

На правах рукописи

Белякова Галина Леонидовна

Роль нейропептидов и стресса в патогенезе акне и оптимизация терапии.

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2025

Работа выполнена в Медицинском институте непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»

**Научный руководитель:** Масюкова Светлана Андреевна  
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»

**Официальные оппоненты:** Львов Андрей Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Корсунская Ирина Марковна  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «\_\_\_» декабря 2025 в \_\_: \_\_ на заседании диссертационного совета 24.2.334.04, созданного на базе ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» по адресу: 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.11. Юридический адрес для отправки почтовой корреспонденции (отзывов): 125080, г. Москва, Волоколамское шоссе, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)». Полный текст диссертации размещен в сети Интернет на официальном сайте ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» <http://www.mgupp.ru>.

С авторефератом можно ознакомиться на официальных сайтах ВАК Минобрнауки РФ (<http://vak.ed.gov.ru>) и ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» (<http://www.mgupp.ru>).

Автореферат разослан «\_\_\_» октября 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета \_\_\_\_\_ И.В. Ильина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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-волосного фолликула с формированием воспаления и микрокомедонов в результате количественного и качественного изменения состава кожного сала, активизации *Cutibacterium acnes* флотипа 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. C. 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 ( $\alpha$ -меланоцитостимулирующий гормон,  $\alpha$ -MSH) (Liu J. et al., 2007; Skobowiat C. et al., 2011; Böhm M. et al., 2014; Gimenez T.A. et al., 2020), вещество Р (субстанция Р, 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 Р 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 Р у пациента с акне (Бочарова В.В., 2015; Jusuf N. et al., 2021). Выявлена также способность нейропептида  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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,  $p=0.0127$ ),  $\alpha$ -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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

**Объект исследования:** Работа выполнена на клинических базах Филиала №1 ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России,, Многопрофильного центра «Лекарь» и консультативно-поликлинического отделения Института ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова в период с сентября 2019 по апрель 2023 года. Под наблюдением находилось 96 пациентов с акне и 25 здоровых лиц, из группы контроля (рисунок 1). Критерии включения: пациенты в возрасте 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 иммуномодулирующих препаратов за 6 месяцев до исследования, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения во всех группах: возраст до 14 лет, беременность, период лактации, аллергическая реакция на изотретиноин, повышенная чувствительность к компонентам топической терапии (бензоил пероксид, клиндамицин, адапален), хронические заболевания в стадии обострения.

**Клиническое обследование пациентов:** в ходе исследования 96 пациентов с установленным клиническим диагнозом акне были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести дерматоза. Деление проводили по шкале Глобальной оценки исследователя IGA (Investigators Global Assessment) для кожи лица и шкале Общей оценки врача PGA (Physicians Global Assessment) для кожи туловища. В первую группу входило 38 пациентов, набравших до 3 баллов по одной из шкал IGA и PGA, что соответствовало легкой и средней степени тяжести, во вторую 33 пациента набравших 4 балла, что соответствовало тяжелой степени заболевания. В 3 группе стойких акне и акне с поздним началом регистрировалась

средняя и тяжелая степени заболевания, что соответствовало 3 и 4 баллам (таблица 1).



Рисунок 1 – Дизайн проводимого исследования в графической схеме

Таблица 1 – Показатели степени тяжести до лечения

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

Примечание: N - число больных. M - средняя арифметическая. Me (LQ-UQ) – медиана (25-75 перцентили). σ - стандартное отклонение. Мужчины n=54. Женщины n=42.

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

**Оценка уровня стресса:** проводилась посредством анализа опросников стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге (в том числе адаптированная Т.А. Крюковой версия опросника для несовершеннолетних) однократно до лечения, опросника личностной и ситуационной тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ханнина до и через 30 дней после начала лечения. Оценка индекса психологического и социального эффекта воздействия акне APSEA проводилась только у пациентов с акне до и через 30 дней после начала лечения.

**Лабораторное обследование пациентов:** всем больным было проведено обследование, включающее клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой кондуктометрическим методом, SLS (натрий лаурит сульфат)-методом, проточной цитофлуорометрии (XN-9000, Sysmex, Япония) и базовые биохимические показатели (уровень креатинина, мочевины, холестерина, АЛТ, АСТ, общего белка, щелочной фосфатазы, триглицеридов, билирубина общего, билирубина прямого) ферментативным колориметрическим методом (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) однократно до лечения.

Исследования уровня содержания нейропептидов и иммунного статуса проводили в лаборатории механизмов регуляции иммунитета (зав. лабораторией д.м.н., профессор Сорокина Екатерина Вячеславовна) ФГБНУ НИИВС им И.И. Мечникова до и через 30 дней после начала лечения. Вещество Р определяли в сыворотке крови с помощью набора для иммуноферментного анализа конкурентного ингибирования S-1153 (BMA Biomedicals, Швейцария) в соответствии с инструкцией производителя.  $\alpha$ -Меланоцитстимулирующий гормон определяли в сыворотке крови с помощью набора для иммуноферментного анализа конкурентного ингибирования ELISA Kit for Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone (aMSH) (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя. Исследование иммунного статуса (субпопуляционный состав лимфоцитов) периферической крови определяли методом проточной цитометрии (FACSCalibur, Becton Dickinson, США) с использованием мАТ к CD3, CD4, CD8, CD16, CD21, CD23, CD72, CD25, HLA-DR (Beckman Coulter).

**Лечение больных акне.** Пациентам с акне из первой группы назначалась терапия топическим ретиноидом адапаленом на очищенную сухую кожу 1 раз в день 1 месяц. Во второй группе назначалась комбинированная терапия, включающая системные ретиноиды изотретиноин из расчета низкими дозами препарата 0.1-0.3 мг/кг/сут 1 раз в день per os на 6 месяцев, и комбинированный топический препарат, состоящий из бензоила пероксида и клиндамицина на очищенную сухую кожу 1 раз в день в течение месяца. В третьей группе назначалась комбинированная терапия, включающая системный изотретиноин из расчета низкими дозами препарата 0.1-0.3 мг/кг/сут 1 раз в день per os во время ужина на 6-8 месяцев и нейромедиатор Глицин 100 мг сублингвально 2 раза в день на протяжении месяца. Эффективность проводимого лечения оценивалась на 30-й день после начала терапии посредством объективной оценки при помощи шкал IGA и PGA и субъективного индекса APSEA.

**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,  $\chi$ -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 и среднеквадратичными отклонениями в формате  $M \pm \sigma$ . Различия рассматривались как значимые при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клиническая характеристик 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

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)   |            |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Критерий оценки           | 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.

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 регистрировались: патология желудочно-кишечного тракта у 45,8%, аллергические заболевания у 13,5% и кожные у 7,3%. Зарегистрирован единичный случай задержки психического развития, шизофреноподобного расстройства.

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

- Стресс (n=61)
- Менструация (n=24, N=42)
- Алиментарные факторы (n=58)
- Неполноценный сон (n=22)
- Алкоголь (n=35)
- Игнорирование домашнего ухода (n=36)
- Нарушение работы ЖКТ (n=20)
- Применение лекарственных средств (n=13)

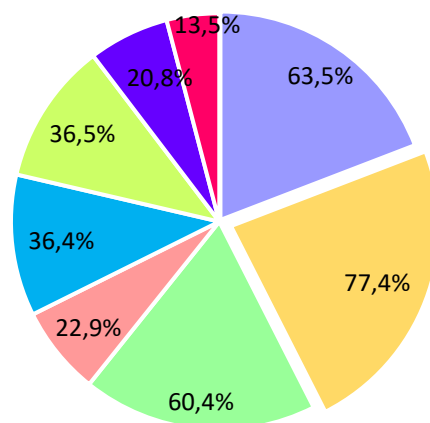


Рисунок 3 – Результаты анализа триггерных факторов у пациентов с акне

Выявлена положительная корреляционная зависимость значимости стресса от возраста в группе мужчин, до 18 лет 51,5%, после 18 лет 71,4%. Степень участия алиментарных факторов в усугублении кожного процесса в мужской гендерной группе (75,9%) достоверно превышала женскую (57,1%). Пренебрежение домашним уходом лица в большей степени регистрировалось у подростков мужского пола (в 48,1%).

**Анализ эффективности проводимой терапии.** Оценка степени тяжести акне проводилась перед исследованием и на 30-й день после начала терапии. Повторная оценка степени тяжести показала статистически значимое снижение показателей во всех группах по шкале IGA, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии (таблица 3). По шкале PGA достоверное снижение показателей было зарегистрировано только во второй группе.

Таблица 3 – Динамика показателей степени тяжести на фоне лечения

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

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

## 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 группах до  $44,47 \pm 9,78$ ,  $51,02 \pm 11,2$  и  $54,8 \pm 8,4$  баллов в 1, 2 и 3 группе соответственно ( $p > 0,05$ ). 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 до  $37,2 \pm 7,91$  ( $p = 0,0512$ ),  $45,66 \pm 8,1$  ( $p = 0,0464$ ) и  $46,35 \pm 7,62$  ( $p = 0,0148$ ) баллов.

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 ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 4).

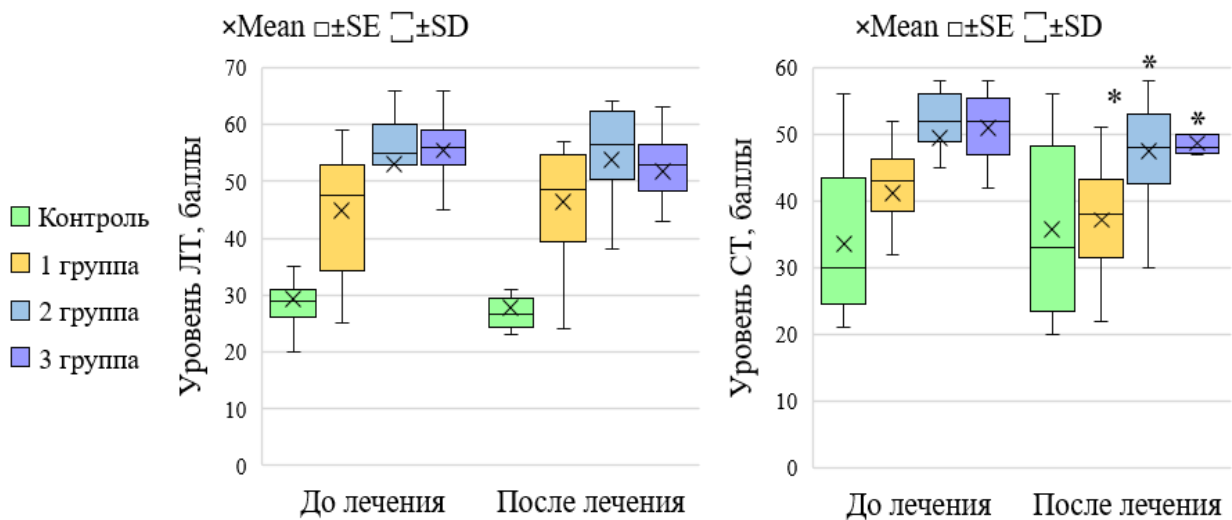


Рисунок 4 - Динамика показателей тревожности на фоне проводимого лечения

Примечание: ЛТ – личностная тревожность. СТ – ситуационная тревожность. Mean - средняя арифметическая.  $\square \pm SE$  – стандартная ошибка.  $\square \pm SD$  – стандартное отклонение. x – медиана. \*  $p < 0,05$  - достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test).



Зафиксированное 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.** В 1 группе средний балл составил  $147 \pm 54,83$ , что соответствовало высокой адаптационной способности к стрессу. У больных акне из 2 группы средний балл по шкале составил  $218,87 \pm 115,04$ , что свидетельствовало о пороговой адаптационной способности к стрессу в течение прошедшего года, и достоверно превышал показатели первой группы ( $p \leq 0,05$ ). В группе стойких акне, и акне с поздним началом регистрировалась пороговая сопротивляемость  $227,96 \pm 75,05$  баллов, достоверно превышающая показатель первой группы ( $p \leq 0,05$ ), и существенно не отличающаяся от второй (таблица 4).

Таблица 4 – Процент вероятности дебюта или обострения хронического заболевания у пациентов с акне с учетом уровня стрессогенности

| Вероятность (баллы) | 1 группа<br>N 38, n % | 2 группа<br>N 33, n % | 3 группа<br>N 25, n % | Контроль<br>N 25, n % |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0% вероятность      | 60,52                 | 6,1                   | 12                    | 48                    |
| 30% вероятность     | 23,68                 | 48,4                  | 28                    | 16                    |
| 50% вероятность     | 15,78                 | 27,3                  | 44                    | 36                    |
| 80% вероятность     | 0                     | 18,2                  | 16                    | 0                     |

Примечание: 0% вероятности (0 – 150 баллов), 30% вероятности (151 – 199 баллов), 50% (200-299 баллов), 80% (более 300 баллов)

В группе контроля низкая сопротивляемость к стрессу не была зафиксирована, у 16 (64%) была удовлетворительная адаптационная способность (большая и высокая). Более чем у трети пациентов с акне были зарегистрированы 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.

**Оценка индекса психологического и социального эффекта воздействия акне.** Среднее значение индекса APSEA составляло  $59,04 \pm 16,35$  баллов. В таблице 5 представлена динамика показателя на фоне терапии и на 30-й 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 5 – 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.  $\sigma$  - стандартное отклонение. \*  $p < 0,05$  - достоверность различий показателей в группах до и 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.

## Результаты оценки лабораторных исследований

### Оценка уровня нейропептидов SP и $\alpha$ -MSH в сыворотке 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 6).

Таблица 6 – Динамика показателей SP и  $\alpha$ -MSH в сыворотке на фоне лечения

| Группа           | SP, нг/мл            |                                     | $\alpha$ -MSH, пкг/мл     |                      |
|------------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|
|                  | До                   | После                               | До                        | После                |
| Контроль<br>N=25 | $0,75 \pm 0,38$      | $0,62 \pm 0,29$                     | $7470 \pm 530,63$         | $6960 \pm 604,43$    |
| 1 группа<br>N=38 | $2,89 \pm 2,3^{\#}$  | $1,65 \pm 0,9^{\#}$                 | $9591,66 \pm 767,17^{\#}$ | $8416,66 \pm 788,26$ |
| 2 группа<br>N=33 | $7,23 \pm 4,3^{\#}$  | $3,26 \pm 1,98^{\#*}$<br>$p=0,0069$ | $9520 \pm 487,16^{\#}$    | $8420 \pm 537,94$    |
| 3 группа<br>N=25 | $5,09 \pm 3,08^{\#}$ | $3,18 \pm 1,37^{\#*}$<br>$p=0,0127$ | $9604 \pm 498,22^{\#}$    | $8527,27 \pm 860,33$ |

Примечания: М - средняя арифметическая.  $\sigma$  - стандартное отклонение.  $\# p < 0,05$  – достоверность различий показателей в группе акне и группе контроля (Mann-Whitney U test).  $* p < 0,05$  - достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test).

Перед началом терапии достоверное повышение показателей SP было зарегистрировано во всех исследуемых группах по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ). После проведенного курса терапии показатели SP во всех исследуемых группах демонстрировали снижение: в 1 группе статистически незначимое ( $p > 0,05$ ), во 2-й и 3-й группах статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 5).

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

Обнаружено, что у больных акне перед началом лечения уровень  $\alpha$ -MSH гормона 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 6). При этом достоверной зависимости уровня  $\alpha$ -MSH от степени тяжести заболевания в самих группах не было выявлено. На фоне проводимого лечения отмечалась тенденция к снижению

уровней  $\alpha$ -MSH гормона, однако достоверных различий по критерию Уилкоксона отмечено не было, критерий находится в зоне неопределенности.

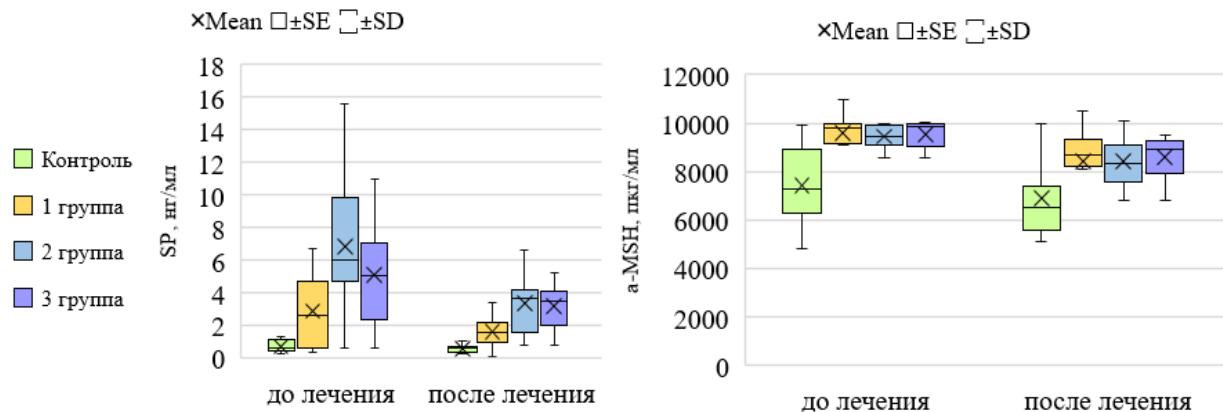


Рисунок 5 – Динамика сывороточного уровня SP и  $\alpha$ -MSH на фоне лечения

Примечания: SP – вещество P (нг/мл).  $\alpha$ -MSH – альфа-меланоцитстимулирующий гормон (пкг/мл). Mean – средняя арифметическая. SE – стандартная ошибка. SD – стандартное отклонение.

Сравнение между группами больных акне показало статистически значимую положительную корреляционную зависимость уровня вещества P от степени тяжести заболевания, что делает данный нейропептид диагностическим маркером нейрогенного воспаления при акне. При этом достоверной зависимости содержания  $\alpha$ -меланоцитостимулирующего гормона от тяжести заболевания не выявлено.

**Результаты обследования иммунного статуса.** В ходе проведенной комбинированной терапии в иммунном статусе отмечалось снижение абсолютных значений лимфоцитов (с 1875 кл/мкл до 1570 кл/мкл,  $p=0,0278$ ), снижение абсолютных значений CD3+ лимфоцитов (с 1557,5 до 1165,8 кл/мкл,  $p=0,0601$ ), незначительное снижение содержания В-лимфоцитов (CD19+) (с 280,3 кл/мкл до 222,2 кл/мкл,  $p=0,034$ ) и NK-клеток (CD16+CD56+) (до 11,1%,  $p=0,208$ ).

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+. Наличие активного воспаления ассоциировалось с выраженным дефицитом процентного значения CD3+CD16/CD56+ ( $1,85 \pm 0,88\%$  в сравнении с контролем  $12,26 \pm 13,24$ ) лимфоцитов.

## 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  $\alpha$ -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 Р и  $\alpha$ - 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 группам 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 Р ( $7,55 \pm 3,42$  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, ( $p=0,0127$ ), а-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 влияя 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ**

1. 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. – Т.113, № 4. – С. 25-28. – DOI 10.52341/20738080\_2021\_113\_4\_25.
2. 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.
3. 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.
4. К вопросу о взаимосвязи стресса и нейрогенного воспаления при поздних акне / **Г. Л. Белякова**, 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.

### **Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus)**

5. 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.

### **Публикации в рецензируемых научных изданиях**

6. **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.

7. Психоземotionalный стресс, иммунный ответ и течение акне / **Г. Л. Белякова**, С. А. Масюкова, Е. В. Сорокина, С. А. Сходова // XII Всероссийский Форум Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов: «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики»: сборник тезисов, Москва, 17-18 октября 2022. – Москва: Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», 2022. – С. 51-52.

8. Нейроиммунные взаимоотношения при акне / **Г. Л. Белякова**, В. В. Гладько, С. А. Масюкова, Е. В. Сорокина // XVII Санкт-петербургские дерматологические чтения: материалы научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов с международным участием, Санкт-Петербург, 26–27 октября 2023 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2023. – С. 19-20.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛТ – личностная тревожность

СТ – ситуационная тревожность

APSEA – индекса психологического и социального эффекта воздействия акне

CD - кластер дифференцировки

IL - интерлейкин

NK– естественные киллеры

SP – субстанция Р, вещество Р

$\alpha$ -MSH ( $\alpha$ -МСГ) – альфа-меланоцитстимулирующий гормон