

## ВЛИЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФОРМ АКНЕ

Баротова Мавжуда Раимовна

Самаркандский государственный медицинский университет.

Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18.

E-mail: [sammi@sammi.uz](mailto:sammi@sammi.uz)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2764-1621>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17913811>

**Аннотация:** в данном исследовании проведена комплексная оценка роли оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в патогенезе воспалительных форм акне с целью установления их связи с клинической тяжестью заболевания.

Анализ проводился путём сравнения показателей пациентов с контрольной группой здоровых добровольцев. На основании клинических и лабораторных данных определены степень выраженности оксидативного стресса, характер митохондриальной дисфункции и профиль провоспалительных цитокинов.

Интенсивность липопероксидации, активность антиоксидантной системы и параметры митохондриальной функции были проанализированы с использованием корреляционного анализа. Кроме того, для клинических проявлений акне рассчитаны корреляции с лабораторными маркерами, что является важным прогностическим и патогенетическим показателем.

**Ключевые слова:** акне vulgaris; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция;  $\Delta\Psi_m$ ; NLRP3-инфламмоса; малоновый диальдегид; антиоксидантные ферменты; IL-1 $\beta$ ; IL-8; TNF- $\alpha$ .

## INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION ON THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY ACNE FORMS

Barotova Mavjuda Raimovna

Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18

E-mail: [sammi@sammi.uz](mailto:sammi@sammi.uz)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2764-1621>

**Abstract:** This study conducted a comprehensive assessment of the role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory acne forms to establish their relationship with the clinical severity of the disease.

The analysis was performed by comparing patient indicators with a control group of healthy volunteers. Based on clinical and laboratory data, the severity of oxidative stress, the nature of mitochondrial dysfunction, and the profile of pro-inflammatory cytokines were determined.

The intensity of lipid peroxidation, antioxidant system activity, and mitochondrial function parameters were analyzed using correlation methods. Furthermore, correlations between clinical manifestations of acne and laboratory markers were calculated, which serves as an important prognostic and pathogenetic indicator.

**Keywords:** acne vulgaris; oxidative stress; mitochondrial dysfunction;  $\Delta\Psi_m$ ; NLRP3-inflammasoma; malonic dialdehyde; antioxidant enzymes; IL-1 $\beta$ ; IL-8; TNF- $\alpha$ .

## ВВЕДЕНИЕ

Акне vulgaris является одним из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний кожи, поражая от 80–90 % подростков и до 40–50 % взрослых, включая пациентов старше 25 лет, что подтверждает его переход в категорию «acne in adulthood» [1–3]. Согласно данным Global Burden of Disease, акне занимает 2-е место среди всех дерматологических заболеваний по степени влияния на качество жизни и экономические затраты системы здравоохранения [4]. В последние годы акне рассматривается не как локальное дерматологическое поражение, а как мультисистемное иммунно-метаболическое заболевание, формирующееся на фоне гормональных, иммунных, микробиологических и нейроэндокринных нарушений [5–7].

Одним из ключевых звеньев патогенеза акне признаны процессы оксидативного стресса (ОС) — состояния, характеризующегося чрезмерной продукцией активных форм кислорода (АФК) при одновременном снижении активности антиоксидантных систем защиты. Оксидативный стресс приводит к повреждению липидов (липопероксидация), белков, митохондриальной и ядерной ДНК, что способствует воспалению и активации врождённого иммунитета [8–10]. У пациентов с акне выявлено значительное повышение уровней малонового диальдегида (МДА), 8-оксогуанина, белкового карбонила, нитротирозина, а также снижение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы [11–13]. Эти изменения особенно выражены при папуло-пустулёзной и нодуло-кистозной формах акне, что подтверждает прямую связь между выраженностью воспаления и уровнем оксидативного стресса [14].

Важную роль в запуске оксидативного стресса играют себоциты, которые, в ответ на стимуляцию андрогенами, IGF-1 и Toll-like рецепторами (TLR2/TLR4), начинают активно продуцировать АФК и провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), приводя к хронизации воспаления в волосяно-сальной единице [15–17]. Кроме того, рост липопероксидации сквалена кожного сала рассматривается как один из наиболее ранних триггеров комедогенеза и воспалительных реакций, что подтверждено при спектроскопических и биохимических исследованиях [18,19].

Отдельный интерес вызывает роль Cutibacterium acnes, который при дисбиотических сдвигах приобретает проинфламаторный фенотип (тип IA1), активируя NLRP3-инфламмасому и усиливая генерацию АФК в кератиноцитах и иммунных клетках [20–22]. Установлено, что штаммы C. acnes различаются по способности индуцировать оксидативный стресс, оказывая разную степень воспалительного воздействия на себоциты и кожу [23].

За последние годы в литературе всё больше внимания уделяется митохондриальной дисфункции как ключевому механизму хронического воспаления при акне. Нарушения работы митохондрий приводят к: избыточному образованию супероксида и перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), снижению мембранного потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ), нарушению работы дыхательной цепи, в особенности комплекса IV (цитохром-с-оксидазы), повреждению митохондриальной ДНК, активации NLRP3-инфламматомы [24–27].

Исследования показали, что митохондриальная дисфункция в себоцитах способствует повышению продукции IL-1 $\beta$  и IL-18, что является одним из центральных механизмов формирования воспалительного фенотипа акне [28]. Кроме того, дисфункция митохондрий индуцирует экспрессию проапоптотических белков (Bax/Bcl-2), что нарушает баланс жизненного цикла себоцитов и усиливает воспалительные реакции [29].

Существует также доказанная связь между митохондриальными нарушениями и эндокринно-метаболическими факторами, такими как инсулинорезистентность, IGF-1 и активация mTORC1-сигналинга, что может усугублять воспаление и оксидативный стресс у пациентов с акне [30–32].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза, остаются недостаточно исследованными вопросы взаимного влияния оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, их взаимозависимость и вклад в клиническую тяжесть воспалительных форм акне. Недостаточно данных о том, как именно изменения  $\Delta\Psi_m$ , повреждение мтДНК и снижение активности антиоксидантных ферментов коррелируют с воспалительными маркерами (IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ ) и степенью выраженности кожных проявлений.

Поэтому изучение роли оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в развитии воспалительных форм акне является актуальной научной задачей и открывает возможности для разработки новых, патогенетически обоснованных методов терапии.

**Цель исследования:** изучить роль оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в развитии воспалительных форм акне и оценить их связь с клинической тяжестью заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное клиничко-лабораторное исследование. Участники исследования. В исследование включены 92 пациента в возрасте 16–32 лет, из них: основная группа — 62 пациента с воспалительными формами акне (папуло-пустулёзная, нодуло-кистозная), контрольная группа — 30 здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

Критерии включения: клинически подтверждённое акне средней и тяжёлой степени тяжести, отсутствие системной терапии ретиноидами в течение  $\geq 6$  месяцев.

Методы исследования. Клиническая оценка: шкала тяжести акне GAGS, дерматоскопия воспалительных элементов.

Оценка оксидативного стресса. В сыворотке крови определяли: уровень МДА (малоновый диальдегид), активность СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, общий антиоксидантный статус (Total Antioxidant Capacity — ТАС).

Оценка митохондриальной функции: активность цитохром-с-оксидазы (СОХ), уровень митохондриального потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ) в мононуклеарах, концентрация митохондриальной ДНК (мтДНК) как маркер повреждения.

Определение провоспалительных цитокинов. ELISA: IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$ .

Статистический анализ. Использовались критерии Mann–Whitney, Spearman. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Маркёры оксидативного стресса. У пациентов с воспалительными формами акне выявлено: повышение МДА на 62,5 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), снижение активности СОД — на 31 % ( $p < 0,01$ ), снижение каталазы — на 27 % ( $p < 0,05$ ), снижение ТАС — на 34 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, воспалительные формы акне сопровождаются выраженным дисбалансом прооксидантно-антиоксидантной системы.

Митохондриальная дисфункция. У пациентов основной группы зафиксировано: снижение активности цитохром-с-оксидазы на 29 % ( $p < 0,01$ ), уменьшение

митохондриального потенциала  $\Delta\Psi_m$  на 35 % ( $p < 0,001$ ), повышение уровня фрагментированной мтДНК в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ).

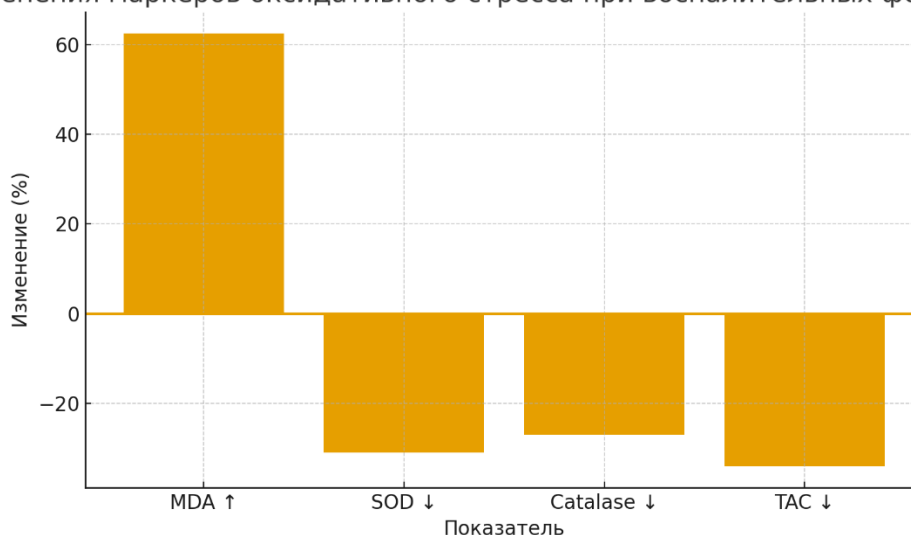
Нарушение митохондриальной функции коррелировало с повышением МДА ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ).

Профиль цитокинов. У пациентов с акне выявлены: повышение IL-1 $\beta$  — в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), повышение IL-8 — в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ), повышение TNF- $\alpha$  — в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ). IL-1 $\beta$  позитивно коррелировал с  $\Delta\Psi_m$  ( $r = -0,58$ ), что подтверждает роль митохондрий в активации инфламмосомы.

Корреляции с клинической тяжестью акне. GAGS коррелировал с уровнем МДА ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ). GAGS коррелировал со снижением  $\Delta\Psi_m$  ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,01$ ). IL-8 коррелировал с количеством папуло-пустулёзных элементов ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ).

Таким образом, выраженность оксидативного стресса и степень митохондриальной дисфункции напрямую связаны с тяжестью воспалительных форм акне.

Изменения маркёров оксидативного стресса при воспалительных формах акне



**Рисунок 1. Изменение маркёров оксидативного стресса у пациентов с воспалительными формами акне по сравнению с контрольной группой.**

Гистограмма отражает сравнительные изменения основных маркёров оксидативного стресса у пациентов с воспалительными формами акне. По данным исследования, уровень малонового диальдегида (МДА), являющегося ключевым индикатором липопероксидации, был повышен на 62,5 %, что свидетельствует о выраженном усилении процессов окислительного повреждения липидов.

Одновременно отмечено значимое снижение активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) — на 31 %, каталазы — на 27 %, а также снижение общего антиоксидантного потенциала (ТАС) — на 34 % по сравнению с контрольными значениями.

Полученные данные демонстрируют выраженный дисбаланс системы «прооксиданты – антиоксиданты», характерный для воспалительных форм акне, что подтверждает ключевую роль оксидативного стресса в патогенезе заболевания. Установленные изменения антиоксидантной защиты указывают на истощение

компенсаторных механизмов и высокий уровень эндогенного окислительного повреждения клеток кожи.

Обсуждение. Полученные данные подтверждают ключевую роль оксидативного стресса в патогенезе акне, что согласуется с современными исследованиями, указывающими на активацию АФК-зависимых путей, усиление липопероксидации и снижение антиоксидантной защиты [7–9]. Митохондриальная дисфункция способствует: усилению генерации АФК, активации NLRP3-инфламмосомы, повышению IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , запуску хронического воспаления в сальной железе.

Корреляции между  $\Delta\Psi_m$ , IL-1 $\beta$  и GAGS подтверждают наличие единого патогенетического звена "митохондрии — оксидативный стресс — воспаление". Полученные данные открывают перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на модификацию митохондриальной функции и повышение антиоксидантной активности.

### ВЫВОД

Воспалительные формы акне характеризуются выраженным оксидативным стрессом, что подтверждается значительным повышением уровня малонового диальдегида (МДА) и снижением активности ключевых антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы), а также общего антиоксидантного потенциала (ТАС). Это указывает на глубокий дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы у пациентов.

У пациентов с акне выявлена выраженная митохондриальная дисфункция, проявляющаяся снижением активности цитохром-с-оксидазы, уменьшением митохондриального мембранного потенциала ( $\Delta\Psi_m$ ) и увеличением уровня фрагментированной мтДНК. Эти изменения свидетельствуют о нарушении энергетического метаболизма клеток и усиленной генерации АФК.

Наблюдается значимая активация провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ , причём IL-1 $\beta$  демонстрирует обратную корреляцию с  $\Delta\Psi_m$ , что подтверждает ключевую роль митохондрии-зависимого механизма в запуске инфламмосомы и поддержании хронического воспаления.

Степень выраженности оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции прямо коррелирует с клинической тяжестью акне, что отражено в высоких корреляционных связях между показателями МДА,  $\Delta\Psi_m$ , IL-8 и индексом тяжести GAGS.

Полученные результаты подтверждают наличие единого патогенетического каскада «митохондриальная дисфункция → оксидативный стресс → активация инфламмосомы → воспаление», определяющего развитие и прогрессирование воспалительных форм акне.

Коррекция оксидативного стресса и восстановление митохондриальной функции представляют собой перспективные направления патогенетически обоснованной терапии акне и могут лечь в основу разработки новых лечебных стратегий.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2013;168(3):474–485.
2. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172(S1):3–12.
3. Collier CN, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol. 2008;58(1):56–59.
4. Hay RJ, et al. Global burden of skin disease. J Invest Dermatol. 2014;134(6):1527–1534.

5. Dreno B, et al. Acne as an inflammatory disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(S1):3–16.
6. Kurokawa I, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis. *J Dermatol.* 2009;36(1):1–7.
7. Nakatsuji T, et al. The microbiome and acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35(3):108–114.
8. Briganti S, Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. *Front Biosci.* 2003;8:s1100–s1107.
9. Arican O, et al. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(4):435–439.
10. Ozturk P, et al. Increased oxidative stress in acne vulgaris. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(2):134–140.
11. Sivayoganathan S, et al. Biomarkers of oxidative stress in dermatological disorders. *Free Radic Biol Med.* 2021;176:181–195.
12. Bowe WP, et al. Nitric oxide and inflammatory acne. *J Invest Dermatol.* 2011;131(2):322–327.
13. El-Akawi Z, et al. Serum copper, zinc, and lipid peroxidation in acne patients. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(6):676–680.
14. Kurutas EB. The importance of antioxidants in acne. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(9):781–787.
15. Zouboulis CC, et al. The human sebocyte: A model for studying sebaceous gland differentiation and lipid metabolism. *J Invest Dermatol.* 1999;113(6):946–956.
16. Kistowska M, et al. IL-1 $\beta$  from *Cutibacterium acnes*-stimulated keratinocytes triggers chronic inflammation. *Nat Commun.* 2014;5:5687.
17. Törmä H, et al. Sebocytes and oxidative stress. *Dermatoendocrinol.* 2017;9(1):e1375638.
18. Ottaviani M, et al. Sebum lipids and inflammation in acne. *Exp Dermatol.* 2010;19(12): e931–e936.
19. Picardo M, et al. Lipid oxidation as a key event in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(2):68–71.
20. Fitz-Gibbon S, et al. *Propionibacterium acnes* strain diversity. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2152–2160.
21. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions in acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(2):80–83.
22. Jahns AC, et al. Microbial dysbiosis and acne. *Front Microbiol.* 2014;5:567.
23. Lomholt HB, Kilian M. Population structure of *Propionibacterium acnes*. *PLoS One.* 2010;5(8):e12277.
24. Mills EL, et al. Mitochondria as signaling organelles in inflammation. *Cell.* 2017;168(6):1228–1242.
25. Chen Y, et al. Mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation. *J Immunol.* 2018;200(6):2046–2055.
26. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):219–245.
27. West AP. Mitochondrial DNA signaling in inflammation. *Nature.* 2015;520:553–559.
28. Jash S, et al. Mitochondrial dysfunction in sebocytes promotes inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:10–21.

29. Gao L, et al. Bax/Bcl-2 pathway in acne-related sebocyte apoptosis. *Exp Dermatol.* 2019;28(3):319–325.
30. Melnik BC. The role of IGF-1 and mTORC1 in acne pathogenesis. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(1):20–32.
31. O’Neill CA, et al. Metabolic factors and acne inflammation. *Exp Dermatol.* 2020;29(12):1154–1162.
32. Burris J, et al. Insulin resistance and acne: Mechanistic insights. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):627–633.