kumtorrut, T. Yamauchi, S. Koike, S. Aiba et al. //Journal of dermatological science. – 2019. – T. 93. – №. 3. – C. 150-158.

68. Antibiotic resistance risk with oral tetracycline treatment of acne vulgaris / M. A. Swallow, R. Fan, J. M. Cohen, C. G. Bunick //Antibiotics. – 2022. – T. 11. – №. 8. – C. 1032.

69. Asadi, S. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells / S. Asadi, K.D. Alysandratos, A. Angelidou //Journal of Investigative Dermatology. – 2012. – T. 132. – №. 2. – C. 324-329.

70. Assessment of prevalence, knowledge, attitude, and psychosocial impact of acne vulgaris among medical students in Saudi Arabia / A. Z. Allayali, B. N. Asseri, N. I. AlNodali, R. N. M. Alhunaki et al. //J Clin Exp Dermatol Res. – 2017. – T. 8. – C. 404.

71. Bale, T. L. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors / T. L. Bale, W. W. Vale //Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – T. 44. – №. 1. – C. 525-557.

72. Bansal, C. J. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria / C. J. Bansal, A. S. Bansal //Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2019. – T. 15. – №. 1. – C. 56.

73. Bayer-Garner, I. B. Immunohistochemical staining for androgen receptors: a sensitive marker of sebaceous differentiation / I. B. Bayer-Garner, V. Givens, B. Smoller //The American journal of dermatopathology. – 1999. – T. 21. – №. 5. – C. 426-431.

74. Bayliss, W. M. On the origin from the spinal cord of the vaso-dilator fibres of the hind-limb, and on the nature of these fibres / W. M. Bayliss //The Journal of physiology. – 1901. – T. 26. – №. 3-4. – C. 173-209.

75. Ben-Amitai, D. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne / D. Ben-Amitai, Z. Laron //Journal of the

European Academy of Dermatology and Venereology. – 2011. – T. 25. – №. 8. – C. 950-954.

76. Beta -arrestin-2 regulates NMDA receptor function in spinal lamina II neurons and duration of persistent pain / G. Chen, R.G. Xie, Y.J. Gao, Z.Z. Xu et al. //Nature communications. – 2016. – T. 7. – №. 1. – C. 12531.

77. Bitter taste signaling in tracheal epithelial brush cells elicits innate immune responses to bacterial infection / M. I. Hollenhorst, R. Nandigama, S. B. Evers, I. Gamayun et al. //The Journal of clinical investigation. – 2022. – T. 132. – №. 13.

78. Bocheva, G. Neuroendocrine aspects of skin aging / G. Bocheva, R. M. Slominski, A. T. Slominski //International journal of molecular sciences. – 2019. – T. 20. – №. 11. – C. 2798.

79. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris / W.P. Bowe, J.J. Leyden, C.E. Crerand, D.B. Sarwer et al. //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2007. – T. 57. – №. 2. – C. 222-230.

80. Böhm, M. Beneficial effects of the melanocortin analogue Nle4-D-Phe7- α -MSH in acne vulgaris / M. Böhm, J. Ehrchen, T. A. Luger //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2014. – T. 28. – №. 1. – C. 108-111.

81. Botulinum toxin a in the management of acne vulgaris: evidence and recommendations / L. Birkett, S. Dhar, P. Singh, A. Mosahebi //Aesthetic Surgery Journal. – 2022. – T. 42. – №. 7. – C. NP507-NP509.

82. Brüggemann, H. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin / H. Brüggemann, A. Henne, F. Hoster // Science. – 2004. – T. 305. – №. 5684. – C. 671-673.

83. Chen, Y. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging / Y. Chen, J. Lyga //Inflammation & Allergy-Drug Targets. – 2014. – T. 13. – №. 3. – C. 177-190.

84. Chiu, A. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress / A. Chiu, S. Y. Chon, A. B. Kimball //Archives of dermatology. – 2003. – T. 139. – №. 7. – C. 897-900.

85. Choi, J. E. Skin neurogenic inflammation / J. E. Choi, A. Di Nardo // *Seminars in immunopathology*. – 2018. – T. 40. – №. 3. – C. 249-259.
86. Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: a population-based study / L. Misery, P. Wolkenstein, J.M. Amici, R. Maghia et al. // *Acta dermato-venereologica*. – 2015. – T. 95. – №. 4. – C. 485-488.
87. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice / A. Bakula, L. Lugovic-Mihic, M. Situm, J. Turcin et al. // *Acta Clinica Croatica*. – 2011. – T. 50. – №. 4. – C. 553-561.
88. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress / A. Slominski, J. Wortsman, T. Luger, R. Paus et al. // *Physiological reviews*. – 2000. – T. 80. – №. 3. – C. 979-1020.
89. Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes / C. C. Zouboulis, H. Seltmann, N. Hiroi, W. C. Chen et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2002. – T. 99. – №. 10. – C. 7148-7153.
90. Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: regulation by ultraviolet radiation / C. Skobowiat, J.C. Dowdy, R.M. Sayre, R.C. Tuckey et al. // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – T. 301. – №. 3. – C. E484-E493.
91. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates / B. Dréno, S. Pécastaings, S. Corvec, S. Veraldi et al. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – T. 32. – C. 5-14.
92. Demonstration of a common DPhe7 to DNal (2') 7 peptide ligand antagonist switch for melanocortin-3 and melanocortin-4 receptors identifies the systematic mischaracterization of the pharmacological properties of melanocortin peptides / L. E. Gimenez, T. A. Noblin, S. Y. Williams, S. Mullick Bagchi et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2022. – T. 65. – №. 8. – C. 5990-6000.
93. Deplewski, D. Role of hormones in pilosebaceous unit development / D. Deplewski, R. L. Rosenfield // *Endocrine reviews*. – 2000. – T. 21. – №. 4. – C. 363-392.

94. Differential expression of fatty acid transport proteins in epidermis and skin appendages / M. Schmuth, A.M. Ortegon, M. Mao-Qiang, P.M. Elias et al. //Journal of investigative dermatology. – 2005. – T. 125. – №. 6. – C. 1174-1181.
95. Differential expression of HPA axis homolog in the skin / A. Slominski, J. Wortsman, R.C. Tuckey, R. Paus //Molecular and cellular endocrinology. – 2007. – T. 265. – C. 143-149.
96. Differentiation of keratinocytes modulates skin HPA analog / J.M. Wierzbicka, M.A. Zmijewski, J. Antoniewicz, M. Sobjanek et al. //Journal of Cellular Physiology. – 2017. – T. 232. – №. 1. – C. 154-166.
97. Diseases of civilization–Cancer, diabetes, obesity and acne–the implication of milk, IGF-1 and mTORC1 / V. G. Clatici, C. Voicu, C. Voaides, A. Roseanu et al. //Maedica. – 2018. – T. 13. – №. 4. – C. 273–281.
98. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors / I. Nagy, A. Pivarcsi, A. Koreck, M. Szell //Journal of Investigative Dermatology. – 2005. – T. 124. – №. 5. – C. 931-938.
99. Distribution of neuropeptides in airways. In: Barnes PJ, ed. Autonomic Control of the Respiratory System / R. Uddman, R. Hakanson, A. Luts, F. Sundler //Harvard Academic, London, 1997. – C. 21-37.
100. Dréno, B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview / B. Dréno //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – T. 31. – C. 8-12.
101. Emotional stressors trigger cardiovascular events / B.G. Schwartz, W.J. French, G.S. Mayeda, S. Burstein et al. //International journal of clinical practice. – 2012. – T. 66. – №. 7. – C. 631-639.
102. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light / H. Ashkenazi, Z. Malik, Y. Harth, Y. Nitzan // FEMS Immunology & Medical Microbiology. – 2003. – T. 35. – №. 1. – C. 17-24.

103. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne—update 2016—short version / A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli, Z. Bukvic Mokos et al. //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2016. – T. 30. – №. 8. – C. 1261-1268.

104. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ / M. Bohm, M. Schiller, S. Stander, H. Seltmann et al. //Journal of investigative dermatology. – 2002. – T. 118. – №. 3. – P.533–539

105. Expression of hypothalamic–pituitary–adrenal axis in common skin diseases: Evidence of its association with stress-related disease activity / J.E. Kim, B.K. Cho, D.H. Cho, H.J. Park //Acta dermato-venereologica. – 2013. – T. 93. – №. 4. – C. 387-393.

106. Farci, F. Sebaceous Hyperplasia / F. Farci, R.P. Rapini // In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021.

107. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management / B. Dreno, E. Bagatin, U. Blume-Peytavi, M. Rocha et al. //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2018. – T. 16. – №. 10. – C. 1185-1194.

108. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Shu, Y. Wang, J. Yu, S. Kuo et al. //PloS one. – 2013. – T. 8. – №. 2. – C. e55380.

109. Focus on the role of substance P in chronic urticaria / G. A. Vena, N. Cassano, E. Di Leo, G. F. Calogiuri et al. //Clinical and Molecular Allergy. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 24.

110. FOXO1 binds to the TAU5 motif and inhibits constitutively active androgen receptor splice variants / L. R. Bohrer, P. Liu, J. Zhong, Y. Pan et al. // The Prostate. – 2013. – T. 73. – №. 10. – C. 1017-1027.

111. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor / C. C. Chen, S. M. Jeon, P. T. Bhaskar, V. Nogueira et al. //Developmental cell. – 2010. – T. 18. – №. 4. – C. 592-604.

112. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents / T.X. Cong, D. Hao, X. Wen, X.H. Li et al. //Archives of dermatological research. – 2019. – T. 311. – №. 5. – C. 337-349.

113. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl D-aspartate-type glutamate receptors / Y. Katsuta, T. Iida, K. Hasegawa, S. Inomata et al. //British Journal of Dermatology. – 2009. – T. 160. – №. 1. – C. 69-74.

114. Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis / A.H.S. Heng, Y.H. Say, Y.Y. Sio, Y.T. Ng et al. //BMC medical genomics. – 2021. – T. 14. – №. 1. – C. 103.

115. Getting, S. J. Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics / S. J. Getting //Pharmacology & therapeutics. – 2006. – T. 111. – №. 1. – C. 1-15.

116. Graefe, S. B. Biochemistry, substance P / S. B. Graefe, N. Rahimi, S. S. Mohiuddin //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2023.

117. Green, J. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers / J. Green, R. D. Sinclair //Australasian Journal of Dermatology. – 2001. – T. 42. – №. 2. – C. 98-101.

118. Grice, E. A. The skin microbiome / E. A. Grice, J. A. Segre //Nature reviews microbiology. – 2011. – T. 9. – №. 4. – C. 244-253.

119. Guy, R. Modeling acne in vitro / R. Guy, M. R. Green, T. Kealey //Journal of investigative dermatology. – 1996. – T. 106. – №. 1. – C. 176-182.

120. Habeshian, K. A. Current issues in the treatment of acne vulgaris / K. A. Habeshian, B. A. Cohen //Pediatrics. – 2020. – T. 145.– C. 225-230.

121. Harvey, A. Inflammation and acne: putting the pieces together / A. Harvey, T. T. Huynh //Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2014. – T. 13. – №. 4. – C. 459-463.

122. Hemmerle, A. M. Stress, depression and Parkinson's disease / A. M. Hemmerle, J. P. Herman, K. B. Seroogy //Experimental neurology. – 2012. – T. 233. – №. 1. – C. 79-86.

123. Herraiz, C. The α -melanocyte-stimulating hormone/melanocortin-1 receptor interaction: A driver of pleiotropic effects beyond pigmentation / C. Herraiz, I. Martínez-Vicente, V. Maresca //Pigment cell & melanoma research. – 2021. – T. 34. – №. 4. – C. 748-761.

124. Herring, M. P. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review / M. P. Herring, P. J.O'Connor, R. K. Dishman //Archives of internal medicine. – 2010. – T. 170. – №. 4. – C. 321-331.

125. Hill, J. W. The role of the melanocortin system in metabolic disease: new developments and advances / J. W. Hill, L. D. Faulkner //Neuroendocrinology. – 2017. – T. 104. – №. 4. – C. 330-346.

126. Holmes, T. H. The social readjustment rating scale / T. H. Holmes, R. Rahe //Journal of psychosomatic research. – 1967. – T. 104. – №. 11. – C. 213-218.

127. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis / R.W. Clayton, K. Göbel, C.M. Niessen, R. Paus et al. //British Journal of Dermatology. – 2019. – T. 181. – №. 4. – C. 677-690.

128. House dust mites activate nociceptor–mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation / N. Serhan, L. Basso, R. Sibilano, C. Petitfils et al. //Nature immunology. – 2019. – T. 20. – №. 11. – C. 1435-1443.

129. Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1) / D. Thiboutot, S. Jabara, J.M. McAllister, A. Sivarajah et al. //Journal of investigative dermatology. – 2003. – T. 120. – №. 6. – C. 905-914.

130. In situ expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) and proopiomelanocortin (POMC) genes in human skin / M. Kono, H. Nagata, S. Umemura, S. Kawana et al. //The FASEB Journal. – 2001. – T. 15. – №. 12. – C. 1-14.

131. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes* / S. Jugeau, I. Tenaud, A. C. Knol, V. Jarrousse et al. //British Journal of Dermatology. – 2005. – T. 153. – №. 6. – C. 1105-1113.

132. Influence of substance-P on cultured sebocytes / W. J. Lee, H. D. Jung, H. J. Lee, B. S. Kim et al. //Archives of dermatological research. – 2008. – T. 300. – №. 6. – C. 311-316.

133. Inhibition of the androgen receptor by antisense oligonucleotides regulates the biological activity of androgens in SZ95 sebocytes / S. Fimmel, A. Saborowski, B. T  rouanne, C. Sultan et al. //Hormone and metabolic research. – 2007. – T. 39. – №. 02. – C. 149-156.

134. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes / H. Kim, S.Y. Moon, M.Y. Sohn, W.J. Lee //Annals of Dermatology. – 2017. – T. 29. – №. 1. – C. 20–25.

135. Investigation of the expression of the extracellular matrix glycoproteins tenascin and fibronectin during acne vulgaris / H.E. Knaggs, A.M. Layton, C. Morris, E.J. Wood et al. //British Journal of Dermatology. – 1994. – T. 130. – №. 5. – C. 576-582.

136. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris / R. Ganceviciene, V. Graziene, S. Fimmel, C.C. Zouboulis //British Journal of Dermatology. – 2009. – T. 160. – №. 2. – C. 345-352.

137. Jin, Z. Neurokinin-1 antagonists for postoperative nausea and vomiting / Z. Jin, N. Daksla, T. J. Gan //Drugs. – 2021. – T. 81. – №. 10. – C. 1171-1179.

138. Julian, L. J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). / L. J. Julian // Arthritis Care & Research 201; 63 (Suppl 11): S467-72

139. Jung, H. J. Tachykinin NK2 antagonist for treatments of various disease states / H. J. Jung, R. Priefer //Autonomic Neuroscience. – 2021. – T. 235. – C. 102865.

140. Jusuf, N. K. Correlation between stress scale and serum substance P level in acne vulgaris / N. K. Jusuf, I. B. Putra, A. R. Sutrisno //International journal of general medicine. – 2021. – C. 681-686.

141. Key role of CRF in the skin stress response system / A.T. Slominski, M.A. Zmijewski, B. Zbytek, D.J. Tobin et al. //Endocrine reviews. – 2013. – T. 34. – №. 6. – C. 827-884.

142. Kretzschmar, K. Markers of epidermal stem cell subpopulations in adult mammalian skin / K. Kretzschmar, F. M. Watt //Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2014. – T. 4. – №. 10. – C. a013631.

143. Kumar, S. Neuropeptide substance p enhances skin wound healing in vitro and in vivo under hypoxia / S. Kumar, Y. Tan, F. Berthiaume //Biomedicines. – 2021. – T. 9. – №. 2. – C. 222.

144. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes / D. Torocsik, D. Kovacs, E. Camera, M. Lovaszi et al. //British Journal of Dermatology. – 2014. – T. 171. – №. 6. – C. 1326-1335.

145. Life event dimensions of loss, humiliation, entrapment, and danger in the prediction of onsets of major depression and generalized anxiety / K. S. Kendler, J. M. Hettema, F. Butera, C. O. Gardner //Archives of general psychiatry. – 2003. – T. 60. – №. 8. – C. 789-796.

146. Littleton, H. L. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis / H. L. Littleton, C. R. Breitkopf, A. B. Berenson //American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – T. 196. – №. 5. – C. 424-432.

147. Lonati, C. Activation of melanocortin receptors as a potential strategy to reduce local and systemic reactions induced by respiratory viruses / C. Lonati, S. Gatti, A. Catania //Frontiers in Endocrinology. – 2020. – T. 11. – C. 569241.

148. Low, M. J. Receptors for the melanocortin peptides in the central nervous system / M. J. Low, R. B. Simerly, R. D. Cone //Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 1994. – T. 1. – №. 1. – C. 79-88.

149. Lowry, P. Purification and biological characterisation of melanotrophins and corticotrophins / P. Lowry //Journal of molecular endocrinology. – 2016. – T. 56. – №. 4. – C. T1-12.

150. Makrantonaki, E. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne / E. Makrantonaki, R. Ganceviciene, C. C. Zouboulis //Dermato-endocrinology. – 2011. – T. 3. – №. 1. – C. 41-49.

151. Manna, S. K. Alpha-Melanocyte-stimulating hormone inhibits the nuclear transcription factor NF- κ B activation induced by various inflammatory agents / S. K. Manna, B. B. Aggarwal //The Journal of Immunology. – 1998. – T. 161. – №. 6. – C. 2873-2880.

152. Mariotti, A. The effects of chronic stress on health: new insights into the molecular mechanisms of brain–body communication / A. Mariotti //Future science OA. – 2015. – T. 1. – №. 3. – C. FSO23.

153. Marta Guarna, M. Anti-inflammatory activity of cationic peptides: application to the treatment of acne vulgaris / M. Marta Guarna, R. Coulson, E. Rubinchik //FEMS microbiology letters. – 2006. – T. 257. – №. 1. – C. 1-6.

154. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin / E. Papakonstantinou, A.J. Aletras, E. Glass, P. Tsogas et al. //Journal of investigative dermatology. – 2005. – T. 125. – №. 4. – C. 673-684.

155. Matsuda, M. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain / M. Matsuda, Y. Huh, R. R. Ji //Journal of anesthesia. – 2019. – T. 33. – №. 1. – C. 131-139.

156. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin / G. Monfrecola, S. Lembo, G. Caiazzo, V. De Vita et al. //Experimental Dermatology. – 2016. – T. 25. – №. 2. – C. 153-155.

157. Melanocortin receptor ligands: new horizons for skin biology and clinical dermatology / M. Böhm, T. A. Luger, D. J. Tobin et al. //Journal of Investigative Dermatology. – 2006. – T. 126. – №. 9. – C. 1966-1975.

158. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis / L. Zhang, W.H. Li, M. Anthonavage, A. Pappas et al. // *European journal of pharmacology*. – 2011. – T. 660. – №. 1. – C. 202-206.
159. Melnik, B. C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update / B. C. Melnik // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2015. – C. 371-388.
160. Miller, W. L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history / W. L. Miller // *Hormone research in paediatrics*. – 2018. – T. 89. – №. 4. – C. 212-223.
161. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin / L. Marek-Jozefowicz, B. Nedoszytko, M. Grochocka, M. A. Żmijewski // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – T. 24. – №. 5. – C. 5001.
162. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands / R.W. Clayton, E.A. Langan, D.M. Ansell, Ivo J. H. M. de Vos et al. // *Biological Reviews*. – 2020. – T. 95. – №. 3. – C. 592-624.
163. Neurogenic inflammation in the context of endometriosis—what do we know? / R.V. Velho, E. Taube, J. Sehouli, S. Mechsner // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – T. 22. – №. 23. – C. 13102.
164. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain / R.R. Ji, A. Nackley, Y. Huh, N. Terrando et al. // *Anesthesiology*. – 2018. – T. 129. – №. 2. – C. 343-366.
165. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ / D. Roosterman, T. Goerge, S.W. Schneider, N.W. Bunnett et al. // *Physiological reviews*. – 2006. – T. 86. – №. 4. – C. 1309-1379.
166. Neuropeptide substance P and the immune response / A. Mashaghi, A. Marmalidou, M. Tehrani, P.M Grace. et al. // *Cellular and molecular life sciences*. – 2016. – T. 73. – №. 22. – C. 4249-4264.
167. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems / T. Scholzen, C. A. Armstrong, N. W. Bunnett, T. A. Luger et al. // *Experimental dermatology*. – 1998. – T. 7. – №. 2-3. – C. 81-96.

168. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus / M. Steinhoff, J. Bienenstock, M. Schmelz, M. Maurer et al. //Journal of Investigative Dermatology. – 2006. – T. 126. – №. 8. – C. 1705-1718.

169. Noone, P. A. The holmes–rahe stress inventory / P. A. Noone //Occupational medicine. – 2017. – T. 67. – №. 7. – C. 581-582.

170. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance / A.T. Slominski, W.Li, T.K. Kim, I. Semak et al. //The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2015. – T. 151. – C. 25-37.

171. Novel vitamin D photoproducts and their precursors in the skin / A. Slominski, T.K. Kim, M.A. Zmijewski, Z. Janjetovic et al. //Dermato-endocrinology. – 2013. – T. 5. – №. 1. – C. 7-19.

172. O’Neill, A. M. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris / A. M. O’Neill, R. L. Gallo //Microbiome. – 2018. – T. 6. – №. 1. – C. 177.

173. Orfanos, C. E. The SAHA syndrome / C. E. Orfanos, Y. I. D. Adler, C. C. Zouboulis //Hormone research. – 2000. – T. 54. – №. 5-6. – C. 251-258.

174. Ottaviani, M. Lipid mediators in acne / M. Ottaviani, E. Camera, M. Picardo //Mediators of inflammation. – 2010. – T. 2010. – №. 1. – C. 858176.

175. Owens, D. M. Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours / D. M. Owens, F. M. Watt //Nature Reviews Cancer. – 2003. – T. 3. – №. 6. – C. 444-451.

176. Oyewole, A. O. Sebum, inflammasomes and the skin: current concepts and future perspective / A. O. Oyewole, M. A. Birch-Machin //Experimental dermatology. – 2015. – T. 24. – №. 9. – C. 651-654.

177. Oyola, M. G. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity / M. G. Oyola, R. J. Handa //stress. – 2017. – T. 20. – №. 5. – C. 476-494.

178. Paus, R. Exploring the “brain-skin connection”: Leads and lessons from the hair follicle / R. Paus //Current research in translational medicine. – 2016. – T. 64. – №. 4. – C. 207-214.

179. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and PPAR agonists: the ‘future’ in dermatology therapeutics? / M. Gupta, V.K. Mahajan, K.S. Mehta, P.S. Chauhan et al. //Archives of dermatological research. – 2015. – T. 307. – №. 9. – C. 767-780.

180. Picardo, M. Acne and rosacea / M. Picardo, L. F. Eichenfield, J. Tan //Dermatology and therapy. – 2017. – T. 7. – №. Suppl 1. – C. 43-52.

181. Pisarchik, A. Molecular and functional characterization of novel CRFR1 isoforms from the skin / A. Pisarchik, A. Slominski //European Journal of Biochemistry. – 2004. – T. 271. – №. 13. – C. 2821-2830.

182. Pochi, P. E. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, D4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone / P. E. Pochi, J. S. Strauss //J Invest Dermatol. – 1969. – T. 52. – C. 32-36.

183. Pondeljak, N. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters/ N. Pondeljak, L. Lugović-Mihić //Clinical therapeutics. – 2020. – T. 42. – №. 5. – C. 757-770.

184. Post-junctional facilitation of Substance P signaling in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I / T. Wei, W.W. Li, T.Z. Guo, R. Zhao et al. //PAIN. – 2009. – T. 144. – №. 3. – C. 278-286.

185. Precipitating and relieving factors of migraine versus tension type headache / B. Haque, K. M. Rahman, A. Hoque, A.T. Hasan et al. //BMC neurology. – 2012. – T. 12. – №. 1. – C. 82.

186. Probing the effects of stress mediators on the human hair follicle: substance P holds central position / E. M. Peters, S. Liotiri, E. Bodó, E. Hagen et al. //The American journal of pathology. – 2007. – T. 171. – №. 6. – C. 1872-1886.

187. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL / G.M. Graham, M.D. Farrar, J.E.

Cruse-Sawyer, K.T. Holland et al. //British Journal of Dermatology. – 2004. – T. 150. – №. 3. – C. 421-428.

188. Projective personification approach to the experience of people with acne and acne scarring—expressing the unspoken / J. Tan, R. Chavda, M. Leclerc, B. Dréno //JAMA dermatology. – 2022. – T. 158. – №. 9. – C. 1005-1012.

189. Proopiomelanocortin, corticotropin releasing hormone and corticotropin releasing hormone receptor genes are expressed in human skin / A. Slominski, G. Ermak, J. Hwang, A. Chakraborty //FEBS letters. – 1995. – T. 374. – №. 1. – C. 113-116.

190. Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders / A. Garg, M.M. Chren, L.P. Sands, M.S. Matsui et al. //Archives of dermatology. – 2001. – T. 137. – №. 1. – C. 53-59.

191. Raychaudhuri, S. P. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis / S. P. Raychaudhuri, S. K. Raychaudhuri //Progress in brain research. – 2004. – T. 146. – C. 433-437.

192. Redkiewicz, P. The regenerative potential of substance P / P. Redkiewicz //International journal of molecular sciences. – 2022. – T. 23. – №. 2. – C. 750.

193. Regulation of SREBP1c gene expression in skeletal muscle: role of retinoid X receptor/liver X receptor and forkhead-O1 transcription factor / Y. Kamei, S. Miura, T. Suganami, F. Akaike et al. //Endocrinology. – 2008. – T. 149. – №. 5. – C. 2293-2305.

194. Relaxation training for anxiety: a ten-years systematic review with meta-analysis / Manzoni G. M., Pagnini F., Castelnuovo G., Molinari E. //BMC psychiatry. – 2008. – T. 8. – №. 1. – C. 41.

195. Rocha, M. A. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges / M. A. Rocha, E. Bagatin //Clinical, cosmetic and investigational dermatology. – 2018. – C. 59-69.

196. Rosa, A. C. The role of histamine in neurogenic inflammation / A. C. Rosa, R. Fantozzi //British journal of pharmacology. – 2013. – T. 170. – №. 1. – C. 38-45.

197. Rossi, R. Cutaneous innervation and the role of neuronal peptides in cutaneous inflammation: a minireview / R. Rossi, O. Johansson //European Journal of Dermatology. – 1998. – T. 8. – №. 5. – C. 299-306.

198. Scholz, J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia / J. Scholz, C. J. //Woolf Nature neuroscience. – 2007. – T. 10. – №. 11. – C. 1361-1368.

199. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls / M.E. Stewart, D.T. Downing, J.S. Cook, J.R. Hansen //Archives of dermatology. – 1992. – T. 128. – №. 10. – C. 1345-1348.

200. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase / M. Toyoda, M. Nakamura, T. Makino, M. Kagoura et al. //Experimental dermatology. – 2002. – T. 11. – №. 3. – C. 241-247.

201. Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells / M. Mattii, M. Lovaszi, N. Garzorz, A. Atenhan et al. //British Journal of Dermatology. – 2018. – T. 178. – №. 3. – C. 722-730.

202. Sebum lipids influence macrophage polarization and activation / M. Lovászi, M. Mattii, K. Eyerich, A. Gácsi et al. //British journal of dermatology. – 2017. – T. 177. – №. 6. – C. 1671-1682.

203. Sebum production alteration after botulinum toxin type A injections for the treatment of forehead rhytides: a prospective randomized double-blind dose-comparative clinical investigation / P. Min, W. Xi, L. Grassetti, A. Trisliana Perdanasari et al. //Aesthetic surgery journal. – 2015. – T. 35. – №. 5. – C. 600-610.

204. Sex hormones and acne / Q. Ju, T. Tao, T. Hu, A.S Karadağ et al. //Clinics in dermatology. – 2017. – T. 35. – №. 2. – C. 130-137.

205. Sex hormones and acne: State of the art / T. Hu, Z. Wei, Q. Ju, W. Chen //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2021. – T. 19. – №. 4. – C. 509-515.

206. Sex steroid synthesis in human skin in situ: the roles of aromatase and steroidogenic acute regulatory protein in the homeostasis of human skin / T. Inoue, Y.

Miki, K. Abe, M. Hatori et al. //Molecular and cellular endocrinology. – 2012. – T. 362. – №. 1-2. – C. 19-28.

207. Sexual hormones in human skin / C.C. Zouboulis, W.C. Chen, M.J. Thornton, K. Qin et al. //Hormone and metabolic research. – 2007. – T. 39. – №. 02. – C. 85-95.

208. Shaheen, B. Acne sans P. acnes / B. Shaheen, M. Gonzalez //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2013. – T. 27. – №. 1. – C. 1-10.

209. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet / N.F. Agamia, D.M. Abdallah, O. Sorour, B. Mourad et al. //British Journal of Dermatology. – 2016. – T. 174. – №. 6. – C. 1299-1307.

210. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne / B. Dreno, R., D. Martin Moyal, J.B. Henley et al. //Experimental dermatology. – 2017. – T. 26. – №. 9. – C. 798-803.

211. Slominski, A. Neuroendocrinology of the skin / A. Slominski, J. Wortsman //Endocrine reviews. – 2000. – T. 21. – №. 5. – C. 457-487.

212. Smith, S. M. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress / S. M. Smith, W. W. Vale //Dialogues in clinical neuroscience. – 2006. – T. 8. – №. 4. – C. 383-395.

213. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits Propionibacterium acnes-mediated inflammatory response in skin / X. Xia, Z.Li, K. Liu, Y. Wu et al. //Journal of Investigative Dermatology. – 2016. – T. 136. – №. 3. – C. 621-630.

214. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris / Y. Wang, S. Kuo, M. Shu, J. Yu et al. //Applied microbiology and biotechnology. – 2014. – T. 98. – №. 1. – C. 411-424.

215. Steptoe, A. Stress and cardiovascular disease / A. Steptoe, M. Kivimäki //Nature Reviews Cardiology. – 2012. – T. 9. – №. 6. – C. 360-370.

216. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions / A. Slominski, B. Zbytek, G. Nikolakis, P.R. Manna et al. //The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 2013. – T. 137. – C. 107-123.

217. Strain-level differences in porphyrin production and regulation in *Propionibacterium acnes* elucidate disease associations / T. Johnson, D. Kang, E. Barnard, H. Li //Msphere. – 2016. – T. 1. – №. 1. – C. 10.1128/msphere.00023-15.

218. Stress, depression and antidepressant treatment options in patients suffering from multiple sclerosis / R. Schumann, M. Adamaszek, N. Sommer, K.C. Kirkby //Current Pharmaceutical Design. – 2012. – T. 18. – №. 36. – C. 5837-5845.

219. Stressful events and serum concentration of substance P in acne patients / A. Rokowska-Waluch, M. Pawlaczyk, M. Cybulski, J. Żurawski et al. // Annals of dermatology. – 2016. – T. 28. – №. 4. – C. 464-469.

220. Stricker. Mikroskopische Studien über Wachstum und Wechsel der Haare. Manual of human embryology. – 1876. – T. 24.

221. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents / G. Yosipovitch, M. Tang, A.G. Dawn, M. Chen et al. //Acta dermatovenereologica. – 2007. – T. 87. – №. 2. – C. 135-139.

222. Substance P activates coincident NF-AT-and NF- κ B-dependent adhesion molecule gene expression in microvascular endothelial cells through intracellular calcium mobilization / K.L. Quinlan, S.M. Naik, G. Cannon, C.A. Armstrong et al. //The Journal of Immunology. – 1999. – T. 163. – №. 10. – C. 5656-5665.

223. Substance P activates p38 mitogen-activated protein kinase to promote IL-6 induction in human dental pulp fibroblasts / M. Tokuda, R. Miyamoto, T. Sakuta, S. Nagaoka et al. //Connective tissue research. – 2005. – T. 46. – №. 3. – C. 153-158.

224. Substance P enhances NF- κ B transactivation and chemokine response in murine macrophages via ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathways / J. Sun, R.D. Ramnath, L. Zhi, R. Tamizhselvi //American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2008. – T. 294. – №. 6. – C. 1586-1596.

225. Substance P induces inositol 1, 4, 5-trisphosphate and intracellular free calcium increase in cultured normal human epidermal keratinocytes / H. Koizumi, C. Yasui, T. Fukaya, T. Ueda et al. //Experimental Dermatology. – 1994. – T. 3. – №. 1. – C. 40-44.

226. Substance P up-regulates macrophage inflammatory protein-1 β expression in human T lymphocytes / C.J. Guo, J.P. Lai, H.M. Luo, S.D. Douglas et al. //Journal of neuroimmunology. – 2002. – T. 131. – №. 1-2. – C. 160-167.

227. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study / J. A. Halvorsen, R. S. Stern, F. Dalgard, M. Thoresen et al. //Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – T. 131. – №. 2. – C. 363-370.

228. Sulzberger, M. B. Psychogenic factors in dermatologic disorders/ M. B. Sulzberger, S. H. Zaidens //Medical Clinics of North America. – 1948. – T. 32. – C.669-685.

229. Suvas, S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis / S. Suvas //The Journal of Immunology. – 2017. – T. 199. – №. 5. – C. 1543-1552.

230. Tachykinins amplify the action of capsaicin on central histaminergic neurons / O.A. Sergeeva, K. Mazur, A. Kernder, H.L. Haas et al. //Peptides. – 2022. – T. 150. – C. 170729.

231. Tan, J. K. L. A global perspective on the epidemiology of acne / J. K. L. Tan, K. Bhate //British Journal of Dermatology. – 2015. – T. 172. – №. S1. – C. 3-12.

232. Tcf3 and Lef1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin / B.J. Merrill, U. Gat, R. DasGupta, E. Fuchs //Genes & development. – 2001. – T. 15. – №. 13. – C. 1688-1705.

233. The androgen receptor antagonizes Wnt/ β -catenin signaling in epidermal stem cells / K. Kretschmar, D.L. Cottle, P.J. Schweiger, F.M. Watt //Journal of Investigative Dermatology. – 2015. – T. 135. – №. 11. – C. 2753-2763.

234. The concept of neurogenic inflammation / P. Geppetti, R. Nassini, S. Materazzi, S. Benemei //BJU international. – 2008. – T. 101. – C. 2-6.

235. The effects of severe growth hormone deficiency on the skin of patients with Sheehan's syndrome / M. Borlu, F. Tanriverdi, C. Koc, K. Unluhizarci et al. //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2007. – T. 21. – №. 2. – C. 199-204.

236. The human hair bulb is a source and target of CRH / N. Ito, T. Ito, A. Betterman, R. Paus //Journal of investigative dermatology. – 2004. – T. 122. – №. 1. – C. 235-237.

237. The impact of stress on epidermal barrier function: an evidence-based review / M. Maarouf, C.L. Maarouf, G. Yosipovitch, V.Y. Shi //British Journal of Dermatology. – 2019. – T. 181. – №. 6. – C. 1129-1137.

238. The melanocortin receptors and their accessory proteins / S. Ramachandrappa, R.J. Gorrigan, A.J. Clark, L.F. Chan //Frontiers in Endocrinology. – 2013. – T. 4. – C. 9.

239. The melanocortinergic pathway is rapidly recruited by emotional stress and contributes to stress-induced anorexia and anxiety-like behavior / J. Liu, J.C. Garza, H.V. Truong, Henschel J. et al. //Endocrinology. – 2007. – T. 148. – №. 11. – C. 5531-5540.

240. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris / R. Ganceviciene, M. Böhm, S. Fimmel, C.C. Zouboulis //Dermato-endocrinology. – 2009. – T. 1. – №. 3. – C. 170-176.

241. The role of substance P in inflammatory disease / T.M. O'Connor, J. O'Connell, D.I. O'Brien, T. Goode et al. //Journal of cellular physiology. – 2004. – T. 201. – №. 2. – C. 167-180.

242. The sebotrophic action of growth hormone (BGH) in the rat / F.J. Ebling, E. Ebling, V. Randall, J. Skinner //British Journal of Dermatology. – 1975. – T. 92. – №. 3. – C. 325-332.

243. Toll-like receptor 7 agonists and skin / N. Novak, C.F. Yu, T. Bieber, J.P. Allam //Drug news & perspectives. – 2008. – T. 21. – №. 3. – C. 158-165.

244. Topical application of substance P promotes wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats / V. Kant, D. Kumar, D. Kumar, R. Prasad et al. //Cytokine. – 2015. – T. 73. – №. 1. – C. 144-155.

245. Toyoda, M. Neuropeptides and sebaceous glands / M. Toyoda, M. Nakamura, M. Morohashi //European Journal of Dermatology. – 2002. – T. 12. – №. 5. – C. 422-427.

246. Toyoda, M. Pathogenesis of acne / M. Toyoda, M. Morohashi //Medical Electron Microscopy. – 2001. – T. 34. – №. 1. – C. 29-40.

247. Two new susceptibility loci 1q24. 2 and 11p11. 2 confer risk to severe acne / L. He, W.J. Wu, J.K. Yang, H. Cheng et al. //Nature communications. – 2014. – T. 5. – №. 1. – C. 2870.

248. Ulrich-Lai, Y. M. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses / Y. M. Ulrich-Lai, J. P. Herman //Nature reviews neuroscience. – 2009. – T. 10. – №. 6. – C. 397- 409.

249. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management / B. Dreno, H. P. Gollnick, S. Kang, D. Thiboutot et al. //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – T. 29. – C. 3-11.

250. Vos, T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos, A.D. Flaxman, M. Naghavi //The lancet. – 2012. – T. 380. – №. 9859. – C. 2163-2196.

251. Williams, H. C. Acne vulgaris / H. C. Williams, R. P. Dellavalle, S. Garner //The lancet. – 2012. – T. 379. – №. 9813. – C. 361-372.

252. Woźniak, E. Psychological stress, mast cells, and psoriasis—is there any relationship? / E. Woźniak, A. Owczarczyk-Saczonek, W. Placek //International journal of molecular sciences. – 2021. – T. 22. – №. 24. – C. 13252.

253. Zbytek, B. Characterization of a ultraviolet B-induced corticotropin-releasing hormone-proopiomelanocortin system in human melanocytes / B. Zbytek, J.

Wortsman, A. Slominski //Molecular endocrinology. – 2006. – T. 20. – №. 10. – C. 2539-2547.

254. Zegarska, B. Clinical and experimental aspects of cutaneous neurogenic inflammation / B. Zegarska, A. Lelińska, T. Tyrakowski //Pharmacological reports. – 2006. – T. 58. – №. 1. – C. 13-21.

255. Zouboulis, C. C. Human skin: an independent peripheral endocrine organ / C. C. Zouboulis //Hormone research. – 2000. – T. 54. – №. 5-6. – C. 230-242.

256. Zouboulis, C. C. Neuroendocrine regulation of sebocytes—a pathogenetic link between stress and acne / C. C. Zouboulis, M. Böhm //Experimental dermatology. – 2004. – T. 13. – C. 31-35.

257. Zouboulis, C. C. Macrophage-activating lipopeptide-2 and corticotropin-releasing hormone stimulate the inflammatory signalling in human sebocytes through activation of stearyl-CoA desaturase and fatty acid desaturase 2 / C. C. Zouboulis, S. Angres //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2021. – T. 35. – №. 2. – C. 493-501.

258. Zouboulis, C. C., Kastambas, A. D., Kligman, A. M. Pathogenesis and treatment of acne and rosacea. – Heidelberg, Germany: Springer, 2014. – C. 729.

259. Zouboulis, C.C. Acne and sebaceous gland function / C. C. Zouboulis // Clinics in dermatology. – 2004. – T. 22. – №. 5. – C. 360-366.

УТВЕРЖДАЮ:



АКТ

о внедрении (использовании) результатов
кандидатской диссертационной работы
«Роль нейропептидов и стресса в патогенезе акне и оптимизация терапии»
Беляковой Галины Леонидовны

Комиссия в составе:

Председатель: руководитель частного многопрофильного центра ООО «Лекарь»,
главный врач Головинов Андрей Иванович,

Члены комиссии: заместитель главного врача ООО «Лекарь» Писецкий Михаил
Николаевич, врач-дерматовенеролог ООО «Лекарь» Пожарская Анастасия Евгеньевна,

Составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Беляковой
Галины Леонидовны по теме «Роль нейропептидов и стресса в патогенезе акне и оптимизация
терапии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук,
использованы в практической деятельности частного многопрофильного центра
ООО «Лекарь» (Московская область, г. Красногорск, Павшинский бульвар, д.5).

Разработанная Беляковой Галиной Леонидовной в процессе диссертационного
исследования методика диагностики стресса и схема комплексной терапии успешно
применяются в рамках дерматологического приема пациентов с акне специалистами ООО
«Лекарь» с мая 2023 года.

Введение новых протоколов диагностики акне повысило эффективность терапии, а
следовательно, и удовлетворенность пациентов. Индивидуальный подход и скрининговая
оценка личностных качеств во время первичного дерматологического приема увеличила
комплаентность пациентов к лечению, особенно среди больных с выраженной психогенной
провокацией. Стойкие ремиссии и видимые клинические результаты увеличили поток
пациентов без затрат на рекламу, что принесло выгоду с экономической точки зрения. Также
внедрение новых протоколов диагностики и лечения позволило расширить спектр услуг,
поднять стоимость на приемы и создать конкурентное преимущество на рынке.

Председатель комиссии:

Генеральный директор ООО «Лекарь»

Головинов А.И.
(ФИО)

Члены комиссии:

Заместитель главного врача ООО «Лекарь»

Писецкий М.Н.
(ФИО)

Врач-дерматовенеролог ООО «Лекарь»

Пожарская А.Е.
(ФИО)

«10» июля 2023 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Индивидуальная анкета пациента****ФИО пациента:** _____**Дата рождения:** _____**Пол:** М / Ж**Телефон:** _____**Адрес места жительства:** _____**Занятость:** работа / учеба / не организован (профессия _____)**Дата заполнения анкеты:** _____**Код участника:** _____**Анамнез жизни:**

Высыпания похожего характера у родителей (в любом возрасте): _____

Сопутствующие заболевания: _____

Применяемые лекарственные препараты: _____

Сон: полноценный / неполноценный, количество часов в день _____**Отдых:** я чувствую себя отдохнувшим / мне не хватает отдыха / я чувствую раздражение, потому что давно нахожусь в напряжении

Питание:

- я придерживаюсь полноценного рациона, куда входят свежие овощи и фрукты, я люблю жаренную пищу, я люблю fast food, я люблю молоко, я люблю мясо, я ем очень много сладкого, я ем булочки тортики и пирожки, я не ем молочные продукты, я не ем продукты, которые содержат глютен (подчеркнуть нужное)

- я слежу за количеством приемов пищи / у меня нет времени питаться регулярно, поэтому ем, как получится / я ем часто маленькими порциями / я ем редко большими порциями

Вес: _____

Рост: _____

Аллергические реакции: _____

Анамнез заболевания:

Возраст, когда впервые выявлено заболевание: _____

Течение заболевания: редкие обострения 1 раз в год / постоянные высыпания / высыпания прогрессируют

Проводимое лечение:

Антибиотики, системные ретиноиды, гормональные препараты _____

Местные препараты: Базирон, Дифферин, Скинорен, Азелик, Эффезел, Индоксил, Зинерит, Зеркалин _____

Достигнутый эффект: улучшение / ухудшение / отсутствие эффекта

Определения степени тяжести акне согласно шкалам IGA и PGA

	Шкала IGA, балл	Шкала PGA, балл
До лечения		
После лечения		

Баллы	Степень тяжести	Критерии оценки
0	Чистая кожа	Чистая кожа без воспалительных и невоспалительных элементов
1	Почти чистая кожа	Небольшое количество комедонов и небольшое количество папул
2	Легкая	Раннее выявление; поражено менее половины поверхности; небольшое число комедонов, папул и пустул
3	Средняя	Поражено более половины поверхности; умеренное число комедонов, папул и пустул; может быть 1 узел
4	Тяжелая	Поражена вся поверхность; покрыта комедонами, многочисленными папулами и пустулами; могут быть несколько узлов

Диагноз: _____

Рекомендации: _____

Результаты проведенных исследований:

Индекс APSEA (до лечения) _____

Индекс APSEA (после лечения) _____

Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге (с 18 лет) _____

Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге (до 18 лет) _____

Методика Ч.Д. Спилберга на выявление личностной и ситуационной тревожности

Вид тревожности	До лечения	После лечения
Личностная		
Ситуационная		

Уровень нейропептидов в сыворотке крови:

Нейропептид	До лечения	После лечения
Субстанция Р		
а - Меланоцитостимулирующий гормон		

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге для совершеннолетних

№	Жизненные события	Баллы
1	Смерть супруга (супруги)	100
2	Развод	73
3	Разъезд супругов (без оформления развода)	65
4	Тюремное заключение	63
5	Смерть близкого члена семьи	63
6	Травма или болезнь	53
7	Женитьба, свадьба	50
8	Увольнение с работы	47
9	Примирение супругов	45
10	Уход на пенсию	45
11	Изменение в состоянии здоровья членов семьи	44
12	Беременность партнерши	40
13	Межполовые проблемы	39
14	Появление нового члена семьи, рождение ребенка	39
15	Реорганизация на работе	39
16	Изменение финансового положения	38
17	Смерть близкого друга	37
18	Изменение профессиональной ориентации, смена места работы	36
19	Усиление конфликтности отношений с супругом	35
20	Ссуда или заем на крупную покупку (например, дома)	31
21	Окончание срока выплаты ссуды или займа, растущие долги	30
22	Изменение должности, повышение служебной ответственности	29
23	Сын или дочь покидают дом	29

Продолжение таблицы Приложения В

24	Проблемы с родственниками мужа (жены)	29
25	Выдающееся личное достижение, успех	28
26	Супруг бросает работу (или приступает к работе)	26
27	Начало или окончание обучения в учебном заведении	26
28	Изменение условий жизни	25
29	Отказ от каких-то индивидуальных привычек, изменение стереотипов поведения	24
30	Проблемы с начальством, конфликты	23
31	Изменение условий или часов работы	20
32	Перемена места жительства	20
33	Смена места обучения	20
34	Изменение привычек, связанных с проведением досуга или отпуска	19
35	Изменение привычек, связанных с вероисповеданием	19
36	Изменение социальной активности	18
37	Ссуда или заем для покупки менее крупных вещей (машины, телевизора)	17
38	Изменение индивидуальных привычек, связанных со сном, нарушение сна	16
39	Изменение числа живущих вместе членов семьи, изменение характера и частоты встреч с другими членами семьи	15
40	Изменение привычек, связанных с питанием (количество потребляемой пищи, диета, отсутствие аппетита и т. п.)	15
41	Отпуск	13
42	Рождество, встреча Нового года, день рождения	12
43	Незначительное нарушение правопорядка (штраф за нарушение правил уличного движения)	11

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Методика определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге для несовершеннолетних

№	Жизненные события	Баллы
1	Смерть родителя, родителей	100
2	Разлука с родителями или одним из них	73
3	Разлука с близкими родственниками	65
4	Смерть близкого родственника	63
5	Травма или болезнь	53
6	Переход в школу	50
7	Отчисление из школы	47
8	Примирение после конфликта с родителями	45
9	Окончание школы	45
10	Изменение в состоянии здоровья членов семьи	44
11	Беременность матери	40
12	Появление нового члена семьи, рождение ребенка	39
13	Изменение учебного процесса	39
14	Изменение финансового положения семьи	38
15	Смерть близкого друга	37
16	Смена преподавателя	36
17	Усиление конфликтности отношений с родителями	35
18	Учебная задолженность	30
19	Экзамены, повышение ответственности	29
20	Развод родителей	29
21	Проблемы с дальними родственниками	28
22	Выдающееся личное достижение, успех	26
23	Родитель бросает работу (или приступает к работе)	26
24	Начало или окончание обучения в учебном заведении	25

Продолжение таблицы Приложения Г

25	Изменение условий жизни	25
26	Отказ от каких-то индивидуальных привычек, изменение стереотипов поведения	24
27	Проблемы с преподавателями, конфликты	23
28	Изменение условий или часов учебы, работы	20
29	Перемена места жительства	20
30	Смена места обучения	20
31	Изменение привычек, связанных с проведением досуга или отпуска	19
32	Изменение социальной активности	18
33	Изменение индивидуальных привычек, связанных со сном, нарушение сна	16
34	Изменение числа живущих вместе членов семьи, изменение характера и частоты встреч с другими членами семьи	15
35	Изменение привычек, связанных с питанием (количество потребляемой пищи, диета, отсутствие аппетита и т. п.)	15
36	Каникулы	13
37	Рождество, встреча Нового года, день рождения	12
38	Незначительное нарушение правопорядка	11

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Методика Ч. Д. Спилбергера на выявление личностной и ситуативной тревожности (адаптирована на русский язык Ю.Л. Ханиным)

Шкала ситуативной тревожности (СТ)

№	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я внутренне скован	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я ощущаю душевный покой	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4

Продолжение таблицы Приложения Д

18	Я слишком возбужден, и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Шкала личностной тревожности (ЛТ)

№	Суждение	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	У меня бывает приподнятое настроение	1	2	3	4
2	Я бываю раздражительным	1	2	3	4
3	Я легко могу расстроиться	1	2	3	4
4	Я хотел бы быть таким же удачливым, как и другие	1	2	3	4
5	Я сильно переживаю неприятности и долго не могу о них забыть	1	2	3	4
6	Я чувствую прилив сил, желание работать	1	2	3	4
7	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
8	Меня тревожат возможные трудности	1	2	3	4
9	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
10	Я бываю вполне счастлив	1	2	3	4
11	Я все принимаю близко к сердцу	1	2	3	4
12	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
13	Я чувствую себя незащищенным	1	2	3	4

Продолжение таблицы Приложения Д

14	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
15	У меня бывает хандра	1	2	3	4
16	Я бываю доволен	1	2	3	4
17	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
18	Бывает, что я чувствую себя неудачником	1	2	3	4
19	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
20	Меня охватывает беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

Ключ

Ситуационная тревожность					Личностная тревожность				
СТ	Ответы				ЛТ	Ответы			
№	1	2	3	4	№	1	2	3	4
1	4	3	2	1	1	4	3	2	1
2	4	3	2	1	2	1	2	3	4
3	1	2	3	4	3	1	2	3	4
4	1	2	3	4	4	1	2	3	4
5	4	3	2	1	5	1	2	3	4
6	1	2	3	4	6	4	3	2	1
7	1	2	3	4	7	4	3	2	1
8	4	3	2	1	8	1	2	3	4
9	1	2	3	4	9	1	2	3	4
10	4	3	2	1	10	4	3	2	1
11	4	3	2	1	11	1	2	3	4
12	1	2	3	4	12	1	2	3	4
13	1	2	3	4	13	1	2	3	4
14	1	2	3	4	14	1	2	3	4
15	4	3	2	1	15	1	2	3	4
16	4	3	2	1	16	4	3	2	1
17	1	2	3	4	17	1	2	3	4

Продолжение таблицы Приложения Д

18	1	2	3	4	18	1	2	3	4
19	4	3	2	1	19	4	3	2	1
20	4	3	2	1	20	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Индекс APSEA

Индекс оценки психологического и социального эффекта воздействия акне

APSEA: Assessment of the Psychological and Social Effects of Acne

№	Вопрос	Варианты ответов	<i>Не заполнять</i>
1	За прошедшую неделю меня беспокоят тревожные мысли	<input type="radio"/> Большую часть времени <input type="radio"/> Много времени <input type="radio"/> Время от времени <input type="radio"/> Лишь иногда	a – 9 b – 6 c – 3 e - 0
2	За прошедшую неделю я могу успокоиться и расслабиться	<input type="radio"/> Обычно <input type="radio"/> Иногда <input type="radio"/> Редко <input type="radio"/> Совсем не могу	a – 9 b – 6 c – 3 e - 0
3	За прошедшую неделю я чувствую себя беспокойно, как будто мне надо куда-то идти, торопиться	<input type="radio"/> Очень сильно <input type="radio"/> Действительно сильно <input type="radio"/> Не очень сильно <input type="radio"/> Совсем нет	a – 9 b – 6 c – 3 e - 0
4	В данный момент мне не нравится, как я выгляжу на последних фотографиях	<input type="radio"/> Совсем не нравится <input type="radio"/> Иногда <input type="radio"/> Очень часто <input type="radio"/> Почти всегда	a – 9 b – 6 c – 3 e - 0

Продолжение таблицы Приложения Е

5	На данный момент мне хотелось бы выглядеть лучше	<input type="radio"/> Совсем нет <input type="radio"/> Иногда <input type="radio"/> Очень часто <input type="radio"/> Почти всегда	a – 9 b – 6 c – 3 e - 0									
6	На данный момент я в целом собой довольна (доволен)	<input type="radio"/> Абсолютно не согласна <input type="radio"/> Не согласна <input type="radio"/> Согласна <input type="radio"/> Совершенно согласна	a – 9 b – 6 c – 3 e - 0									
7. Я продолжаю наслаждаться тем, чем и ранее												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
8. Я более раздражителен(на), чем обычно												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
9. Я чувствую себя беспомощным (ой) и ненужной												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
Насколько состояние Вашей кожи ограничило указанный вид Вашей деятельности или сделало это трудным или неудобным, либо менее приятным с тех пор, как у Вас появились акне?												
10. Поход за покупками												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
11. Общение с друзьями												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
12. Поездка на выходные, каникулы, за город												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
13. Обед в ресторане, в гостях												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда

Продолжение таблицы Приложения Е

14. Использование пляжа, бассейна, фитнеса												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
15. Помешает ли, по Вашему мнению, Ваша внешность шансам на получение работы?												
Не помешает	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Уверен в этом