

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.88>

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЕРАТИНОЦИТОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ АКНЕ**

Научная статья

**Демина О.М.<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-9406-2787;

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (demina.om[at]mail.ru)

**Аннотация**

Учитывая роль патологического фолликулярного гиперкератоза в развитии акне, актуальным является изучение патогенетического механизма пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, включая определение патогенетической роли регуляторных генетических факторов.

**Целью** настоящего исследования было определение и анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов *AP3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU* у пациентов с тяжелой формой акне.

В период 2017-2020 гг. проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением в клинических условиях на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России находились 50 пациентов основной группы и 20 участников группы сравнения (всего 70 человек) в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 [10,2; 25,4] года). Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Молекулярно-генетическая диагностика была проведена всем 50 пациентам основной и 20 условно здоровым лицам группы сравнения методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS).

Анализ выявленных вариантов нуклеотидной последовательности генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов показал, что тяжелая форма акне, вероятно, имеет ассоциацию с полиморфными локусами *AP3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU*.

Проведенные исследования позволили впервые выявить полиморфные локусы генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, что, вероятно, является причиной нарушения связывания актинового цитоскелета с внеклеточным матриксом, что в итоге ведет к дисрегуляции пролиферативной активности кератиноцитов и формированию гиперкератинизации инфраинфундибулума.

**Ключевые слова:** акне, пролиферация и дифференцировка кератиноцитов, молекулярно-генетические исследования.

**THE PATHOGENETIC ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF KERATINOCYTE PROLIFERATION AND DIFFERENTIATION GENES ALLELES IN SEVERE ACNE CASES**

Research article

**Demina O.M.<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-9406-2787;

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

\* Corresponding author (demina.om[at]mail.ru)

**Abstract**

Considering the role of pathological follicular hyperkeratosis in the acne development, it is relevant to study the pathogenetic mechanism of keratinocyte proliferation and differentiation, including determination of the pathogenetic role of regulatory genetic factors.

**The aim** of this study was to determine and analyse nucleotide sequence variants of keratinocyte proliferation and differentiation genes *AP3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU* in patients with severe acne.

A prospective open-ended, non-randomized, single-center comparative study was conducted in the period 2017-2020. We observed 50 patients in the main group and 20 participants in the comparison group (a total of 70 people) aged 15 to 46 years (median: 22.1 [10.2; 25.4] years) under clinical conditions at the Department of Skin Diseases and Cosmetology named after N.I. Pirogov Russian State Medical University, Ministry of Health Care of Russia. The sample size was not preliminarily calculated.

Molecular genetic diagnostics was performed in all 50 patients of the study group and 20 conditionally healthy patients of the comparison group by next-generation DNA sequencing.

Analysis of the identified nucleotide sequence variants of keratinocyte proliferation and differentiation genes showed that severe acne cases probably have an association with polymorphic loci *AP3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU*.

The conducted research allowed for the first time to identify polymorphic loci of keratinocyte proliferation and differentiation genes, which is probably the cause of actin cytoskeleton binding to the extracellular matrix, which ultimately leads to dysregulation of keratinocyte proliferative activity and formation of hyperkeratinization infundibulum.

**Keywords:** acne, keratinocyte proliferation and differentiation, molecular genetic studies.

## Введение

Акне является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдают до 85% подросткового возраста и около 3% – взрослого населения [1], [2]. Патогенетически значимыми факторами акне являются гиперандрогения, приводящая к гиперсекреции себума, гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов, рост и активация *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и развитие хронической воспалительной реакции [3], [4], [5]. В результате адгезии кератиноцитов в верхней части выводного протока сально-волосяного фолликула (СВФ) формируется кератотическая пробка, которая закупоривает пилосебацитарные протоки с формированием микрокомедонов. Одними из патологических процессов, развивающихся при акне является фолликулярный гиперкератоз, абберантная десквамация и секреция медиаторов воспаления кератиноцитами. Сообщается, что кератиноциты инфраинфундибулума обладают повышенной способностью к метаболизму андрогенов, что подтверждает предположение о роли андрогенов в развитии гиперкератоза при акне. Установлено, что IL-1 участвует не только в иммунном ответе, но и играет роль в пролиферации кератиноцитов. Этот механизм реализуется посредством сигнальной трансдукции на рецептор IL-1, а также стимулирующем влиянии на факторы роста, в частности фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF). Подчеркивается значение дисбаланса состава себума в развитии гиперкератоза. Katsuta Y. et al. (2009) обнаружено, что рецепторы N-метил-д- аспартата (*N-methyl-D-Aspartate*; NMDA) увеличивают внутриклеточную концентрацию ионов кальция и выработку IL-1 $\alpha$ , которые связаны с аномальной фолликулярной кератинизацией, индуцированной олеиновой кислотой [6], [7]. Важным аспектом патогенеза акне является участие кератиноцитов в воспалительной реакции. *C. acnes* активирует Toll-подобный рецептор (TLR)-2 и TLR-4 на кератиноцитах, что приводит к активации сигнальных каскадов, включая путь NF- $\kappa$ B и путь MAPK. Впоследствии кератиноциты продуцируют IL-1, IL-8, IL-6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), TNF- $\alpha$ , матриксные металлопротеиназы (MMPs) и человеческий  $\beta$ -дефензин-2 (hBD-2) [8], [9], [10]. В дополнение к TLR-2 и TLR-4, рецептор CD36, экспрессируемый на кератиноцитах, также участвует в распознавании *C. acnes* [11]. После определения *C. acnes* CD36 кератиноциты начинают синтезировать активные формы кислорода (АФК), особенно супероксид анион, образующиеся из цитозольных ферментов NAD(P)H оксидаз. Эти АФК обеспечивают антибактериальный эффект и запускают реакцию воспаления [12], [13], [14], [15].

Данные о роли семейного анамнеза и возможного наследования акне подтверждались в ряде исследований о семейных случаях этого дерматоза, более частом его развитии у монозиготных близнецов, однако значение генетических ассоциаций до конца не известно. Так, He L. et al. (2014) выявил связь акне с *TP63*, который обеспечивает регуляцию и дифференцировку эпителиальных стволовых клеток [16]. В другом исследовании авторы предположили ассоциацию развития акне с *LGR6*, который является медиатором сигнального пути WNT и обеспечивает функционирование и дифференцировку стволовых клеток сальной железы. Дополнительными ассоциированными генами были *LAMC2*, кодирующий основной компонент базальной мембраны и *SPECC1L*, кодирующий кросс-линк белок цитоскелета, играющий важную роль в клеточной адгезии и миграции [17].

Учитывая роль патологического фолликулярного гиперкератоза в формировании угревой болезни, важным направлением исследований является изучение патогенетического механизма пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, в том числе и влияние наследственных факторов.

Цель: определение и анализ вариантов нуклеотидной последовательности генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов *AP3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU* у пациентов с акне тяжелого течения.

## Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели в период 2017-2020 гг. проведено проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением в клинических условиях на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ находились 70 человек в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 [10,2; 25,4] год). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Исследование выполнено с информированного согласия всех пациентов, включенных в исследование, и одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ МЗ РФ в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Все исследуемые были разделены на 2 группы, сопоставимые по половозрастным характеристикам ( $p < 0,05$ ). Основная группа – 50 пациентов (29 мужчин и 21 женщина) с акне тяжелого течения в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 23,2 [11,5; 26,6] года). Группа контроля – 20 условно здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) от 16 до 40 лет (медиана – 19,4 [10,0; 23,1] года). Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

**Молекулярно-генетическая диагностика** была проведена всем 50 пациентам основной и 20 условно здоровым лицам группы сравнения методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева» МЗ РФ. Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови обследованных больных с использованием набора CellSep Advanced Kit. (DiaSorin Ireland Ltd., Ирландия) согласно инструкции производителя.

Результаты обработаны с использованием программного обеспечения XLSTAT2019. Соответствие распределения количественных показателей нормальному закону оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае распределения показателя, отличного от нормального, он описывался медианой (Me) и верхним и нижним квартилями [Q1; Q3]. Значимость различия в независимых выборках оценивали посредством критерия Манна–Уитни. Для оценки связи номинальных и порядковых признаков строили таблицы сопряженности и на их основе рассчитывали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR).

Исследование функционального значения генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов в биологических путях организма выполнено с помощью онлайн программ *genecards* с использованием базы

данных STRING известных и прогнозируемых взаимодействий, включающих прямые и функциональные ассоциации [18], [19]. Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### Основные результаты

Клиническая характеристика пациентов основной группы соответствовала тяжелой степени тяжести акне. В процессе исследования нами были стратифицированы изученные однонуклеотидные полиморфизмы (*single nucleotide polymorphism, SNP*) в экзонах (несинонимичные замены), в интронах, в регионах 3'UTR, 5'UTR и upstream по их регуляторной значимости.

Характеристика SNPs изучаемых генов у больных акне представлены в табл. 1.

Таблица 1 - Характеристика SNPs генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов экзонах у больных акне

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.88.1>

Ген	Полиморфный локус (SNP)	Позиция (hg19)	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>SUFU</i>	rs34135067 ns	10:104359297	NM_001178133:exon8:c.G1018T:p.A340S	0,234	0,381 (0,073-1,975) p=0,251
<i>FERMT3</i>	rs78810429	11:63978534	NM_031471:exon4:c.C405T:p.H135H	0,139	0,191 (0,016-2,178) p=0,182
<i>FERMT3</i>	rs17851033	11:63979162	NM_031471:exon6:c.C729T:p.A243A	0,063	0,291 (0,074-1,148) p=0,078
<i>FERMT3</i>	rs3802933	11:63988102	NM_031471:exon12:c.C1506T:p.L502L	0,099	2,538 (0,8145-7,907) p=0,108
<i>FERMT1</i>	rs2232083	20:6057970	NM_017671:exon15:c.C1884T:p.N628N	0,112	0,131 (0,005-3,284) p=0,216
<i>AP3B1 ns</i>	rs6453373	5:77425028	NM_001271769:exon16:c.T1607A:p.V536E	<b>0,002</b>	<b>6,858 (1,676-28,065)</b> <b>p=0,007</b>

Из данных в табл. 1, установлено, что в 1 SNPs гена *AP3B1* в экзоне (rs6453373) частота альтернативного аллеля достоверно отличалась в группе больных акне от группы контроля ( $p=0,002$ ). При этом  $OR=6,858$  ( $ДИ=1,676-28,065$ ;  $p=0,007$ ) указывает на достоверную сильную ассоциативную связь с акне тяжелой степени. Пять из 6 SNPs генов у больных акне оказывают, по-видимому, защитное действие ( $OR < 1$ ) ( $p > 0,05$ ).

Характеристика мутаций изучаемых генов у больных акне представлено в табл. 2.

Таблица 2 - Характеристика мутаций генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов у больных акне

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.88.2>

Ген	Хромосома	Позиция на хромосоме	dSNP	Вид замены	Вид и позиция замены ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>FERMT1</i>	20	6065729	rs386812146	nonframeshift замена	NM_017671:exon12:c.1575_1577GAA:p.R526K	0,789	0,904 (0,434-1,885) p=0,789
<i>AP3B1</i>	5	77396837	-(.)	nonframeshift делеция	NM_001271769:exon21:c.2261_2263del:p.K755del,	0,268	2,9 (0,14-57,58), p=0,48

Как видно из данных табл. 2, нами были идентифицированы 2 мутации без сдвига рамки считывания: ранее выявленная при других заболеваниях мутация гена *FERMT1* (rs386812146, nonframeshift замена) и впервые описанная нами мутация гена *AP3B1* (nonframeshift делеция). По OR первая мутация (OR=0,9) оказывает, вероятно, защитный эффект при акне, а вторая (OR=2,9) ассоциирована с риском возникновения акне.

Характеристика SNPs изучаемых генов в интронах у больных акне представлены в табл. 3.

Таблица 3 - Характеристика SNPs генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов в интронах у больных акне

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.88.3>

Ген	Полиморфный локус (SNP)	Позиция (hg19)	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>GBA</i>	rs143255568	1:155205170	A>G	0,234	0,381(0,073-1,975) p=0,251
<i>GBA</i>	rs1800473	1:155205331	T>C	0,233	0,619 (0,280-1,366) p=0,235
<i>GBA</i>	rs9628662	1:155206341	T>G	0,233	0,619 (0,280-1,367) p=0,235
<i>GBA</i>	rs762488	1:155207549	T>C	0,233	0,619 (0,280-1,366) p=0,235
<i>GBA</i>	rs2974923	1:155208183	T>C	0,347	0,686 (0,313-1,506) p=0,348
<i>GBA</i>	rs2075569	1:155209360	C>T	0,233	0,619 (0,280-1,366) p=0,235
<i>SUFU</i>	rs2281879	10:104268877	G>C	0,339	1,571 (0,618-3,993) p=0,342
<i>SUFU</i>	rs767300975	10:104268909	T>C	0,112	0,131 (0,005-3,284) p=0,216
<i>SUFU</i>	rs117407459	10:104375002	C>G	0,234	0,381 (0,073-1,975) p=0,251
<i>SUFU</i>	rs78549129	10:104376946	C>T	0,234	0,381 (0,073-1,975) p=0,251
<i>FERMT3</i>	rs80280955	11:163977947	C>T	0,063	0,291 (0,074-1,148) p=0,078
<i>FERMT3</i>	rs78038516	11:63978067	C>G	0,141	0,426 (0,134-1,359) p=0,149
<i>FERMT3</i>	rs375841962	11:63978328	G>A	0,112	0,131 (0,005-3,284) p=0,216
<i>FERMT3</i>	rs77942425	11:63978999	T>G	0,112	0,131 (0,005-3,285) p=0,216
<i>FERMT3</i>	rs59250939	11:63986992	C>T	0,064	0,292 (0,074-1,14) p=0,078
<i>FERMT3</i>	rs11231726	11:63987339	C>T	0,141	0,426 (0,134-1,359) p=0,149
<i>FERMT3</i>	rs143587409	11:63987559	G>A	<b>0,024</b>	0,076 (0,003-1,633) p=0,099
<i>FERMT3</i>	rs138055838	11:63987641	A>T	<b>0,024</b>	0,076 (0,004-1,633) p=0,099
<i>FERMT3</i>	(.)	11:63987653	C>-	0,112	0,131 (0,005-3,285)

					p=0,216
<i>FERMT3</i>	rs1544538	11:63988340	G>A	0,063	0,291 (0,074 - 1,148) p=0,078
<i>FERMT3</i>	rs200587995	11:63988449	A>G	0,112	0,131 (0,005- 3,284) p=0,216
<i>FERMT3</i>	rs72920394	11:63990302	G>A	0,061	5,827 (0,736- 46,125) p=0,095

По данным табл. 3, в 2 SNPs гена *FERMT3* в интронах (rs143587409, rs138055838) частота альтернативного аллеля достоверно отличалась в группе больных тяжелой степени акне от группы контроля (p=0,024). Один SNPs гена *FERMT3* описан нами впервые и имеет защитный эффект (OR=0,131; ДИ=0,005-3,285; p=0,216). Два из 32 SNPs: *SUFU* (rs2281879, OR=1,571; ДИ=0,618-3,993; p=0,342) *FERMT3* (rs72920394) OR=5,827 (ДИ=0,736-46,125; p=0,095)) вероятно ассоциированы с тяжелой степенью акне (p>0,05). Остальные 20 SNPs в интронах исследуемых генов, вероятно, оказывают защитное действие по отношению к акне (p>0,05).

Характеристика SNPs изучаемых генов в 3'UTR, 5'UTR и upstream-регионе у больных акне представлены в табл. 4.

Таблица 4 - Характеристика SNPs генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов в 3'UTR, 5'UTR и upstream-регионе у больных акне

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.88.4>

Ген	Полиморфный локус (SNP)	Позиция (hg19)	3'UTR/ 5'UTR/ upstream	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	p-value (z-тест для пропорций)	OR (95% доверительный интервал), уровень значимости
<i>GBA</i>	(.)	1:15521440 2	5'UTR	NM_00117 1811:c.- 4680C>G	0,113	0,131 (0,005- 3,284) p=0,216
<i>GBA</i>	rs12034326	1:15521447 3	5'UTR	NM_00117 1811:c.- 4751T>C	0,233	0,619 (0,280- 1,367) p=0,235
<i>SUFU</i>	rs3818470	10:1042636 75	upstream	dist=44	0,339	1,571 (0,618- 3,994) p=0,342
<i>SUFU</i>	(.)	10:1043899 97	3'UTR	NM_01616 9:c.*85C>A	<b>0,000003</b>	<b>0,072</b> <b>(0,019-</b> <b>0,274)</b> <b>p=0,0001</b>
<i>FERMT3</i>	(.)	11:6399099 8	3'UTR	NM_03147 1:c.*34delC	0,289	0,666 (0,314- 1,415) p=0,291
<i>FERMT1</i>	rs11274867 2	20:6103538	5'UTR	NM_01767 1:c.- 3337C>T	0,112	0,131 (0,005- 3,285) p=0,216
<i>FERMT1</i>	rs53374947 3	20:6103591	UTR5	NM_01767 1:c.- 3390C>A	0,113	0,131 (0,005- 3,285) p=0,216
<i>AP3B1</i>	rs18248747 8	5:77298682	3'UTR	NM_00366 4:c.*44G>A	0,112	0,131 (0,005- 3,285) p=0, 216

Из данных табл. 4., SNPs *SUFU* (с.\*85C>A) в 3'UTR регионе был выявлен нами впервые. При этом частота альтернативного аллеля в группе больных тяжелой формой акне достоверно отличалась от группы контроля ( $p=0,000003$ ). По OR=0,72 (ДИ=0,019-0,274;  $p=0,0001$ ) установлена сильная ассоциативная связь по защитному эффекту при акне. Также нами впервые описаны 2 SNPs *GBA* (с.-4680C>G) в 5'UTR и *FERMT3* (с.\*34delC) в 3'UTR как при акне, так и в целом среди всех заболеваний. Один SNPs *SUFU* (rs3818470) в upstream регионе (dist=44) вероятно, ассоциирован с акне OR= 1,571 (ДИ=0,618-3,994;  $p=0,342$ ). Остальные SNPs (OR<1), вероятно, оказывают защитный эффект при акне ( $p>0,05$ ).

### Обсуждение

Полученные нами данные проведенного анализа дают основание для характеристики дефектов и вариантов нуклеотидной последовательности генов *AP3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU* у пациентов с акне тяжелого течения.

Ген *AP3B1* (Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1) кодирует белок, который является частью гетеротетрамерного белкового комплекса AP-3, который взаимодействует с каркасным белком клатрином. Мутации в этом гене связаны с синдромом Германского-Пудлака 2 типа [20].

Одним из клинических симптомов синдрома является врожденная нейтропения, а также дефекты цитотоксичности, опосредованные CD8+. Вероятно, наличие SNPs гена *AP3B1* может являться одним факторов, обуславливающих дисбаланс клеточного звена иммунной системы, приводя к затяжному течению акне. В клетке имеются механизмы передачи сигналов по адресной доставке сигнала, включая клатрин-зависимый тип эндоцитоза. Поэтому, при нарушении эндоцитоза возможно развитие дисбаланса внутриклеточного транспорта и, как следствие, нарушение внутри- и внеклеточных регуляторных механизмов кератинизации, в частности.



Ген *FERMT1* (FERM Domain Containing Kindlin 1) кодирует член семейства фермитинов и содержит домен FERM и домен гомологии плекстрина. Кодированный белок участвует в передаче сигналов интегрин и связывании актинового цитоскелета с внеклеточным матриксом, а также требуется для нормальной пролиферации и адгезии кератиноцитов к фибронектину и ламинину. Может опосредовать передачу сигналов TGF- $\beta$  1.

Полученные нами результаты показали наличие у пациентов с акне мутации гена *FERMT1* (rs386812146, nonframeshift замена). Именно этот вариант по данным базы данных ClinVar\_SIG определен как «неизвестного значения» (uncertain significance), тогда как по данным базы ClinVar\_DIS описан при синдроме Киндлера, что может подтвердить предположение о вероятном риске нарушения пролиферации и дифференцировке кератиноцитов у больных акне.

Ген *FERMT3* (FERM domain containing kindlin 3) кодирует белок, участвующий в активации интегрин; он специфически экспрессируется в кровяных клетках. Киндлины представляют собой небольшое семейство белков, которые опосредуют белково-белковые взаимодействия, участвующие в активации интегрин, и тем самым играют роль в адгезии клеток, миграции, дифференцировке и пролиферации. Установлено, что изоформа 2 может выступать в качестве репрессора NF- $\kappa$ B и апоптоза.

Наличие у пациентов с акне 2 SNPs *FERMT3* в интронах с достоверным отличием по частоте альтернативного аллеля ( $p=0,024$ ) свидетельствует о возможной дисфункции пути NF- $\kappa$ B и апоптоза.

Ген *GBA* (Glucosylceramidase Beta 1) кодирует лизосомальный мембранный белок, который расщепляет бета-глюкозидную связь гликозилцерамида, промежуточного звена в метаболизме гликолипидов. Играет центральную роль в деградации сложных липидов и обороте клеточных мембран. Через производство керамида участвует в РКС-активированном пути образования керамида. Полученные нами данные о вероятной ассоциации SNPs с развитием акне свидетельствуют о возможном нарушении метаболизма керамида, обеспечивающих взаимосвязь кератиноцитов и, как следствие, нарушении барьерных свойств кожи при развитии акне.

Ген *SUFU* (SUFU Negative Regulator Of Hedgehog Signaling) кодирует компонент сигнального пути Sonic hedgehog и необходим для правильного формирования волосных фолликулов и контроля эпидермальной дифференцировки, а также развития кожи. Полученные нами данные о протективной роли SNPs *SUFU* у больных акне, вероятно указывают на физиологический морфогенез кожи у больных акне.

Анализ ген-генных взаимодействий представлен на рисунке 1.

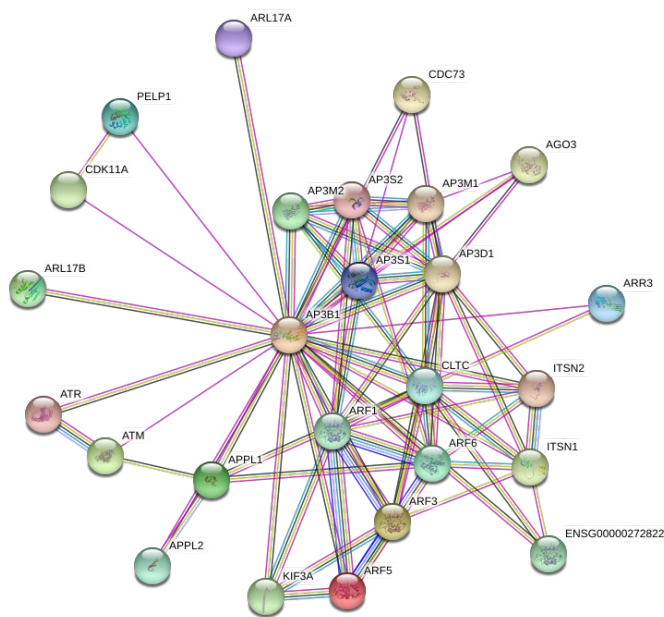


Рисунок 1 - Ген-генные взаимодействия генов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов  
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.88.5>

### Заключение

Диагностированные нами варианты нуклеотидной последовательности изученных генов *P3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU*, вероятно, ассоциированы с акне тяжелой степени. Влияние генетической регуляции изученных генов может обуславливать нарушение эндоцитоза с развитием дисбаланса внутриклеточного транспорта и, как следствие, нарушение внутри- и внеклеточных регуляторных механизмов кератинизации, в частности. Кроме того, возможно нарушение связывания актинового цитоскелета с внеклеточным матриксом, что в итоге ведет к дисрегуляции пролиферативной активности кератиноцитов и развитию гиперкератинизации инфраинфундибулума.

Таким образом, полученные данные являются впервые выявленными и описанными полиморфными локусами генов *P3B1*, *FERMT1*, *FERMT3*, *GBA*, *SUFU* дисбаланс между которыми, вероятно, является одним из патогенетических регуляторных путей в формировании акне.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы на английском языке / References in English**

1. Bowe W.P. Body dysmorphic disorder symptoms among patients with acne vulgaris/ W.P. Bowe, J.J. Leyden, C.E. Crerand et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2007. — 57. — p. 222–230. — DOI: 10.1016/j.jaad.2007.03.030
2. Williams H.C. Acne vulgaris / H.C.Williams, R.P. Dellavalle, S.Garner // *Lancet.* — 2012. — 379. — p. 361–372. — DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60321-8
3. Rocha M.A. Skin barrier and microbiome in acne / M.A.Rocha, E.Bagatin // *Arch Dermatol Res.* — 2018. — 310. — p. 181–185. — DOI: 10.1007/s00403-017-1795-3
4. Dai R. The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies / R. Dai, W. Hua, W. Chen et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2018. — 32. — p. 2244–2253. — DOI: 10.1111/jdv.15204
5. Cunliffe W.J. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies / W.J. Cunliffe, D.B. Holland, S.M. Clark et al. // *Br J Dermatol.* — 2000. — 142. — p.1084–1091. — DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03531
6. Katsuta Y. 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 et al. // *Br J Dermatol.* — 2009. — 160. — p. 69–74. — DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08860
7. Maeda T. An electron microscopic study of experimentally induced comedo and effects of vitamin A acid on comedo formation / T.Maeda // *J Dermatol.* — 1991. — 18. — p. 397–407. — DOI: 10.1111/j.1346-8138.1991.tb03105.
8. Graham G.M. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and P. acnes GroEL / G.M. Graham, M.D. Farrar, J.E. Cruse-Sawyer et al. // *Br J Dermatol.* — 2004. — 150. — p. 421–428. — DOI: 10.1046/j.1365-2133.2004.05762
9. Jugeau S. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes* / S. Jugeau, I. Tenaud, A.C. Knol et al. // *Br J Dermatol.* — 2005. — 153. — p. 1105–1113. — DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06933
10. Nagy I. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors / I. Nagy, A. Pivarcsi, A. Koreck et al. // *J Invest Dermatol.* — 2005. — 124. — p. 931–938. — DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23705
11. Schmuth M. Differential expression of fatty acid transport proteins in epidermis and skin appendages / M. Schmuth, A.M.Ortegon, M.Mao-Qiang et al. // *J Invest Dermatol.* — 2005. — 125. — p.1174–1181. — DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23934
12. Grange P.A. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates P. acnes-induced inflammation of the skin / P.A.Grange, C.Chereau, J. Raingeaud et al. // *PLoS Pathog.* — 2009. — 5. — p. e1000527. — DOI: 10.1371/journal.ppat.1000527
13. Kurokawa I. Recent advances in understanding and managing acne / I.Kurokawa, K.Nakase // *F1000Res.* — 2020. — 29. — p. 9:F1000 Faculty Rev-792. — DOI: 10.12688/f1000research.25588.1
14. Tang H.Y. Signaling Pathways in the Pathogenesis of Acne Vulgaris / H.Y. Tang, B. Xiao, X. Liu et al. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* — 2020. — Vol. 42. — 4. — p. 559-561. — DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.11470.
15. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment / H.P.Gollnick // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* — 2015. — 29. — p. 1-7.
16. He L. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne / L. He, W.J. Wu, J.K. Yang et al. // *Nat Commun.* — 2014. — 5. — p. 2870.
17. Petridis C. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne / C. Petridis, A.A. Navarini, N. Dand et al. // *Nat Commun.* — 2018. — 9. — p.5075.
18. GeneCards: The Human Gene Database. — URL: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene> (accessed 04.12.2022).
19. STRING. — URL: <https://version11.string-db.org/cgi/network.pl?taskId=5WAhRP62DcT8> (accessed 04.12.2022).
20. Jones M.L. Disruption of AP3B1 by a chromosome 5 inversion: a new disease mechanism in Hermansky-Pudlak syndrome type 2 / M.L. Jones, S.L. Murden, C. Brooks et al. // *BMC Med Genet.* — 2013. — 4. — p. 14-42. — DOI: 10.1186/1471-2350-14-42.