

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АКНЕ

Румянцев А.Г., Демина О.М., Райкина Е.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Акне (угревая болезнь, УБ) — широко распространенный дерматоз, чаще встречающийся у подростков и молодых взрослых: от 60 до 85% случаев. Традиционно считалось, что *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) колонизирует протоки сально-волосных фолликулов (СВФ), активирует врожденный иммунный ответ и вызывает переход невоспалительных элементов — комедонов — в воспалительные — папулы, пустулы и узлы. Кроме того, существовали данные о том, что воспалительная реакция развивается на поздних стадиях УБ и при ее тяжелом течении. На сегодняшний день приводятся доказательства того, что воспаление при УБ развивается на всех стадиях дерматоза, возможно субклинически, даже до образования комедонов. Общеизвестно, что акне является болезнью СВФ, который имеет значительное морфологическое, микробиологическое и метаболическое разнообразие в зависимости от локализации. Так, СВФ активно реагирует на изменения гормонального и иммунологического потенциала, а также факторов внешней среды.

Проведенные сравнительные исследования эффективности медикаментозного лечения препаратами с противовоспалительным действием свидетельствуют о ранней воспалительной реакции при акне.

Имеются данные, подтверждающие, что *P. acnes* активирует воспалительную реакцию при акне, которая дополнительно поддерживает пролиферацию *P. acnes*. Установлено, что *P. acnes* инициирует врожденный иммунитет через TLR2 и на ранних, и на поздних стадиях течения дерматоза. Индукция TLR ведет к экспрессии генов иммунного ответа, в том числе кодирующих цитокины и хемокины, обеспечивающих хемотаксис клеток иммунной системы.

В настоящее время на основании клинических, иммунологических, гистологических и иммуногистохимических данных накоплены сведения, подтверждающие значение воспаления как патофизиологического базиса развития акне.

При этом патофизиологические механизмы инициации воспалительной реакции при акне являются сложными, до конца не изученными, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Ключевые слова: воспаление, акне, интерлейкины, врожденный иммунитет

Адрес для переписки:

Демина Ольга Михайловна
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения РФ, научно-
организационный отдел, Москва, Россия
Тел.: 8 (910) 490-91-59
E-mail: demina.om@mail.ru

Address for correspondence:

Demina Olga M.
D. Rogachev National Medical Research Center of
Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
Scientific and Organizational Department, Moscow,
Russian Federation
Phone: 7 (910) 490-91-59
E-mail: demina.om@mail.ru

Образец цитирования:

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

For citation:

A.G. Rumyantsev, O.M. Demina, E.V. Raikina
“Pathogenetic mechanism of acne-coupled inflammation”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 1,
pp. 19–26.
doi: 10.46235/1028-7221-002-PMO

© Румянцев А.Г. и соавт., 2020

DOI: 10.46235/1028-7221-002-PMO

PATHOGENETIC MECHANISM OF ACNE-COUPLED INFLAMMATION

Rumyantsev A.G., Demina O.M., Raikina E.V.

D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Acne (Ac) represents a widespread dermatosis most commonly found in adolescents and adults covering 6–85% total cases. It has been traditionally believed that *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) colonizes ducts of the sebaceous hair follicles (SHFs), activates innate immune response and triggers transition of non-inflammatory erosions (comedones) into inflammatory lesions such as papules, pustules and nodules. Moreover, it was also shown that inflammatory reaction develops at late Ac stage and its severe course. Today, it has been evidenced that Ac-coupled inflammation develops at all stages of dermatosis, perhaps in a subclinical manner, even prior to emergence of comedones.

It is commonly accepted that acne targets SHFs displaying location-related marked morphological, microbiological and metabolic diversity. For instance, SHFs is profoundly affected by altered hormone and immunological properties as well as environmental cues.

Comparative studies examining efficacy and mediated therapy with anti-inflammatory potential evidence about early inflammatory reaction related to acne.

The data obtained confirm that *P. acnes* elicits inflammatory reaction in acne that additionally maintains *P. acnes* proliferation. It was found that *P. acnes* initiates TLR2-mediated innate immune reaction both at early and late stages of developing dermatosis. Such reaction results in upregulated immune genes including those encoding cytokines and chemokines recruiting immune cells.

Today, owing to clinical, immunological, histology and immunohistochemistry data there has been accumulated evidence confirming significance of ongoing inflammation as a pathophysiological basis for emerging acne.

Upon that, pathophysiological mechanisms triggering inflammatory reaction in acne are complex and poorly investigated, thereby underlying a need to conduct further studies.

Keywords: inflammation, acne, interleukins, innate immunity

Акне (угревая болезнь, УБ) — широко распространенный дерматоз, чаще встречающийся у подростков и молодых взрослых — от 60 до 85% случаев. Традиционно считалось, что *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) колонизирует протоки сально-волосных фолликулов (СВФ), активирует врожденный иммунный ответ и вызывает переход невоспалительных элементов — комедонов — в воспалительные папулы, пустулы и узлы. Кроме того, существовали данные о том, что воспалительная реакция развивается на поздних стадиях УБ и при ее тяжелом течении. На сегодняшний день приводятся доказательства того, что воспаление при УБ развивается на всех стадиях дерматоза, возможно, субклинически, даже до образования комедонов [13].

Общеизвестно, что акне является болезнью СВФ, который имеет значительное морфологическое, микробиологическое и метаболическое разнообразие в зависимости от локализации. Так, СВФ активно реагирует на

изменения гормонального и иммунологического потенциала, а также факторов внешней среды.

В настоящее время на основании клинических, иммунологических, гистологических и иммуногистохимических данных накоплены сведения, подтверждающие значение воспаления как патофизиологического базиса развития акне.

Значение развития ранних воспалительных реакций в патогенезе акне:

1. Повышенная экспрессия и биоактивность провоспалительных медиаторов:

1.1. Избыток медиаторов воспаления в непораженной коже и при ранних стадиях акне: Е-селектин, молекулы адгезии сосудов-1, интерлейкин 1 (IL-1), интегрин.

1.2. Биоактивность интерлейкина 1 α (IL-1 α) в открытых комедонах.

1.3. Повышенная иммунореактивность деффензина-2.

1.4. Повышение CD3⁺ и CD4⁺T-лимфоцитов и макрофагов в непораженной коже.

2. Пептидазы:

2.1. Экспрессия провоспалительных пептидаз себоцитами и кератиноцитами.

2.2. Ингибирование активности пептидаз с формированием противовоспалительного статуса.

3. Нейропептидазы: повышенная экспрессия в непораженной коже кортико-рилизинг-гормона, субстанции P, рецептора меланокортина-1.

4. Toll-подобные рецепторы:

4.1. *P. acnes* активируют воспалительный цитокиновый ответ, присутствуя в СВФ, могут иметь значение в формировании комедонов.

4.2. Активация эндогенных лиганд.

5. Изменения в биосинтезе липидов:

5.1. Ассоциация синтеза липидов себоцитами и воспаления.

5.2. Пероксидированные липиды активируют воспалительный ответ.

6. Терапевтические аспекты:

6.1. Ретиноиды эффективны при невоспалительных высыпаниях: снижают экспрессию Toll-подобных рецепторов-2 и IL-10.

Концепция о том, что воспаление играет роль только на поздних стадиях акне неоднократно обсуждалась, и доказательством раннего воспалительного ответа являются данные гистологического исследования кожи с ранними высыпаниями (от 6 до 72 часов) акне. Было показано, что лимфоцитарная инфильтрация выявлялась через 6 и 24 часа. При этом соотношение Т-хелпер:Т-цитотоксический лимфоцит составило 2,8:1. Полиморфноядерные лейкоциты выявлялись через 24 и 72 часа. На основании этих данных авторы предположили, что ранний лимфоцитарный инфильтрат является ответной клеточной иммунной реакцией на антигены внутри просвета выводного протока СВФ [3, 4, 5, 38, 65, 67].

Также было установлено, что воспаление развивается на этапе микрокомедонов до начала гиперпролиферации СВФ. При этом перифоликулярно и в папиллярной дерме выявлялся лимфоцитарный инфильтрат из CD3⁺ и CD4⁺T-лимфоцитов и макрофагов, что аналогично выявляемому при папулах [19, 27].

Проведенные сравнительные исследования эффективности медикаментозного лечения препаратами с противовоспалительным действием свидетельствуют о ранней воспалительной реакции при акне. Из этих препара-

тов применение дапсона, ингибирующего IL-8 *in vitro*, приводило к регрессу и комедонов, и воспалительных элементов [23, 49, 51].

Другая группа препаратов — топические ретиноиды — оказывают противовоспалительное действие, механизм которого связан с уменьшением экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 (TLR2) и IL-10 как в проекции клинических симптомов акне, так и вне высыпаний [14, 50, 51].

Имеются убедительные данные о раннем вовлечении СВФ в воспалительный процесс при акне. Секреция кожного сала индуцируется различными рецепторами, которые экспрессируются сальной железой. На сегодня это рецепторы гистамина, андрогенов (дегидротестостерон), нейромодуляторов (активируется субстанцией P) и рецептор кортико-торпин-рилизинг-гормона (активируется при стрессе) [25, 39, 62].

Помимо этих хорошо описанных рецепторов, недавние молекулярные исследования идентифицировали 3 новых рецептора, которые экспрессируются сальной железой и контролируют секрецию себума. Каждый из этих рецепторов активируется пищевыми субстанциями. Пероксисом-пролиферирующий активатор-рецептор (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR α , β и γ) стимулируется свободными жирными кислотами и холестерином, рецептор инсулиноподобного фактора роста (insulin-like growth factor, IGF-1) — сахаром, а рецептор лептина — жиром [56, 61].

Лептин — это гормон, который секретируется адипоцитами и регулирует массу тела, а также обеспечивает взаимосвязь метаболизма липидов и воспаления в различных типах клеток. В себоците лептин обеспечивает формирование капель липидов и индуцирует синтез провоспалительных энзимов и цитокинов (IL-6 и IL-8). Полученные данные позволяют сделать предположение о новой роли лептина в активации воспаления и изменения липидного профиля в себоцитах [55].

Имеются сведения о том, что в сальной железе секретируются IL-1 α и IL-1 β , которые иницируются активностью транскрипционных IL-1 α mRNA и IL-1 β mRNA. Также показано, что *in vitro* имеется постоянная секреция IL-1 α нормальными кератиноцитами человека, что подтверждает конституциональную экспрессию этого цитокина в низкой концентрации. Тогда как при акне у 78% пациентов в невоспалительных открытых комедонах был идентифицирован IL-1 α , а у 58% он превышал порог для акти-

вазии видимой провоспалительной реакции в 100 мкг/мл [11, 19, 48, 63].

Показано, что в культуре клеток *in vitro* IL-1 α приводил к ремоделированию СВФ и образованию комедонов, а добавление TNF α и EGF вызывало дезорганизацию кератиноцитов в верхней части выводного протока СВФ и деструкции железы аналогично выявленному при тяжелом течении акне. Полученные результаты показали существенное повышение экспрессии mRNA TNF α , IL-8, IL-10 в зонах высыпаний УБ [21].

При этом в зонах непораженной кожи у больных акне отмечено достоверное увеличение TLR4, IL-2, IL-10, TIMP-2 и уменьшение MMP-9 [41].

Роль различных микроорганизмов, прежде всего *P. acnes*, в настоящее время обсуждается. Результаты гистоморфологического исследования показали наличие *P. acnes* при воспалительных акне у 68% с длительностью высыпаний 1 день и у 79% — 3 дня [10, 30].

В сбалансированной микробиоме кожи *Staphylococcus epidermidis* ограничивает чрезмерную колонизацию и воспалительный ответ кожи *P. acnes*, идентифицированных через высвобождение янтарной кислоты (продукта ферментации жирных кислот), а также подавляет индуцированную *P. acnes* секрецию кератиноцитами IL-6 и TNF α [60].

Наоборот, *P. acnes* ограничивает пролиферацию *S. aureus* и *S. pyogenes* путем поддержания кислого pH СВФ за счет гидролиза триглицеридов кожного сала и секреции прионовой кислоты [15, 45].

Следовательно, любое нарушение баланса микробиома может привести к нарушению кожного барьера, развитию дисбиоза кожи и активации врожденного иммунитета, приводя к воспалению [43].

При акне дисбиоз развивается параллельно с качественными и количественными изменениями кожного сала, при этом изменяется спектр всех 6 филлотипов *P. acnes*, которые различаются у пациентов с акне и без [31, 33].

Имеются данные, подтверждающие, что *P. acnes* активирует воспалительную реакцию при акне, которая дополнительно поддерживает пролиферацию *P. acnes* [7, 47].

Установлено, что *P. acnes* инициирует врожденный иммунитет через TLR2 и на ранних, и на поздних стадиях течения дерматоза. Индукция TLR ведет к экспрессии генов иммунного ответа, в том числе кодирующих цитокины и хемокины, обеспечивающих хемотаксис клеток иммунной системы [11, 17, 18, 22, 29].

Показано, что экспрессия TLR2 увеличивается прямо пропорционально тяжести заболевания и цитокины продуцируются как результат взаимодействия *P. acnes* и TLR2, дефензинов и MMP через активацию PAR-2R [12, 20].

В случае формирования тяжелых форм акне развивается избыточная активация TLR2, секреция IL-8 и MMP-9, которые диффундируют через СВФ в дерму и эпидермис, являясь в 5 раз более активными провоспалительными факторами, чем *S. aureus* или *Streptococcus* [8, 20, 34, 36, 58, 64].

Внутрикожные механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета поддерживают иммунный гомеостаз организма [1, 26, 37].

Именно кератиноциты играют важную роль в иммунном ответе в коже за счет экспрессии ряда рецепторов распознавания (pattern recognition receptors, PRRs), включая Toll-подобные рецепторы (TLRs) и протеаз-активированные рецепторы (protease-activated receptors, PARs). Под влиянием микробиома происходит активация PARs и быстрое увеличение секреции антимикробных пептидов (antimicrobial peptides, AMPs, таких как дермцидин), цитокинов (IFN γ , IL-8, IL-12, TNF, IL-1), матриксных металлопротеиназ (MMP) и хемокинов, что приводит к прямым антимикробным эффектам и дополнительному привлечению клеток иммунной системы [42].

Показано, что *P. acnes*, стимулируя TLR2 моноциты, вызывают синтез IL-8 и IL-12 и антимикробных пептидов (β -дефензина-2) [5, 34, 46].

Семейство β -дефензинов (дефензин-1, 2 и 3) синтезируется в коже в ответ на бактериальную инфекцию и имеет широкий спектр функций, таких как модификация клеточной миграции и созревание, индукция цитокинов и хемоаттракция иммунокомпетентных клеток [2, 28, 59].

Показано увеличение в 33 раза экспрессии гена β -дефензинов-2 при клинически диагностированных воспалительных акне в сравнении с его значением в непораженной коже и у лиц без акне [16, 57].

В процессе воспаления, инициированно-го *P. acnes*, была выявлена секреция IL-1 β моноцитами и себоцитами через активацию ключевого гена инфламмасом *NLRP3*. Этот механизм регулируется протеазами и активными формами кислорода (reactive oxygen species, ROS). Кроме того, *P. acnes* способствует смешанному Th17/Th1-ответу, индуцируя сопутствующую секрецию IL-17A и

IFN γ CD4⁺T-клетками. Следовательно, наличие IL-17A позитивных Т-клеток и активация Th-связанных цитокинов в высыпаниях акне указывают на то, что Th17-путь может играть ключевую роль при акне [24].

Приводятся сведения, что микробиом колонизирует СБФ, начиная с воспалительных элементов, а комедоны являются стерильными, что свидетельствует о развитии воспаления независимо от *P. acnes* [44].

Позднее было обнаружено, что *P. acnes* очень чувствительны к различным концентрациям оксида азота в наночастицах (nitric oxide in nanoparticles, NO_{np}). NO_{np} достоверно подавляет секрецию IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6 моноцитами и IL-8 и IL-6 кератиноцитами и мононуклеарами периферической крови. Эти данные позволяют предположить, что NO_{np} может эффективно предотвращать индуцированное *P. acnes* воспаление путем ингибирования микробной стимуляции врожденного иммунного ответа [40].

Имеются сведения о возможной протективной роли дефенсинов от инвазии микроорганизмами по данным экспрессии mRNA β -дефенсинов в сальных железах здоровой кожи. Выявлено более значимое увеличение β -дефенсино-1 в комедонах в сравнении с пустулами. При этом, учитывая, что провоспалительные цитокины регулируют секрецию β -дефенсинов, избыточная экспрессия β -дефенсино-1 может быть вторичной в ответ на развитие перифолликулярной инфильтративной реакции [32, 35, 66].

Пептидазы, такие как дипептидилпептидаза IV (dipeptidyl peptidase IV, DP-IV) и аминопептидаза (amino-peptidase N, APN), синтезируются в организме человека и регулируют ряд биологических процессов, включая рост, дифференцировку, межклеточные взаимодействия и трансформацию клеток, в частности Т-лимфоцитов [6, 53].

Оба этих фермента экспрессируются на нормальных кератиноцитах человека и активируются при гиперпролиферативных дерматозах. Показано, что эти пептидазы также экспрессируются на себоцитах человека и на начальных стадиях УБ их фармакологическое ингибирование приводит к супрессии дифференцировки и секреции цитокинов в себоцитах и кератиноцитах. Кроме того, происходит подавление продукции IL-3 Т-лимфоцитами, которые активируются *P. acnes*, и увеличение экспрессии иммуносупрессивного фактора — TNF α . Эти данные свидетельствуют о том, что DP-IV и APN участвуют в функционировании сальных желез и играют роль провоспалительных факторов в патогенезе ранних стадий УБ [6, 52, 54].

Некоторые свободные жирные кислоты кожного сала, такие как линолевая и сапиеновая кислоты, обладают антибактериальной активностью за счет стимуляции AMP, продуцирующихся в ответ на колонизацию грамположительными бактериями, включая *P. acnes* [35].

Ряд исследований показал, что AMP являются основными факторами, влияющими на врожденный иммунитет кожи. Из-за их прямого антимикробного действия обеспечивается защита от *P. acnes* [9].

Таким образом, имеющиеся данные подтверждают, что акне является первичным воспалительным дерматозом с развитием воспаления на ранних стадиях, что подтверждено избыточным синтезом провоспалительных цитокинов, пептидаз и нейропептидаз, активацией TLR и PPAR.

При этом патофизиологические механизмы инициации воспалительной реакции при акне являются сложными, до конца не изученными, что диктует необходимость дальнейших исследований.

Список литературы / References

1. Afshar M., Gallo R.L. Innate immune defense system of the skin. *Vet. Dermatol.*, 2013, Vol. 24, pp. 32-38.
2. Agier J., Brzezińska-Błaszczak E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2016, Vol. 16, no. 70 (0), pp. 618-636.
3. Alan M., O'Neill, Richard L.G. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2018, Vol. 6, no. 1, 177. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5.
4. Antiga E., Verdelli A., Bonciani D., Bonciolini V., Caproni M., Fabbri P. Acne: a new model of immune-mediated chronic inflammatory skin disease. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2015, Vol. 150, no. 2, pp. 247-254.
5. Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014, Vol. 28, no. 3, pp. 271-278.
6. Biton A., Ansoorge S., Bank U., Täger M., Reinhold D., Brocke S. Divergent actions by inhibitors of DP IV and APN family enzymes on CD4⁺ T cell motility and functions. *Immunobiology*, 2011, Vol. 216, no. 12, pp. 1295-1301.

7. Bojar R.A., Holland K.T. Acne and *Propionibacterium acnes*. *Clin. Dermatol.*, 2004, Vol. 22, no. 5, pp. 375-379.
8. Bruggemann H., Henne A., Hoster F. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science*, 2004, Vol. 305, pp. 671-673.
9. Choi D.K., Li Z.J., Chang I.K. Regional difference of inflammatory acne lesions according to beta-defensin-2 expression. *J. Invest. Dermatol.*, 2014, Vol. 134, pp. 2044-2046.
10. Dessinioti C., Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clin. Dermatol.*, 2017, Vol. 35, no. 2, pp. 163-167.
11. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2017, Vol. 31, no. 5, pp. 8-12.
12. Dreno B., Gollnick H.P., Kang S. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2015, Vol. 29, no. 4, pp. 3-11.
13. Gollnick H., Abanmi A.A., Al-Enezi M., Al Hammadi A., Galadari I., Kibbi A.G., Zimmo S. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2017, Vol. 31, no. 7, pp. 4-35.
14. Gonzalez P., Vila R., Cirigliano M. The tolerability profile of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% gel vs. adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel for facial acne: results of a randomized, single-blind, split-face study. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2012, Vol. 11, no. 4, pp. 251-260.
15. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, Vol. 9, pp. 244-253.
16. Harvey A., Huynh T.T. Inflammation and acne: putting the pieces together. *J. Drugs Dermatol.*, 2014, Vol. 13, no. 4, pp. 459-463.
17. Huang Y.C., Yang C.H., Li T.T., Zouboulis C.C., Hsu H.C. Cell-free extracts of *Propionibacterium acnes* stimulate cytokine production through activation of p38 MAPK and Toll-like receptor in SZ95 sebocytes. *Life Sci.*, 2015, Vol. 15, no. 139, pp. 123-131.
18. Jasson F., Nagy I., Knol A.C., Zuliani T., Khammari A., Dréno B. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp. Dermatol.*, 2013, Vol. 22, no. 9, pp. 587-592.
19. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, Vol. 121, pp. 20-27.
20. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J., Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br. J. Dermatol.*, 2005, Vol. 153, pp. 1105-1113.
21. Kang S., Cho S., Chung J.H. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 2005, Vol. 166, pp. 1691-1699.
22. Kim J., Ochoa M.T., Krutzyk S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J., Brightbill H.D., Holland D., Cunliffe W.J., Akira S., Sieling P.A., Godowski P.J., Modlin R.L. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 1, no. 169 (3), pp. 1535-1541.
23. Kircik L.H. Harnessing the anti-inflammatory effects of topical dapsone for management of acne. *J. Drugs Dermatol.*, 2010, Vol. 9, no. 6, pp. 667-671.
24. Kistowska M., Meier B., Proust T. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, pp. 110-118.
25. Krause K., Schnitger A., Fimmel S., Glass E., Zouboulis C.C. Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands. *Horm. Metab. Res.*, 2007, Vol. 39, pp. 166-170.
26. Kupper T.S. Personal reflections on 25 years of immunodermatology. *Br. J. Dermatol.*, 2014, Vol. 171, no. 4, pp. 684-686.
27. Layton A.M., Morris C., Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris. *Exp. Dermatol.*, 1998, Vol. 7, no. 4, pp. 191-197.
28. Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., Jeon J.E., Yoon H.J., Jeong M.K., Lee S.H. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to *Propionibacterium acnes*. *Arch. Dermatol. Res.*, 2010, Vol. 302, no. 10, pp. 745-756.
29. Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., Choi E.H., Zouboulis C.C., Lee S.H. Expression of protease-activated receptor-2 in SZ95 sebocytes and its role in sebaceous lipogenesis, inflammation, and innate immunity. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, no. 9, pp. 2219-2227.
30. Leeming J.P., Holland K.T., Cunliffe W.J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br. J. Dermatol.*, 1988, Vol. 118, no. 2, pp. 203-208.
31. McDowell A., Nagy I., Magyari M., Barnard E., Patrick S. The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 9, e70897. doi: 10.1371/journal.pone.0070897.
32. Melnik B.C. Is sebocyte-derived leptin the missing link between hyperseborrhea, ductal hypoxia, inflammation and comedogenesis in acne vulgaris? *Exp. Dermatol.*, 2016, Vol. 25, no. 3, pp. 181-182.
33. Melnik B.C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2015, Vol. 8, pp. 371-388.
34. Nagy I., Pivarsci A., Koreck A., Szell M., Urban E., Kemeny L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J. Invest. Dermatol.*, 2005, Vol. 12, pp. 931-938.

35. Nakatsuji T., Kao M.C., Zhang L., Zouboulis C.C., Gallo R.L., Huang C.M. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, Vol. 130, no. 4, pp. 985-994.
36. Nakatsuji T., Liu Y.T., Huang C.P., Zoubouis C.C., Gallo R.L., Huang C.M. Antibodies elicited by inactivated propionibacterium acnes-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, Vol. 128, pp. 2451-2457.
37. Nestle F.O., di Meglio P., Qin J.Z., Nickoloff B.J. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, pp. 679-691.
38. Norris J.F., Cunliffe W.J. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br. J. Dermatol.*, 1988, Vol. 118, no. 5, pp. 651-659.
39. Pelle E., McCarthy J., Seltsmann H. Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an antihistamine in sebocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2008, Vol. 128, pp. 1280-1285.
40. Qin M., Landriscina A., Rosen J.M. Nitric oxide-releasing nanoparticles prevent *Propionibacterium acnes*-induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, Vol. 135, pp. 2723-2731.
41. Saint-Jean M., Khammari A., Jasson F., Nguyen J.M., Dréno B. Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. *Eur. J. Dermatol.*, 2016, Vol. 26, no. 1, pp. 68-74.
42. Sanford J.A., Gallo R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, pp. 370-377.
43. Seite S., Bieber T. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2015, Vol. 8, pp. 479-483.
44. Shaheen B., Gonzalez M. Acne sans *P. acnes*. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013, Vol. 27, no. 1, pp. 1-10.
45. Shu M., Wang Y., Yu J. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 2, e55380. doi: 10.1371/journal.pone.0055380.
46. Simonart T. Immunotherapy for acne vulgaris: current status and future directions. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2013, Vol. 14, no. 6, pp. 429-435.
47. Song M., Seo S.H., Ko H.C., Oh C.K., Kwon K.S., Chang C.L., Kim M.B. Antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris in Korea. *J. Dermatol.*, 2011, Vol. 38, no. 7, pp. 667-673.
48. Stein Gold L.F. What's new in acne and inflammation? *J. Drugs Dermatol.*, 2013, Vol. 1, no. 12 (6), pp. 67-69.
49. Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett.*, 2012, Vol. 17, no. 8, pp. 1-3.
50. Tangheiti E., Abramovits W., Solomon B., Loven K., Shalita A. Tazarotene versus tazarotene plus clindamycin/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized parallel-group trial. *J. Drugs Dermatol.*, 2006, Vol. 5, no. 3, pp. 256-261.
51. Tangheiti E., Dhawan S., Green L., Ling M., Downie J., Germain M.A., Kasteler J.S., Kircik L., Oefelein M.G., Draelos Z. Clinical evidence for the role of a topical anti-inflammatory agent in comedonal acne: findings from a randomized study of dapsone gel 5% in combination with tazarotene cream 0.1% in patients with acne vulgaris. *J. Drugs Dermatol.*, 2011, Vol. 10, no. 7, pp. 783-792.
52. Thielitz A., Ansorge S., Bank U., Tager M., Wrenger S., Gollnick H., Reinhold D. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. *Front. Biosci.*, 2008, Vol. 13, pp. 2364-2375.
53. Thielitz A., Reinhold D., Vetter R., Lendeckel U., Kähne T., Bank U., Helmuth M., Neubert K., Faust J., Hartig R., Wrenger S., Zouboulis C.C., Ansorge S., Gollnick H. Possible role of DP IV inhibitors in acne therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2006, Vol. 575, pp. 163-167.
54. Tochio T., Tanaka H., Nakata S., Ikeno H. Accumulation of lipid peroxide in the content of comedones may be involved in the progression of comedogenesis and inflammatory changes in comedones. *J. Cosmet. Dermatol.*, 2009, Vol. 8, pp. 152-158.
55. Torocsik D., Kovacs D., Camera E. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br. J. Dermatol.*, 2014, Vol. 171, pp. 1326-1335.
56. Trivedi N.R., Cong Z., Nelson A.M. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, Vol. 126, pp. 2002-2009.
57. Trivedi N.R., Gilliland K.L., Zhao W. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J. Invest. Dermatol.*, 2006, Vol. 126, pp. 1071-1079.
58. Trompezinski S., Weber S., Cadars B. Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and *Propionibacterium acnes* proliferation. *Clin. Cosmet. Investi. Dermatol.*, 2016, Vol. 9, pp. 233-239.
59. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence*, 2010, Vol. 1, pp. 440-464.
60. Xia X., Li Z., Liu K., Wu Y., Jiang D., Lai Y. Staphylococcal LTA-induced miR-143 inhibits *Propionibacterium acnes*-mediated inflammatory response in skin. *J. Invest. Dermatol.*, 2016, Vol. 136, pp. 621-630.
61. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M., Eisinger M. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. *Peptides*, 2006, Vol. 27, pp. 413-420.

62. Zouboulis C.C. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinology*, 2009, Vol. 1, pp. 77-80.
63. Zouboulis C.C. The sebaceous gland. *Hautarzt*, 2010, Vol. 61, no. 6, pp. 467-468.
64. Zouboulis C.C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2014, Vol. 28, pp. 527-532.
65. Zouboulis C.C., Bornstein S.R. Skin and hormones: news from dermato-endocrinology. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2013, Vol. 138, no. 31-32, pp. 1561-1563.
66. Zouboulis C.C., Schagen S., Alestas T. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhea, seborrhoea and acne. *Arch. Dermatol. Res.*, 2008, Vol. 300, no. 8, pp. 397-413.
67. Zouboulis C.C. Pathophysiology of acne. What is confirmed? *Hautarzt*, 2013, Vol. 64, no. 4, pp. 235-240.

Авторы:

Румянцев А.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Демина О.М. — к.м.н., доцент, заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Райкина Е.В. — к.м.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Rumyantsev A.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, President, D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Demina O.M., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Scientific and Organizational Department, D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Raikina E.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Molecular Biology, D. Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Поступила 17.03.2020
Отправлена на доработку 20.03.2020
Принята к печати 01.04.2020

Received 17.03.2020
Revision received 20.03.2020
Accepted 01.04.2020