

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ГОЛИКОВА
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

ПИЛЬНИК

Елена Николаевна

РОЛЬ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ФОРМИРОВАНИИ
УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ У ПОДРОСТКОВ

3.3.4. Токсикология

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Рейнюк Владимир Леонидович

доктор медицинских наук, доцент

Пятибрат Александр Олегович

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ДЕРМАТОТОКСИЧНОСТЬ АНТРОПОГЕННЫХ МЕТАЛЛОПОЛЮТАНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ (АКНЕ). ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Тяжёлые металлы: механизмы их негативного воздействия на организм	14
1.2 Токсикокинетика и токсикодинамика тяжёлых металлов. Методы определения содержания тяжёлых металлов в биосредах организма	20
1.3 Представление о дерматотоксичности. Нозологические формы болезней, в этиопатогенезе которых значим феномен дерматотоксичности: роль микроэлементного дисбаланса	25
1.4 Современные представления об этиопатогенезе акне. Особенности клинического течения заболевания у подростков разного возраста	30
1.5 Патофизиологические особенности нейроэндокриноиммунной дезрегуляции в период полового созревания у страдающих акне подростков	43
1.6 Клинические формы развития и прогрессирования акне у подростков с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы: подходы синдромальной диагностики и лечения	51
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1 Дизайн и организация исследования: объем исследования, характеристика обследованных контингентов подростков, параметры оценки их полового развития, критерии оценки формы и клинического течения акне у обследованных подростков	56
2.2 Методология исследования: характеристика использованных при обследовании подростков клинико-лабораторных технологий и методов анализа, оценочные критерии	61

2.3 Спектрометрические методы оценки содержания микроэлементов в пробах волос, методы определения свинца, ртути, кадмия в моче.....	63
2.4. Цитогенетический метод оценки скрытой хромосомной нестабильности с использованием микроядерного теста	65
2.5 Методы оценки гормонального статуса подростков.....	66
2.6 Определение показателей гемограммы подростков – клинический анализ крови.....	66
2.7 Методы лабораторного анализа при определении параметров иммунного статуса подростков.....	66
2.8 Биохимические методы лабораторного анализа.....	68
2.9 Методы статистического анализа полученных данных.....	69
Глава 3. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕГУЛЯЦИИ БАЛАНСА ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ, ИММУНИТЕТА И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У СТРАДАЮЩИХ АКНЕ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ В БИОСРЕДАХ.....	70
3.1 Оценка загрязнения металлами, включая тяжёлые, атмосферного воздуха и почв территорий проживания обследованных контингентов подростков	70
3.2 Изучение микроэлементного статуса организма страдающих акне и практически здоровых подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Московской области	74
3.3 Оценка выраженности кариопатологии у страдающих акне и практически здоровых подростков в зависимости от содержания тяжёлых металлов в объектах окружающей среды	92
3.4 Исследование баланса гормонов, участвующих в регуляции процесса полового созревания страдающих акне и практически здоровых подростков. Особенности гормональной регуляции с участием гонадотропных гормонов у страдающих акне подростков в	

пубертатный период. Оценка влияния тяжёлых металлов на процесс полового созревания страдающих акне подростков.....	102
3.5 Изучение влияния тяжёлых металлов на процесс полового созревания подростков мужского и женского пола. Сравнительная оценка выраженности вторичных половых признаков у страдающих акне и практически здоровых подростков разного возраста	107
3.6 Сравнительная характеристика показателей гемограммы и иммунологического статуса страдающих акне и практически здоровых подростков с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос.....	114
3.7 Взаимосвязи изменений микроэлементного баланса и параметров эндокриноиммунной регуляции при акне подростков: разработка прогностического алгоритма формирования и клинического течения заболевания у подростков в период пубертата при воздействии тяжелых металлов	140
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
ВЫВОДЫ	171
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	174
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	175
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	177

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Начиная с конца прошлого века, темпы урбанизации во всем мире повсеместно возрастают. В настоящее время не менее 75 % населения России проживает в городах. При этом, наблюдается тенденция закономерного увеличения концентрации населения на небольших территориях, на которых расположены источники химического загрязнения. Источниками химического загрязнения этих территорий являются расположенные на них промышленные предприятия, выбрасывающие вредные вещества в атмосферу и загрязняющие вредными химическими соединениями почву и воду. Источником загрязнения атмосферы являются также отработанные газы постоянно растущего числа автомобилей.

Проблема химического загрязнения среды обитания сегодня признается одной из основных проблем современной цивилизации. В городах к основным химическим загрязнителям окружающей среды – экотоксикантам относят стойкие органические загрязнители (СОЗ), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), тяжёлые металлы (ТМ) и их соли [Софронов Г.А. и др., 2019; Вертинский А.П., 2020]. Москва и Подмосковье как территории проживания весьма значительной части населения Российской Федерации не являются исключением и в полной мере являются территориями с высоким экологическим риском по актуальным экотоксикантам, включая тяжёлые металлы.

Тяжёлые металлы, являясь достаточно распространёнными экотоксикантами, постоянно находятся в окружающей среде и способны накапливаться в организме человека [Трахтенберг И.М. и др., 1994; Измеров Н.Ф. и др., 2011].

Считается, что тяжёлые металлы в норме не участвуют в процессах нормального метаболизма, и их повышенное содержание в организме способствует развитию патологии. В частности, для тяжёлых металлов и их неорганических соединений установлено наличие генотоксических, а также органоспецифических эффектов (нейротоксических, иммунотоксических,

дерматотоксических и других), обуславливающих всю палитру их негативного воздействия на организм [Скугорева С.Г. и др., 2016].

Кожа как барьерный орган остро реагирует на поступление в организм различных ксенобиотиков, включая тяжёлые металлы, поэтому состояние кожи индивидуумов, проживающих на тех или иных территориях, считается одним из индикаторов экологического благополучия окружающей среды. В связи незавершенностью процесса формирования функций системы регуляторной интеграции жизнеобеспечения в процессе нейрогормональноиммунной перестройки растущего организма, дети и подростки наиболее чувствительны к воздействию различных этиологических факторов, включая тяжёлые металлы. Тяжёлые металлы также относят к значимым этиологическим факторам развития кожных заболеваний у подростков, переживающих период полового созревания с сопутствующей этому периоду гормональной перестройкой организма.

Самое распространенное заболевание кожи у детей и подростков – это угревая болезнь (акне). Дебют акне обычно проявляется в пубертатном периоде. Представления об этиопатогенезе этого заболевания обширны, и в качестве значимых обычно рассматриваются различные наследственные, а также физиологические: нейроэндокринные, иммунные и многие другие факторы [Самцов А.В., 2014]. Одним из важных патогенетических механизмов развития акне признается значительное увеличение продуцирования кожного сала – процесс, в регуляции которого участвуют стероидные половые гормоны и андрогензависимые рецепторы сальных желез и волосяных фолликулов кожи. Избыточная стимуляция этих рецепторов андрогенами и интенсивное образование кожного сала при определенных обстоятельствах (например, при сопутствующих пубертатному периоду полового развития дисгормональных перестройках и недостаточном гигиеническом уходе за кожей) способствуют развитию данного заболевания. При одновременно испытываемых подростками в период полового созревания стрессовых нагрузках выработка андрогенов может возрастать в несколько раз, и гормональный дисбаланс становится значимым фактором патогенеза акне [Gollnick Н.Р.М., 2015]. Данные исследований

последних лет свидетельствуют о тесной взаимосвязи в организме подростков особенностей полового развития и нарушений метаболических процессов [Захарова И.Н. и др., 2017; Малявская С.И. и др., 2019]. При этом отмечено, что кожа страдающих акне подростков отличается меньшей резистентностью к гормональным и вегетативным регуляторным влияниям, чем воздействие тех же факторов у здоровых взрослых, что еще более усугубляет у подростков клиническое течение акне [Багрец А.Н. и др., 2013].

Степень разработанности темы. В настоящее время лечению и профилактике отравлений тяжёлыми металлами уделяется пристальное внимание. При острых и хронических интоксикациях тяжёлыми металлами в организме человека детально исследуют токсикокинетику металлов и токсикодинамику отравлений металлами [Островская С.С. и др., 2016; Дзугкоева Ф.С. и др., 2011]. Однако работы, непосредственно посвященные оценке последствий хронической интоксикации тяжёлыми металлами у детей и подростков, весьма немногочисленны [Поспелова С.В. и др., 2021], а результаты исследований коморбидного влияния тяжёлых металлов на течение заболеваний кожи практически отсутствуют.

Несмотря на то, что гормональные и вегетативные перестройки в организме сопутствуют процессу полового созревания, и эти же факторы являются предикторами риска развития акне у подростков, взаимосвязь развития акне у подростков с нарушениями процесса их полового созревания до настоящего времени также изучена недостаточно.

Немногочисленны данные о состоянии иммунной системы страдающих акне подростков, типах реагирования организма подростков в период полового созревания на различные стрессорные воздействия, а также о влиянии коррекции нервноэмоционального статуса подростков на течение акне у страдающих данным заболеванием лиц [Демина О.М., Поткаев Н.Н., Картелишев А.В., 2015].

Цель исследования – совершенствование патогенетически обоснованных подходов к диагностике акне у подростков при наличии хронического воздействия тяжёлых металлов.

Задачи исследования:

1. Определить содержание тяжёлых металлов в атмосферном воздухе и почве территорий проживания в Московской области подростков, страдающих акне и практически здоровых.
2. Оценить уровень содержания микроэлементов в волосах и моче подростков, страдающих и не страдающих акне, и проанализировать динамику содержания микроэлементов, включая тяжёлые металлы, в зависимости от стадии заболевания и выраженности клинических проявлений акне.
3. Выявить среди тяжёлых металлов наиболее значимые, как индукторы генетической нестабильности и эндокриноиммунного дисбаланса, у обследуемых подростков.
4. Оценить генотоксические эффекты тяжёлых металлов у страдающих акне подростков в зависимости от концентрации тяжёлых металлов и от содержания или накопления в биосредах организма.
5. Определить взаимосвязь критериев генотоксичности тяжёлых металлов, показателей формирования вторичных половых признаков, параметров регуляции половых гормонов, баланса микроэлементов в пробах волос и состояния системы иммунитета у страдающих акне и практически здоровых подростков.
6. У страдающих акне подростков с микроэлементным дисбалансом определить тяжёлые металлы, проявляющие синергизм и антагонизм по отношению к состоянию эндокриноиммунной системы, способствующие и/или препятствующие прогрессированию акне.
7. На основании полученных данных разработать прогностический алгоритм формирования и клинического течения акне у подростков в условиях воздействия на организм тяжёлых металлов, которые инициируют развитие микроэлементного дисбаланса.

Научная новизна исследования. Впервые проведен анализ степени выраженности кариопатологии от уровня концентрации тяжёлых металлов в волосах подростков. Проведена оценка взаимосвязи содержания тяжёлых металлов в пробах волос с признаками генотоксичности тяжёлых металлов. Дана

сравнительная характеристика процесса формирования вторичных половых признаков у подверженных воздействию тяжёлых металлов и страдающих акне подростков различных возрастных групп, имеющих и не имеющих признаки генотоксичности, а также практически здоровых лиц. Выявлены особенности регуляции половых гормонов у страдающих акне подростков в зависимости от их возраста, половой принадлежности и наличия признаков генотоксичности тяжёлых металлов. Проанализированы изменения иммунного статуса у подростков перечисленных клинических групп и выявлены признаки фенотипического и регуляторного дисбаланса иммунной системы у страдающих акне подростков. Дополнительно выявлены изменения биохимических показателей метаболизма, характерные для страдающих акне подростков в зависимости от выраженности генотоксичности тяжёлых металлов.

Теоретическая и практическая значимость работы. В теоретическом отношении по результатам выполненного исследования дополнены представления о феномене генотоксического воздействия тяжёлых металлов на организм и о механизмах нарушения полового созревания страдающих акне подростков. На основании анализа показателей формирования вторичных половых признаков, биохимических критериев изменения метаболизма, критериев расстройства регуляции гонадотропных гормонов и измененных показателей иммунного статуса доказана взаимосвязь акне с нарушением полового развития подростков, что сопровождается расстройствами эндокринной и иммунной регуляции. У подростков выявлены инициируемые генотоксическим эффектом тяжёлых металлов нарушения регуляции гонадотропных гормонов, дисфункция системы иммунитета, расстройства метаболизма, которые характерны для периода полового созревания и играют существенную роль в этиопатогенезе акне.

Практическая значимость исследования определяется разработкой и обоснованием подходов к диагностике нарушений процесса полового созревания у страдающих акне подростков, обусловленных микроэлементным дисбалансом, в том числе за счет воздействия на организм подростков тяжёлых металлов, и

свойственной пубертатному периоду жизни эндокриноиммунной дезрегуляцией. Выявленная взаимосвязь повышения уровня тяжёлых металлов и снижения уровня некоторых жизненно важных микроэлементов с нарушениями полового развития, расстройствами эндокриноиммунной регуляции, изменениями параметров иммунного статуса и прогрессированием акне у подростков может быть основой усилий по коррекции зависящего от неблагоприятных экологических факторов среды обитания микроэлементного дисбаланса организма, что позволит своевременно восстанавливать оптимальный профиль микроэлементов в биосредах организма и повысить эффективность лечения акне.

Методология и методы исследования. Методологической основой выполненного исследования являются современные представления об этиопатогенезе, клинических формах и вариантах течения акне у лиц разных возрастных групп, а также сведения о современных методах диагностики нарушений нейроэндокриноиммунной регуляции и методах лечения акне подростков. При выполнении диссертационного исследования по множеству морфофункциональных и регуляторных параметров жизнедеятельности организма отслеживали процесс полового созревания 595 подростков различного пола и возраста, имеющих и не имеющих клинические признаки акне. Дополнительно были выявлены также изменения биохимических показателей метаболизма, которые характерны для страдающих акне подростков с признаками и без признаков генотоксичности тяжёлых металлов.

Проанализированы степень влияния повышения концентрации тяжёлых металлов и уменьшения в организме жизненно необходимых микроэлементов на формирование вторичных половых признаков, выполнена оценка изменений в уровне половых гормонов в системной циркуляции, параметров иммунореактивности организма по критериям иммунного статуса, биохимических показателей периферической крови и установлена взаимосвязь этих критериев с выраженностью клинических проявлений акне у подростков. В работе применен единый методологический подход к оценке нарушений гомеостаза у подростков

при акне и выбору способов коррекции расстройств интегративной регуляции жизнеобеспечения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тяжёлые металлы являются значимым этиопатогенетическим компонентом формирования микроэлементного дисбаланса, способны вызывать генетическую нестабильность при накоплении в организме подростков.

2. Наиболее значимыми предикторами микроэлементного дисбаланса у страдающих акне подростков являются повышенный уровень свинца, ртути и, напротив, пониженный уровень селена и цинка в биосредах организма. Как компоненты микроэлементного статуса организма подростков в период пубертата данные металлы друг с другом находятся в следующих взаимоотношениях: проявляя синергизм, свинец и ртуть увеличивают, а селен и цинк уменьшают выраженность гормональноиммунного дисбаланса, соответственно, способствуя и/или препятствуя прогрессированию акне.

3. Повышенное содержание свинца, ртути и кадмия в биосредах организма определяет механизм формирования и тяжесть клинического течения акне у подростков.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и обоснованность результатов диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом представленной репрезентативной выборки клинических наблюдений, использованием общепринятых валидных методик исследования и корректной статистической обработкой полученных данных.

Диссертационная работа выполнялась в ходе НИР «Диагностическая значимость содержания микроэлементов в крови (плазме) при нейродегенеративных заболеваниях», шифр – «Алюминий».

Основные теоретические положения и практические результаты работы докладывались на: Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2017); Научно-практической конференции с международным участием «Никифоровские чтения-2017: передовые отечественные и зарубежные

медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2017), III Всероссийской молодёжной конференции с международным участием «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2017); Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2021); Международной научно-практической конференции «Многопрофильная клиника XXI века. Передовые медицинские технологии» (Санкт-Петербург, 2023); Санкт-Петербургском научном обществе дерматовенерологов имени В.М. Тарновского (Санкт-Петербург, 2023).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в клиническую работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова» (акт внедрения от 16.12.23), а также используются в образовательном процессе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре патологической физиологии с курсом иммунопатологии и кафедре экстремальной медицины, травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии (акт внедрения от 15.01.24).

Личный вклад автора. Автор лично определил концептуальное направление исследования, сформировал цели и задачи, провел анализ литературы по теме диссертации. Автором определены критерии включения и исключения подростков из исследования, у каждого обследуемого получено информированное согласие на участие в исследовании. Автором проанализированы результаты цитогенетических, клинических и биохимических анализов с последующим формированием заключений по исследованиям, проведена статистическая обработка результатов, их анализ и обобщение, написаны диссертация и автореферат. Автор лично участвовал в получении исходных данных в ходе обследований подростков на базах Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Поликлиника

городского округа Власиха», а также в сборе биологического материала в соответствии с договорами о научно-практическом сотрудничестве на базе медицинских центров Общества с ограниченной ответственностью «Лотос» (договор от 17.11.2022 г., № 1/11-22) и Общества с ограниченной ответственностью «Камея» (договор от 09.12.2022 г., № 1/12-22).

Оценка загрязнения металлами, включая тяжёлые, атмосферного воздуха и почв обследуемых территорий, проводились по данным, представленными школьниками старших классов, вовлеченных в Эколого-просветительский проект «Школа ECO-SKILLS», одним из кураторов которого являлась автор. Доля автора в разработке идеи и концепции исследования составили 85 %, в сборе материала – 90 %, в обработке и анализе результатов – 100 %.

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета организации (лицензия Росздравнадзора от 05.10.2017 № ФС -51-01-001042), Протокол № 2021/43.1 от 14.12.2021 г.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК РФ, из них 3 статьи в изданиях, входящих в библиографическую базу данных Scopus, и 5 научных работ в сборниках материалов научных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований с обсуждением результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация изложена на 211 страницах машинописного текста, иллюстрирована 49 таблицами, список литературы содержит 293 источника, в том числе 209 отечественных и 84 иностранных.

Глава 1. ДЕРМАТОТОКСИЧНОСТЬ АНТРОПОГЕННЫХ МЕТАЛЛОПОЛЮТАНТОВ В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ (АКНЕ). ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время актуальность противодействия наиболее опасным факторам среды обитания претерпевает существенную трансформацию. К проблеме сдерживания инфекционной агрессии добавилась проблема противодействия агрессии химической, ибо в результате неразумной хозяйственной деятельности человека цивилизация превратила в компонент среды обитания сотни тысяч искусственных химических соединений. Эти реалии современности представляют для человечества огромную опасность. Так, не менее 150 тысяч из более 10 миллионов известных химических соединений в настоящее время используется человечеством в промышленности, сельском хозяйстве, в быту и медицине. Большая часть (около 600 тысяч) из множества известных химических соединений при определенных обстоятельствах (например, при ненадлежащих условиях транспортировки, хранения и использования) ядовиты так, как способны причинять значимый вред здоровью. Из известных химических соединений не менее 30 тысяч веществ классифицированы как высокотоксичные, то есть являются ядами по определению, и интоксикация этими веществами представляет угрозу для жизни.

1.1 Тяжёлые металлы: механизмы их негативного воздействия на организм

Неблагоприятные для организма свойства тяжёлых металлов изучаются давно, но в последние годы этой проблеме стали уделять более пристальное внимание, что связано с антропогенным загрязнением окружающей среды и негативным воздействием ухудшающейся экологии на состояние биосферы [Gorini F. et al, 2014; Dadpour B., Afshari R., Mousav, S.R., Kianoush S., Keramati M.R., Moradi V.A., 2016]. Возрастанию интереса мирового научного сообщества к экологической проблематике способствовало существенное увеличение объёма

знаний о влиянии различных экотоксикантов, в частности тяжёлых металлов, на биологические объекты, что во многом стало следствием значительного роста объема поступающей информации благодаря широкому внедрению более чувствительных, точных и производительных методов мониторинга состояния окружающей среды с использованием соответствующей приборной базы и современных программ анализа поступающей информации [Koedrith P. et al, 2013; Kianoush S. et al, 2015; Луковникова Л.В. и др., 2020].

Согласно современным представлениям, механизм токсического действия химических соединений обусловлен взаимодействием токсиканта и организма на биохимическом уровне, что приводит к развитию токсического процесса [Куценко С.А., 2004; Дзугкоева Ф.С. и др., 2011]. При этом токсикодинамику токсического процесса обеспечивают физико-химические и химические реакции, которые реализуют взаимодействие между токсикантом и биологической средой организма. Токсический процесс, инициируемый в организме токсикантом, чаще обусловлен резорбтивным действием токсиканта и реализуется на клеточном, тканевом, органном и общеорганизменном уровнях биологической организации. При развитии токсического процесса возникают разнообразные нарушения структуры и жизнедеятельности органно-функциональных систем организма – токсические эффекты, которые на молекулярном уровне оказываются следствием нарушений токсикантом физико-химических свойств биомолекул и макромолекулярных комплексов, которые в живом организме являются структурами-мишенями того или иного конкретного токсиканта [Луковникова Л.В. и др., 2020; Малышева Е.В. и др., 2020].

В основе токсичности лежат химические взаимодействия токсиканта со структурными элементами биологических систем, которые в токсикологии принято обозначать термином «рецептор». Данное понятие в токсикологию введено в начале XX века Паулем Эрлихом, в рамках концепции «волшебной пули» [Гамалея Н.Ф., 2021].

Считается, что воздействие токсиканта на его молекулярную мишень осуществляется согласно механизму лиганд-рецепторного взаимодействия.

Лиганд-рецепторные взаимодействия протекают в широком спектре энергетических характеристик взаимодействующих элементов, что определяется как физико-химическими свойствами лиганда, так и особенностями макромолекулярной организации соответствующих структур-мишеней – рецепторов. При лиганд-рецепторных взаимодействиях формируются как слабые химические связи, так и образуются необратимые комплексы «лиганд-рецептор» при формировании ковалентных связей [Куценко С.В., Abdou H. M. et al, 2014; Kim H.S. et al, 2015]. В частности, примером лиганд-рецепторного взаимодействия по последнему механизму является воздействие фосфорорганических нейротоксикантов на холинэстеразу, в результате которого необратимо ингибируется активность данного фермента.

Очевидна зависимость активности, включая токсичность, различных веществ от их природы, отражением которой является строение этих веществ. При определении токсичности металлов должны учитываться уникальность этих веществ в ряду других химических элементов, что определяется рядом физических и химических свойств этой группы токсикантов, в частности чрезвычайно высокой устойчивостью металлов к биодegradации [Токсикологическая химия / ред. проф. Н.И. Калетиной, 2008].

Информация, касающаяся влияния содержания металлов в организме человека на состояние его здоровья, довольно противоречива. При этом, создается впечатление хаоса имеющихся фактов. Однако многое встает на свои места, если принять во внимание то обстоятельство, что, оценивая роль металлов в генезе различной патологии, необходимо сосредоточиться на трех феноменологических и смысловых положениях: 1) значение металлов в происхождении общей элементной недостаточности, 2) насколько металлы, включая тяжелые, значимы как токсиканты, то есть какова их роль в элементной интоксикации организма; 3) как металлы участвуют в формировании элементного дисбаланса организма. Сказанное выше позволяет позиционировать большинство имеющихся сведений о значении металлов в норме и при развитии патологии, а также определить важное

место металлов как химических элементов в биологической организации жизнеобеспечения организма.

Микроэлементы, обеспечивающие рост, развитие организма и позволяющие организму осуществлять присущий ему жизненный цикл, относят к эссенциальным микроэлементам. Среди металлов эссенциальными микроэлементами являются железо, медь, цинк, марганец, хром, молибден и кобальт [Токсикологическая химия / ред. проф. Н.И. Калетиной, 2008]. Неэссенциальными микроэлементами считают все остальные металлы, которые не вошли в этот список. Важность того или иного микроэлемента, включая металлы, в протекании различных биологических процессов в организме (то есть его эссенциальность) не исключают при определенных обстоятельствах проявление химическим элементом токсичности. Несмотря на необходимость участия эссенциальных микроэлементов метаболических процессах жизнеобеспечения, их избыток (в особенности в ионизированной форме) может оказывать токсическое воздействие на организм [Clancy H.A. et al., 2012; Скугорева С.Г. и др., 2016].

Среди тяжёлых металлов как потенциальные токсиканты наиболее актуальны ртуть, свинец, кадмий и их химические соединения. Токсические свойства этих металлов проявляются, прежде всего, в их высоком сродстве к определенным биомолекулам и макромолекулярным комплексам, чаще ферментам, и в возможности ингибирования функций этих биологических структур после воздействия данных металлов. Большинство перечисленных тяжёлых металлов чрезвычайно опасны, так как не только токсичны, но и способны аккумулироваться в тканях и органах.

По механизму негативного воздействия на организм тяжёлые металлы подразделяют на три группы: ферментотоксичные микроэлементы, мембранно-токсичные микроэлементы и микроэлементы с прооксидантной активностью [Linos A. et al., 2011].

Основное негативное воздействие на организм тяжёлые металлы оказывают за счет ингибирования и инактивации ферментов, что приводит к нарушениям

функционирования биохимических систем клеточного жизнеобеспечения и метаболизма. В большинстве случаев ингибирование ферментов тяжёлыми металлами носит обратимый характер и при прекращении взаимодействия происходит восстановление активности этих ферментов. Один из механизмов токсического воздействия тяжёлых металлов на ферменты обусловлен вытеснением металла, являющегося кофактором ферментативной реакции, из сульфгидрильных групп белков, которые участвуют в анаболических и катаболических процессах и обладают высокой ферментативной активностью [Koedrith, P. et al., 2013].

Токсическое воздействие тяжёлых металлов на мембраны, в основном, определяется инициацией тем или иным тяжёлым металлом нарушений работы ионных каналов и электрохимических процессов, поддерживающих возбудимость клеточных мембран, что реализуется за счет связывания металлов с мембранно-ассоциированными белками. Наиболее активно тяжёлые металлы взаимодействуют с белками клеточных мембран на внешней поверхности плазмолеммы. Механизм подобного взаимодействия основан на способности ионов тяжёлых металлов изменять конформацию мембранных белков, что приводит к увеличению проницаемости плазмолеммы для ионов Na, K, Cl, Ca и Mg. Результатом избыточной проницаемости внешней клеточной мембраны для ионов является нарушение осмотического клеточного гомеостаза, последующее набухание клеток и потеря клетками их структурно-функциональной организации [Островская С.С. и др., 2016]. При реализации тяжёлыми металлами мембранно-токсического эффекта структурами-мишенями могут быть любые имеющие мембраны клеточные органоиды: митохондрии, эндоплазматическая сеть, лизосомы и кариолема. При взаимодействии тяжёлых металлов с белками мембранных структур нарушается как активный, так и пассивный трансмембранный транспорт. В частности, при взаимодействии тяжёлых металлов с мембранами митохондрий установлено их вмешательство в процессы окисления и фосфорилирования клеточных макроэргических соединений. При взаимодействии тяжёлых металлов с мембранными структурами шероховатой

эндоплазматической сетью показано нарушение функционирования рибосом, что приводит к расстройствам пластических процессов в клетках. При взаимодействии с мембранными структурами гладкой эндоплазматической сети установлена способность ионов тяжёлых металлов ингибировать биотрансформацию ксенобиотиков. Со способностью тяжёлых металлов повреждать мембраны лизосом связывают активирование ионами тяжёлых металлов механизмов реализации клеточного протеолиза, что неизбежно приводит к гибели клеток [Поспелова С.В. и др., 2021].

При исследовании токсикодинамики тяжёлых металлов в последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о значимом воздействии тяжёлых металлов на факторы и механизмы оксидативного стресса. Как известно, факторами альтерации биоструктур-мишеней при оксидативном стрессе являются супероксидные радикалы кислорода, образование которых может быть интенсифицировано прооксидантными факторами, в частности рядом экотоксикантов. Возникающие при оксидативном стрессе нарушения клеточного энергетического обмена и общего метаболизма клеток преимущественно обусловлены нарастающей дисфункцией митохондрий. Процессы образования свободных радикалов кислорода и процессы их нейтрализации клеточными антиоксидантными системами в клетках должны быть сбалансированы. Гомеостаз в клетке поддерживается за счет равенства скоростей образования и связывания радикалов, включая супероксидные радикалы.

Баланс между прооксидантными эндогенными или же экзогенными факторами (например, химическими загрязнителями окружающей среды, обладающими прооксидантной активностью, в частности ионами тяжелых металлов) и антиоксидантной защитой организма, реализуемой ферментативными и не ферментативными факторами и механизмами, крайне важен для сохранения клеточного гомеостаза и предотвращения гибели клеток механизмами индуцированного активными радикалами некробиоза и/или апоптоза. Очевидно, что от баланса этих систем напрямую зависит состояние клеточных мембран и сам факт жизнеспособности клеток. В свою очередь оксидантно-антиоксидантный

баланс клеток напрямую взаимосвязан с процессом перекисного окисления липидов клеточных мембран. Сопутствующие оксидативному стрессу факторы и механизмы могут быть инициированы экотоксикантами с прооксидантной активностью, в частности тяжелыми металлами, и могут являться значимым этиопатогенетическим компонентом интоксикаций данными экотоксикантами [Aggarwal V. et al., 2019].

1.2 Токсикокинетика и токсикодинамика тяжёлых металлов. Методы определения содержания тяжёлых металлов в биосредах организма

Среди металлов важное место занимают металлы, плотность которых превышает 5 г/см^3 , что помимо атомного веса и порядкового номера в таблице Менделеева является одним из основных критериев классифицирования таких металлов как тяжёлые. Физико-химические свойства тяжёлых металлов и их стойкость в биосредах организма – одно из важных их свойств, что не позволяет легко удалять тяжёлые металлы из организма методами химической или биологической детоксикации [Сотникова Е.В. и др., 2015; Deng Y. et al., 2019].

В современном урбанизированном обществе остро встает проблема загрязнения окружающей среды тяжёлыми металлами, а способность тяжёлых металлов к биоаккумуляции и высокая токсичность даже в малых дозах определяет их опасность для жизнедеятельности организма на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях биологической организации.

В природе тяжёлые металлы обычно распространены в виде их комплексов с органическими молекулами или взвешенными пылевыми частицами. Важно подчеркнуть, что «лигандами предпочтения» для тяжёлых металлов являются пептиды и аминокислотные остатки белков. После взаимодействия с подобными биомолекулами активность последних ингибируется, тогда как взаимодействие тяжёлых металлов с низкомолекулярными лигандами не столь однозначно по достигаемым биологическим эффектам [Козлов В.К. и др., 2019].

Особое внимание к тяжёлым металлам и их соединениям связано также с тем обстоятельством, что в условиях избытка тяжёлых металлов в организме эти

химические элементы из физиологически необходимых для нормального функционирования огромного количества биологически значимых макромолекул, прежде всего различных ферментов, превращаются в особого типа токсиканты – тиоловые яды [Токсикологическая химия / ред. проф. Н.И. Калетиной, 2008].

Ионы металлов способны образовывать комплексы и с экзогенными лигандами – токсичными ксенобиотиками, лекарственными препаратами, что изменяет биологическую активность последних, в частности их избирательную токсичность, а также биораспределение в организме и метаболизм [Козлов В.К. и др., 2019].

Природные источники тяжёлых металлов представлены эоловой пылью, вулканическими извержениями и испарениями [Achmad R.T. et al., 2017; Wang Z. et al., 2018; Moriarity R. J. et al., 2020; Pavesi T. et al., 2020]. Оценка экологического состояния окружающей среды должна осуществляться с учетом загрязнения не только природными тяжёлыми металлами, но и тяжёлыми металлами антропогенного происхождения.

В промышленных центрах и мегаполисах большое количество тяжёлых металлов попадает в окружающую среду из-за сброса сточных вод, а также при сжигании углеводородов и органических отходов. В редких случаях в ряде регионов планеты тяжёлые металлы попадают в атмосферу при извержениях действующих вулканов [Белугин С. Н., 2015; Koedrith P. et al., 2013; Gorini, F. et al., 2014].

Наиболее экологически неблагоприятное действие на биологические объекты оказывают такие металлы, как ртуть (Hg), свинец (Pb) и кадмий (Cd), а для некоторых металлов характерно токсическое воздействие на организм даже в малых и сверхмалых дозах [Ma L. et al. , 2016; Akgül N. et al., 2016; Cao Z.R. et al., 2018; Lin X., Peng L. et al., 2018]. В то же время существуют эссенциальные металлы, жизненно необходимые для нормального функционирования клеточных систем энергопродукции и метаболизма у животных и растений (например, медь /Cu/, цинк /Zn/, железо /Fe/, марганец /Mn/).

Острота проблемы негативных эффектов экотоксикантов, в том числе тяжёлых металлов, определяется широтой их патологического воздействия на организм человека, фактом вовлечения в процесс интоксикации многих органов и органнофункциональных систем, наличием у экотоксикантов канцерогенных, гонадотропных и сенсibiliзирующих иммунную систему свойств [Микшевич Н.В. и др., 2011; Ferreira L.M.R. et al., 2019].

Часть тяжёлых металлов, представленных ртутью, свинцом, кадмием не участвует в нормальном метаболизме, и в норме эти металлы не несут никаких физиологических функций, однако при этом для них характерен кумулятивный эффект, и они способны оказывать выраженное токсическое воздействие на организм [Литвинцев Б.С. и др., 2020; Lee M.-R. et al., 2017; Aragão W.A.B., Teixeira F.V. et al., 2018].

Наибольшая концентрация тяжёлых металлов определяется в выбросах металлургических предприятий, особенно относящихся к цветной металлургии, распространение токсических выбросов на подобных предприятиях достигает 1000 км². Стоит отметить, что к подобным загрязнителям среды обитания относятся и предприятия энергетического профиля [Lech T. et al., 2017]. Не последнее место в загрязнении окружающей среды тяжёлыми металлами занимает автомобильный транспорт, выбрасывающий с отработанными выхлопными газами автомобилей огромное количество свинца. За счет выброса автотранспортом отработанных газов высокое содержание тяжёлых металлов определяется и в почве вокруг транспортных магистралей. При мелиоративной обработке таких земель, очень часто вместо обогащения почва ещё более загрязняется тяжёлыми металлами [Lie P. et al., 2015; Chen J. et al., 2020].

В загрязнении атмосферного воздуха большую роль играет сжигание угля и других энергоносителей при выплавке металлов, в основном чугуна в доменных печах. Индустриальные процессы сопровождаются выбросами загрязнителей, в состав которых входят такие тяжёлые металлы, как свинец, олово, кадмий, висмут, теллур, концентрация которых в промышленных выбросах более чем в

1000 раз превышает их предельно допустимые концентрации и ориентировочно безопасные уровни воздействия на человеческий организм.

Летучие соединения и элементы, образующиеся в результате сжигания угля в виде мелкодисперсных взвесей, также выносятся в атмосферу при производственных процессах, при этом за счет атмосферных осадков они загрязняют другие компоненты биосферы: воду, почву и растительность.

Элиминация тяжёлых металлов – это обычно крайне медленный процесс и осуществляется почками, печенью, слюнными и потовыми железами. Существенно, что при этом возможно сопутствующее процессам биотрансформации и выведения из организма токсикантов и их метаболитов поражение участвующих в этих процессах органов жизнеобеспечения. Биоаккумуляционные свойства тяжёлых металлов определяют их токсическое действие на организм при их накоплении в тканях, куда металл попадает при ингаляционном, пероральном, парентеральном, перкутанном и других путях поступления в организм человека. Выявление факта такого воздействия токсиканта на организм клиническими методами представляет определённые сложности и не всегда возможно. В настоящее время наиболее информативно определение концентрации тяжёлых металлов в биологических средах организма в динамике их воздействия на организм [Wise S.S. et al., 2018; Li H. et al., 2019; Zhang C. et al., 2020]. Следовательно, совершенствование методов диагностики в биосредах организма экотоксикантов, включая тяжёлые металлы, крайне важно в установлении фактов и механизмов негативного влияния на человеческий организм антропогенных экотоксикантов, особенно при длительной их экспозиции в малых дозах, что имеет приоритетное значение в поддержании экологической безопасности.

На сегодняшний день современные аппаратные возможности позволяют более точно определять концентрацию тяжёлых металлов в биосредах организма, и одним из приоритетных методов является спектрометрия. Данный метод обладает высокой чувствительностью и позволяет определять в одной биопrobe одновременно несколько элементов [Писарев Д.И., 2012].

В Советском Союзе исследования, связанные с аналитическим методом газовой хроматографии, были начаты в 1970 году и широко использовались для решения различных практических задач, что стало возможным после усовершенствования метода, разработанного в процессе состыковки в 1957 году приборных возможностей хроматографа и масс спектрометра. Позднее при применении метода газовой хроматографии совместно с тандем масс-спектрометрией появилась возможность эффективного анализа неполярных и слабо-полярных летучих веществ. Появление многомерной газовой хроматографии позволило значительно повысить эксплуатационные возможности метода [Лебедев А.Т., 2003; Щуров Ю.А., 2010].

Для определения тяжёлых металлов в биологических средах в настоящее время широко используются: метод атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) и метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС). К достоинствам метода ИСП-МС можно отнести высокую точность определения всех металлов, включая тяжелые. Среди недостатков метода ИСП-МС следует назвать необходимость длительной пробоподготовки, включающей предварительную минерализацию образцов биологического материала, для которой используются кислоты, что часто приводит к загрязнению биопроб [Епимахов, В.Г., 2020].

В тоже время для микроэлементного анализа биологических жидкостей ИСП-МС является методом выбора за счет возможности определять одновременно многие химические элементы, что позволяет оценивать взаимное влияние микроэлементов на элементный баланс организма с учетом феноменов их синергизма или антагонизма. Однако, одноэлементный анализ более целесообразно проводить с помощью прямого атомно-абсорбционный высокоселективного метода, в основе которого лежит Зеемановская модуляционная поляризационная спектрометрия. Достоинства этого метода заключаются в прямом анализе биологических жидкостей без разложения их на компоненты, что существенно сокращает время анализа, риск потери

определяемого химического элемента (в частности, тяжёлого металла) и возможность загрязнения анализируемых биопроб [Гильмутдинов Р.Р., 2020].

1.3 Представление о дерматотоксичности. Нозологические формы болезней, в этиопатогенезе которых значим феномен дерматотоксичности: роль микроэлементного дисбаланса

При оценке различных химических элементов в качестве потенциальных экотоксикантов, включая тяжёлые металлы, особое внимание следует обратить на понятие дерматотоксичности. Этим понятием определяется вариант избирательной токсичности ряда химических веществ, при воздействии которых на организм, в токсический процесс вовлечены барьерные ткани, включая кожу, и патологические морфофункциональные изменения развиваются преимущественно в этих тканях [Куценко С.А., 2004].

В настоящее время выделяют два пути воздействия ксенобиотиков на кожу. Первый механизм обусловлен прямым контактом кожи с различными токсикантами, а второй механизм обусловлен вовлечением кожи в системную реакцию организма на ксенобиотик, что реализуется при резорбтивном воздействии токсиканта в процессе его биораспределения во внутренней среде организма и формирования биологического отклика. В некотором роде кожа может служить своеобразным индикатором интоксикации, что определяется ее большой массой, которая составляет примерно 15 % от общей массы тела, и относительно большой площадью поверхности кожи, превышающей 2 м².

Анатомически кожу формируют два типа ткани: эпидермис и дерма. Верхний слой эпидермиса распространен неравномерно и на разных участках тела толщина этого слоя составляет в среднем около 100–200 мкм. В составе эпидермиса имеются сквамозные клетки. Эти клетки метаболически активны и синтезируют протеины, формирующие наружный роговой слой. Барьерная функция рогового слоя обеспечивает защиту организма от различных внешних воздействий, в частности от токсичных химических соединений. Реализуется барьерная функция за счет различных механизмов, например липофильность

морфологических элементов рогового слоя обеспечивает задержку проникновения водорастворимых химических соединений вглубь кожи. При этом, буферные свойства лактата, аминокислот, слабых оснований, присутствующих в роговом слое эпидермиса в значительных количествах, препятствуют возможности прохождения кожного барьера кислотами и щелочами.

Для базального слоя эпидермиса характерна высокая митотическая активность, которая поддерживает активное деление клеток росткового слоя. Более глубоко расположенные морфологические структуры кожи представлены преимущественно волокнистой соединительной тканью собственно дермы, состоящей из коллагена, эластина, ретикулана и межклеточного вещества [Сотникова Е.В. и др., 2015; Вертинский А.П., 2020; Fay M.J. et al., 2018].

По характеру наблюдаемых изменений тканей кожи токсический процесс в коже бывает острым и хроническим, а патологические процессы представлены воспалением, функциональными нарушениями в тканях, морфологически формирующих кожу и её пилосебационные структуры, а также неоплазией.

С наличием у химических веществ дерматоксичности взаимосвязаны и заболевания, классифицируемые в рамках нозологических форм, относимых к двум основным группам кожных болезней, – химическим (контактным) дерматитам и токсикодермиям. В основе этиопатогенеза химических дерматитов лежит способность токсикантов вызывать местную воспалительную реакцию в локальной зоне их воздействия на кожу. Токсикодермии развиваются в результате резорбтивного воздействия токсикантов на организм. В этиопатогенезе нозологических форм токсикодермий существенным является участие в воспалении иммунных факторов и механизмов с последующей альтерацией тканей кожи [Куценко С.А., 2004; Белугин С.Н., 2015].

К одному из наиболее частых заболеваний кожи относится «атопический дерматит», считающийся антропогенным экологозависимым заболеванием, в патогенезе которого значим элементный дисбаланс: выраженный дефицит марганца (наблюдается в 65 % клинических случаев), кальция (45 % клинических случаев), меди (40% клинических случаев). У пациентов с атопическим

дерматитом отмечена также существенная недостаточность цинка, кобальта, магния, фосфора, кремния. Напротив, у детей с этой патологией чаще всего отмечали повышение уровня кадмия, который является антагонистом цинка и меди. Однако, при этом у таких детей не был выявлен недостаток селена.

«Элементный портрет» пациентов с данной нозологией подтверждает и высокая эффективность в лечении таких больных препаратами фитина, доломита, доловита и монопрепаратами кальция, магния, фосфора, а также минеральными комплексами, содержащими марганец, цинк и медь [Вронский В.А., 2001; Племенков В.В., 2007].

Механизм действия указанных микроэлементов определяется не только компенсацией их недостаточности при проведении соответствующей терапии, но и их ролью как антагонистов кадмия и свинца. В тоже время, при повышении концентрации кадмия в организме может формироваться дефицит цинка и меди. Поэтому при лечении атопического дерматита целесообразно использование элиминационной терапии и применение в процессе лечения антагонистов кадмия [Решетник Л.А. и др., 2000; Richter, P. et al., 2017; Нониашвили, Е.М. и др., 2019].

Похожие особенности элементного статуса пациентов характерны для этиопатогенеза бронхиальной астмы у детей. При этом, дефицит цинка способствует накоплению поступающих из окружающей среды железа, кадмия, свинца. В тоже время увеличение концентрации цинка в организме взаимосвязано с поступлением в организм меди и со снижением концентрации этого металла в биосредах.

При бронхиальной астме, также относимой многими авторами к «экологозависимым» заболеваниям, у пациентов выявляли: дефицит магния (77 % клинических случаев), цинка (56 % клинических случаев), марганца (44 % клинических случаев), кобальта (41 % клинических случаев), а также меди (38 % клинических случаев) и кальция (29 % клинических случаев) [Скальный А.В., Скальная М.Г., и др., 2021].

Подобие профилей микроэлементного дисбаланса у пациентов с бронхиальной астмой и атипическим дерматитом может свидетельствовать о схожести этиологических факторов в развитии этих заболеваний.

Известно, что некоторые заболевания подросткового возраста избирательно ассоциированы с увеличением в организме ряда токсичных металлов: например, атопический дерматит ассоциирован с кумуляцией в организме пациентов кадмия и олова; сахарный диабет ассоциирован с высокими уровнями в биосредах пациентов алюминия и ванадия, энурез – хрома и селена; при бронхиальной астме характерно повышение алюминия в биосредах пациентов, а в биосредах часто болеющих детей зафиксировано повышение концентрации олова [Попович Ю.Г., 2014]. Высокие концентрации в волосах подростков тяжелых металлов свинца и хрома, а также снижение концентрации в волосах фосфора и кремния ассоциированы с ростом заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки.

Перечисленные выше нарушения микроэлементного статуса у подростков зафиксированы во всех мегаполисах и крупных промышленных центрах, включая Москву. Представленные материалы демонстрируют значение условий проживания населения в экологически неблагоприятной среде больших городов, что непосредственно связано с распространенностью среди населения больших городов патологии кожи и подкожной клетчатки.

Очевидно, что особенности токсикодинамики ряда химических элементов, в частности их выраженная дерматотоксичность, имеют существенное значение при рассмотрении этиопатогенеза кожных болезней, и это требует более пристального внимания к их роли в формировании наиболее распространённых неинфекционных заболеваний детского и подросткового возраста, включая кожные болезни [Эльбекьян К.С., 2008; Касихина Е., 2014].

Наряду со значением в этиопатогенезе ряда патологических состояний и заболеваний повышения содержания тяжёлых металлов в тканях и биосредах организма, важную роль при развитии многих экологозависимых заболеваний играет снижение уровня эссенциальных микроэлементов [Баринов В.А., 2013; Дедов Д.В., 2021]. Так, дефицит селена приводит к нарушению фертильности у

мужчин, так как селен участвует в обеспечении подвижности сперматозоидов и способствует их сохранности во время движения по половым путям женщины. Будучи ключевым кофактором ферментативной активности глутатионпероксидазы, селен максимально проявляет свои антиоксидантные качества в комплексе с естественным антиоксидантом витамином Е, особенно при высоких физических нагрузках [Решетник Л.А. и др., 2001; Боциев Т.О. и др., 2015].

Снижение негативного влияния таких тяжёлых металлов, как ртуть, мышьяк, кадмий на активность антиоксидантных систем организма определяется антагонистическими взаимоотношениями между селеном и перечисленными тяжёлыми металлами по отношению к функционированию данных биологических систем. При этом, известно, что применительно ко всем известным тяжёлым металлам в наибольшей степени способен уменьшать негативное влияние на антиоксидантные системы организма свинца такой химический элемент, как селен [Neal A.P. et al., 2010; Боциев Т.О. и др., 2015].

В настоящее время научно обоснованы представления о взаимосвязи снижения концентрации селена в организме с развитием вторичной дисфункции иммунной системы, в частности приобретенных иммунодефицитных состояний как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. При этом, в случае восстановления должного уровня селена в биосредах организма функционирование иммунной системы, прежде всего её клеточного звена, активируется. В частности, описано стимулирование при восполнении дефицита в организме селена активности цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток – натуральных киллеров, а также увеличение в периферической крови их количества. В связи с этим, постулируется важная роль селена в регуляции клеточного иммунитета и в обеспечении противовирусной и противоопухолевой активности иммуноцитов. Опубликовано также предположение и о способности селена вмешиваться в баланс Т-клеток хелперов, стимулируя Th1-клетки и уменьшая негативный эффект Th2-клеток на клеточные

эффекторы цитотоксичности, что важно при Т-хелперном дисбалансе, ассоциированном с процессом старения [Залепкина С.А. и др., 2016].

Яркое клиническое проявление дефицита цинка представлено энтеропатическим акродерматитом – редким заболеванием, в этиологии которого значимы наследуемые факторы, взаимосвязанные с нарушениями метаболизма этого микроэлемента. При данном заболевании за счет гипоплазии тимуса и лимфатических узлов значительно нарушено функционирование Т-клеточного звена иммунитета, что имеет следствием развитие рецидивирующих вирусных инфекций. Интересно, что добавление цинка в диету пациента с энтеропатическим акродерматитом приводило к полной нормализации работы иммунной системы. Несмотря на то, что данное заболевание относят к редко наблюдаемым болезням, сам факт недостаточности цинка среди населения выявляется достаточно часто, особенно у тяжёлых пациентов, находящихся на парентеральном питании, а также у пациентов преклонного возраста. Вероятно, в большинстве клинических случаев дефицит цинка не имеет решающего значения в этиопатогенезе энтеропатического акродерматита, однако дефицит этого металла способствует развитию у пациентов иммунодепрессии преимущественно клеточного звена иммунной системы, и риск рецидивирующих вирусных инфекций возрастает [Карзакова Л.М., 2004; Прасад А.С., 2011; Громова О.А. и др., 2020].

1.4 Современные представления об этиопатогенезе акне. Особенности клинического течения заболевания у подростков разного возраста

Акне – угревая болезнь является одной из наиболее распространенных нозологических форм патологии кожных покровов у подростков. Начало заболевания обычно обусловлено поздним половым созреванием: у мальчиков заболевание развивается в 14–15 лет, а у девочек – в 12–14 лет [Мамашева Г.Д. и др., 2018; Афанасьева И.Г. и др., 2018].

На сегодняшний день акне считается гормонально обусловленной патологией сальных желез и волосяных фолликулов. Представления о том, что

развитие акне во многом обусловлено характером питания, особенностями возрастной гигиены и сексуальной жизни пациентов признаны ошибочными. В частности, известна тесная взаимосвязь метаболизма стероидных гормонов с функционированием покровных тканей, при этом кожа с включенными в её морфофункциональную организацию волосяными фолликулами и сальными железами, несомненно, является одним из органов мишеней для половых стероидов, регулирующих её функционирование.

Формирование и течение акне определяют несколько факторов: семейная (генетическая) предрасположенность, клиническая форма заболевания, тип и цвет кожных покровов [Карымов О.Н. и др., 2015]. Очевидно также, что тяжесть клинического течения заболевания взаимосвязана с состоянием гормональной регуляции, в частности с уровнем стероидных половых гормонов и их рецепторов [Карымов О.Н. и др., 2011].

Тяжесть акне оценивается по количеству и составу высыпных элементов. Соответственно, адекватные представления о патоморфологии высыпных элементов и характеристика основных патологических процессов, развивающихся в очагах акне при формировании заболевания и его прогрессировании, являются ключевым моментом при описании этиопатогенеза акне и клинических форм этого заболевания.

При акне высыпания на коже представлены первичными элементами, возникновение которых обусловлено изменением фолликулов, и вторичными элементами, которые остаются на месте первичных элементов при их разрешении [Санакоева Э.Г., 2015]. Первичные элементы имеют воспалительный и невоспалительный генез. Невоспалительные элементы акне, чаще всего представлены комедонами. В свою очередь комедоны представлены двумя типами: открытыми и закрытыми. Закрытые комедоны представляют собой небольшие узелки. Открытые комедоны представлены черными точками. Комедоны обычно локализованы в Т-зоне лица, то есть на лбу, носу и подбородке.

Воспалительные элементы акне представлены папулами, пустулами, узлами и кистами [Jacob C.I. и др., 2001; Coleman J. et al., 2017]. Папулы представляют собой плотные узелки диаметром до 5 мм с выраженной гиперемией, которые приподняты над поверхностью кожи. Когда папул большое количество, кожа имеет бугристый характер.

Пустулы или так называемые гнойнички имеют вид наполненной гноем полости. На верхушке пустулы находится сгусток белого или желтого гноя. При выходе гноя на поверхность пустулы часто образуется корочка. Центр образующейся в фолликуле пустулы, как правило, занимает волос. Для пустул характерен небольшой размер, обычно не превышающий 5 мм, и при разрешении пустулы, как правило, не остается рубцов [Riveria A.E., 2008; Демина О.М. и др., 2017].

Узлы представлены более крупными и глубокими плотными морфологическими элементами, их пальпация часто болезненна. При гнойном распаде узлов на их месте образуются кисты, при разрешении которых образуются рубцы [Gulliver W. et al., 2016].

При акне вторичные элементы на коже представлены пустулезными корочками, рубцами от кист, чешуйками и эксфолиациями (расчесами), а также дефектами кожи, возникающими при выдавливании или попытках самостоятельного удаления элементов сыпи.

После разрешения акне на коже остаются: на месте разрешения папул – розовые пятна, на месте разрешения пустул – красные пятна, а на месте более старых морфологических элементов сыпи могут оставаться темные пигментированные пятна. Как правило, красные пятна небольшого размера через несколько недель пропадают [Voer J. et al., 2016].

Для классификаций акне используют многочисленные методы и критерии, поэтому рассмотрим наиболее популярные, из часто применяемых дерматологами в нашей стране и за рубежом [Сорокина Е.В. и др., 2018]. Данные литературных источников [Скорогудаева И.Н., 2009] представляют юношеские акне в нескольких видах по их клинической форме. Данная

классификация наиболее традиционна и используется для оценки тяжести акне детей и взрослых, как в нашей стране, так и за рубежом, и до недавнего времени эта классификация была единственной широко используемой в дерматологии: комедональные угри; папулезно-пустулезные угри; конглобатные угри; инверсные угри; молниеносные угри; механические угри.

На клинические формы акне подразделяют в зависимости от преобладания в высыпаниях того или иного высыпного элемента. При этом, при явном превалировании у пациента только комедонов, состояние выражается как акне comedonica [Мирсаидова М.А. и др., 2017]. При единичных и или нескольких открытых комедонах состояние не считается нозологической формой. При этом, стоит учитывать, что закрытые комедоны вызывают существенный риск воспаления с последующим формированием папул.

Превалирование папул и пустул характерно для папуло-пустулезной формы акне – акне papulo-pustulosa, наиболее часто встречающейся и распространенной клинической формы заболевания [Самцов А.В. и др., 2003].

Наиболее тяжёлая клиническая форма акне представлена конглобатными (сливными) угрями – акне conglobata. Высыпные элементы при этой клинической форме акне разнообразны и представляют собой различные сочетания комедонов, узлов, кист, абсцессов [Свирид-Дзядикевич А.С., 2016]. При этом, узлы и абсцессы имеют тенденцию к слиянию и образованию сплошных гнойно-воспалительных очагов, которые соединяются свищевыми ходами, и при разрешении таких очагов образуют рубцы [Сотникова Е.В., Дмитренко В.П., 2015]. Для конглобатной формы акне характерно наличие длительно существующих и весьма болезненных высыпных элементов. При этом, в патологический процесс вовлечен не только эпидермис, но и все слои дермы, а также подкожная жировая клетчатка.

На сегодняшний день такую форму акне, как молниеносные угри – акне fulminans выделяют в отдельный клинический синдром [Самцов А.В., 2014].

Во время пубертатного периода у подростков характерно наличие значительных изменений регуляции стероидных половых гормонов, и на каждом

этапе развития организма ребенка подключаются все новые эндокринные регуляторные механизмы. На протяжении всего пубертатного периода для акне подростков типично нарушение гормонального баланса эстрогенов и андрогенов в пользу последних [Головач Н.А., 2014; Бычкова Н.Ю., 2012]. Как правило, механизмы гормональной дисрегуляции тесно взаимосвязаны с синтезом и регуляцией обмена тестостерона (ТС), а также с функционированием транспортного белка, который связывает половые гормоны тестостерон и эстрадиол, – глобулина, связывающего стероидные половые гормоны [Новоселов А.В. и др., 2017]. В процессе полового созревания происходят и существенные изменения в работе гипоталамо-гипофизарной системы организма, что также существенно влияет на процессы синтеза и метаболизма половых гормонов.

По мнению ряда авторов, ключевым звеном патогенеза акне у подростков является повышенная выработка тестостерона и его метаболита дигидротестостерона. При этом, у юношей данный вариант гормонального дисбаланса более выражен, чем у девушек. Кроме того, у юношей в кожной ткани повышается активность и концентрация ферментов: 3-гидроксидегидрогеназы, 5-редуктазы и других, а превращение тестостерона в регулирующий секрецию сальных желез дигидротестостерон, как раз контролируется 5-редуктазой [Leaute-Labreze С., 2017].

Высокий уровень андрогенов и повышенная чувствительность рецепторов сальных желез к этим гормонам вызывает гиперсекрецию кожного сала. Наибольшее значение на продукцию кожного сала оказывает как повышенный уровень в циркуляции андрогенов, так и высокая чувствительность рецепторов половых гормонов в клетках мишенях. Размер сальных желез и интенсивность секреции кожного сала этими железами контролируются рядом стероидных гормонов: свободным тестикулярным или овариальным тестостероном, дегидроэпиандростероном и секретлируемым надпочечниками андростендионом.

Аналогичной активностью обладает и прогестерон, являющийся предшественником стероидных половых гормонов. Влияние прогестерона на усиление секреции сальных желез реализуются за счет активации андрогенной и

антиэстрогенной функций стероидных половых гормонов. Этот факт подтверждается усилением секреции кожного сала и формированием акне-подобных высыпных элементов в предменструальном периоде у девушек, что обычно носить транзиторный характер и объясняется увеличением в этот период концентрации андрогенов [Татевосян А.А. и др., 2010; Самцов А.В., 2009; Адаскевич В.П., 2005].

Высокий уровень в циркуляции тестостерона может быть обусловлен и снижением концентрации синтезируемого в печени глобулина, связывающего стероидные половые гормоны. Известно, что этот белок связывает 65 % находящегося в периферической крови тестостерона, на долю альбуминов крови приходится более 30 % связанного тестостерона, а активная (не связанная форма) тестостерона составляет не более 2 %. В связи с этим, основным маркером скрытой гиперандрогении у мужчин может выступать только уровень свободного (не связанного белками) тестостерона [Семейкин А.В., 1993].

При женской гиперандрогении ключевое звено патогенеза данного варианта гормональной дисрегуляции определяется нарушением связывания тестостерона, 5-дигидро-тестостерона, андростендиона и прогестерона секс-стероид-связывающим глобулином (СССГ). В свою очередь, секрецию секс-стероид-связывающего глобулина в печени стимулируют эстрогены, а тормозят андрогены [Дьяконов С.А. и др., 2017].

Важным пусковым фактором в формировании акне является генетическая предрасположенность, и описаны различные полиморфные варианты экспрессии ряда генов, влияющие на развитие и функционирование пилосебационных структур. Так, в специальной литературе [Pang Y. et al., 2008; Петренко А.В., 2017] имеются данные о наличии ядерного R-фактора, связанного с наследственной предрасположенностью к акне. Данные, представленные рядом исследователей, свидетельствуют о вероятности от 50 до 70 % формирования акне у подростков, имеющих пробандов 1 и 2 степени, страдающих акне. Наследственная предрасположенность может определять тяжесть и формы течения акне: у одних пациентов акне протекает не продолжительное время и без

существенных клинических проявлений, напротив, у других пациентов заболевание протекает длительно и тяжело.

Помимо гиперсекреции кожного сала под влиянием повышенной концентрации андрогенов на формирование акне у большинства пациентов влияет процесс гиперкератинизации основания волосяных фолликулов, что приводит к закупорке протоков сальных желез ороговевшими массами эпителия эпидермиса и формированию микрокомедонов [Волкова Е.Н. и др., 2012]. В дальнейшем происходит образование визуально видимых закрытых (с белой головкой) или открытых (с черной головкой) высыпных элементов, что сопровождается повреждением и последующим разрывом протоков сальных желез с развитием в коже перифокального воспаления. На макроуровне прогрессирование заболевания определяется процессом формирования ретенционного гиперкератоза многих волосяных фолликулов с последующей гиперплазией фолликулярного эпителия [Атевосян А.А. и др., 2010].

Из-за прекращения доступа воздуха при закупорке протока сальной железы в ней создаются анаэробные условия, которые поддерживают размножение пропионовых бактерий акне (*Propionibacterium acnes*), поэтому некоторые авторы представляют закрытые комедоны как «бомбу с часовым механизмом» [Beylot C. et al., 2014].

Анаэробные *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), обитающие в сальных железах и фолликулах, которые питаются жирными кислотами кожного сала, считают нормальным компонентом микробного биоциноза кожи. Нормальная флора кожи представлена также стафилококками, некоторыми видами стрептококков, микрококками, бациллами, некоторыми грибами и другими микроорганизмами. На различных частях тела флора кожных покровов различна по своему составу. Установлено, что в количественном отношении число колоний различных микроорганизмов прямо пропорционально количеству высыпных элементов [Сорокина Е.В. и др., 2018].

Влияние *P. acnes* на формирование воспаления обусловлено выделением ряда липолитических ферментов, повреждающих клеточные стенки эпителия и

хемоаттрактантов, привлекающих в очаг воспаления мигрирующих из крови гранулоциты, а затем моноциты. Под действием ряда ферментов и биологически активных веществ, продуцируемых *P. acnes*, происходит активация выработки гранулоцитарными и моноцитарными клетками ряда «провоспалительных» цитокинов: IL-1, TNF α , IL-8 и других, а бактериальные антигены этих микроорганизмов стимулируют выработку плазматическими клетками иммуноглобулинов, что в итоге приводит к усилению воспалительной реакции. *P. acnes* способны также к продукции вазоактивных аминов, которые в воспалительных очагах усугубляют нарушения микроциркуляции [Цой Н.О. и др., 2014].

Высокая обсемененность кожных покровов *P. acnes* наблюдается при папулезно-пустулезных высыпаниях и комедонах. Однако, для узловато-кистозных высыпаний характерно минимальное количество определяемых в морфологических элементах сыпи микроорганизмов данного типа.

Установлено, что в формировании конглобатных угрей, несомненно, задействованы механизмы и факторы клеточного иммунитета с развитием иммунной формы воспалительной реакции – гиперчувствительности замедленного типа [Agak G.W. et al., 2014].

Особенности терапии акне определяются и своеобразием биологической организации *P. acnes*. В частности, в отличие от других возбудителей гнойничковой патологии кожи, разрешение воспалительных элементов акне происходит обычно гораздо медленнее, что обусловлено высокой устойчивостью пропионов к антибиотикотерапии и их резистентностью к возможности осуществления гранулоцитами их эффекторных функций. Установлено, что *P. acnes* приспособлены к персистенции в фагоцитах («феномен незавершенного фагоцитоза»). Инициация «феномена незавершенного фагоцитоза» в гранулоцитах также повышает степень резистенции этого типа микроорганизмов к воздействию антибиотиков [Исаева М.С. и др., 2010; Beylot C. Et al., 2014].

За счет механизма гиперпродукции кожного сала в морфологических очагах акне возникают условия, при которых крайне сложно добиться терапевтической

концентрации антибиотика в очаге, и именно с этим связана необходимость проведения пациентам с акне длительных курсов антибиотикотерапии [Васильева Е.С. и др., 2010; Петрова К.С. и др., 2015; Layton A., 2016].

Таким образом, можно констатировать, что формирование и прогрессирование акне обусловлено генетической предрасположенностью индивидуумов к данному заболеванию, высоким уровнем андрогенной стимуляции, повышенным салоотделением в коже и фолликулярным гиперкератозом, который вызывает закупорку протоков сальных желез кератиновыми чешуйками. В совокупности это создает оптимальные условия для размножения *P. acnes* в морфологических элементах акне и способствует развитию и прогрессированию воспаления в области пилосебационных структур кожи. При этом, образуются высыпные элементы в виде папул, пустул и узелков как невоспалительного, так и воспалительного характера [Wang Y. et al., 2014]. Разнообразие клинической картины акне обусловлено характером воспалительного процесса и распространением патологических очагов в коже, что сопровождается их уплотнением, инфильтрацией или же абсцедированием с развитием кист [Dreno B. et al., 2015]. Последствия разрешения воспалительных элементов, происходящего самопроизвольно или на фоне антибиотикотерапии, морфологически проявляются в виде пятен, депигментированных рубчиков, гипертрофических или обезображивающих келлоидных рубцов.

Для подростков в период их интенсивного полового созревания достаточно часто характерны появления физиологических акне, то есть единичных элементов акне [Kistowska M. et al., 2015]. Единичные комедоны, папулезно-пустулезные воспалительные элементы во время пубертатного гормонального криза у подростков формируются наиболее часто. В связи с тем, что клинические проявления их наличия незначительны, эти элементы, как правило, самостоятельно разрешаются и не требуют специализированной терапии.

«Клинически значимые формы» акне определяются у пациентов подростков приблизительно в 15 % случаев, пациенты с этими формами нуждаются в длительном лечении продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких

лет. Продолжительность лечения определяется фактом спонтанной ремиссии, как правило, наблюдаемой к 25 летнему возрасту.

В настоящее время предложены ряд систем, основанных на подсчете элементов акне или оцениваемых по зонам распределения высыпных элементов. Один из таких методов, который в основном применяется в Европе, представлен шкалой Global Acne Grading System – GAGS. Суть этой методики с использованием шкалы GAGS состоит в подсчете и оценке распространения воспалительных и не воспалительных элементов по различным локальным зонам кожи.

Анализ данных по распространенности акне среди подростков и используемой при их лечении терапевтической тактике сопряжен с определенными методологическими трудностями, которые обусловлены различиями в терминологии, используемой разными исследователями для описания клинических форм данной патологии, и разницей в подразделении наблюдаемых контингентов пациентов на возрастные подгруппы [Юцковская Я.А. и др., 2011; Васильева Е.С., 2008; Бурова С.А., 2018].

Несмотря на стремление клинических специалистов и исследователей к унификации терминологии, сравнение имеющихся на сегодняшний день данных с данными, полученными в предыдущие годы, до сих пор представляет определенную сложность. Так, в отечественной педиатрии используется общепринятое в нашей стране разделение подростков по возрасту, предложенное Н.П. Гундобиним, однако, в других странах принято иное разделение подростков на возрастные подгруппы [Васильева Е.С., 2008; Бурова С.А., 2018; Юцковская Я.А., Еременко И.Е. и др., 2011]. Представленные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендации по терапевтической тактике лечения акне для дерматологов в педиатрии [Багрец А.Н. и др., 2013] определяют разделение пациентов на возрастные группы следующим образом: от 0 до 6 нед. – акне новорожденных; от 6 нед. до 12 мес. – акне младенцев; от 1 до 7 лет – акне среднего детского возраста; от 7 до 12 лет – препубертатное акне; от 12 до 19 – акне подростков.

По мнению большинства авторов, предпубертатные акне являются клиническим проявлением формирующихся изменений регуляции половых гормонов, что одновременно сопровождается появлением оволосения лобка, развитием ореол у девочек и увеличением тестикул у мальчиков. Для предпубертатных вариантов акне отмечена взаимосвязь заболевания с повышением продукции андрогенов, которая наблюдается примерно с 7 лет.

Ряд авторов считают, что в предпубертатном возрасте акне не являются патологией и наличие угрей не связано с эндокринными нарушениями, а представляет нормальный физиологический ответ организма на гормональную перестройку в процессе полового созревания [Самцов А.В., 2014], хотя другие авторы не согласны с этой точкой зрения [Бычкова Н.Ю., 2012].

Для типичных случаев акне у подростков характерны высыпания комедонов на носу, подбородке и лобной части лица, при этом могут появляться и воспалительные элементы [Сысоева Т.А., 2005]. По данным некоторых авторов, для представленной возрастной группы характерна тесная взаимосвязь продукции кожного сала с уровнем дигидроэпиальдостерон-сульфата (ДГЭА-SO₄), что свидетельствует о ключевой роли в патогенезе акне андрогенов, вырабатываемых надпочечниками [Самцов А.В., 2014]. Очевидно, что наличие признаков роста концентрации андрогенов диктует необходимость эндокринологического обследования таких пациентов.

Акне с высокой устойчивостью к ортодоксальной терапии у девочек часто взаимосвязаны с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), что требует наблюдения у гинеколога-эндокринолога [Бычкова Н.Ю., 2012].

Вопрос о более раннем наступлении пубертатного и препубертатного периодов у детей остается предметом дискуссий. Считается [Юцковская Я.А. и др., 2014], что данный вопрос нельзя решить без учета миграционных перемещений в человеческой популяции, когда происходит смешение представителей различных рас.

Некоторыми исследователями представлены полученные ими данные, которые подтверждают факт более раннего наступления менархе у девочек, но,

как правило, эти результаты получены на контингентах пациентов, обследованных в развивающихся странах, а в наиболее развитых странах, напротив, наблюдается задержка полового развития [Мансурова Г.Н. и др., 2008]. Тем не менее, результаты ряда исследований свидетельствуют об обращении к педиатрам и дерматологам подростков, страдающих акне все в более раннем возрасте, что некоторые авторы связывают именно с ускорением полового созревания подростков [Горовенко Н.Г. и др., 2017]. Необходимость анализа безопасности применения ряда препаратов, используемых при лечении акне у подростков, определяется увеличением объема обращений за врачебной помощью детей и подростков уже в 8–10-летнем возрасте [Мазитова Л.П., 2008].

Ключевое звено патогенеза юношеских акне определяется повышением концентрации дигидроэпиальдостерон-сульфата, что характерно для более раннего периода полового развития. По физиологическим нормам принято, что начиная с препубертата (6–7 лет у девочек) и (7–8 лет у мальчиков), происходит постоянно возрастающая (вплоть до позднего пубертата) выработка слабых андрогенов (ДГЭА и ДГЭА-SO₄) [Юцковская Я.А. и др., 2014]. Повышение секреции надпочечниковых андрогенов предшествует увеличению секреции половых стероидов, то есть адренархе начинается на несколько лет раньше, чем гонадархе. Гипотеза влияния андрогенов на формирование акне принята во всем мире, что практически снимает вопросы о её правомочности [Загретдинова Р.Н., 2011; Петренко А.В., 2017].

В подростковом возрасте в сальных железах слабые андрогены превращаются в свои биологически более активные формы, которые и обуславливают увеличение продукции сальными железами кожного сала, одновременно в сальных железах растет и уровень экспансии пропионов [Юцковская Я.А. и др., 2014].

Господствующее ранее представление о закупорке протоков сальных желез кератиновыми чешуйками как следствие процесса гиперкератинизации в качестве ключевого звена патогенеза акне, на сегодня не вполне отвечает современными взглядами. В настоящее время доказано, что сама колонизация

сальных желез пропионами при определенных генетически детерминированных условиях, является лишь предиктором воспаления с последующим развитием кератиновой пробки в протоке, поэтому закупорка протоков сальных желез кератиновыми пробками далеко не основной, а дополнительный компонент патогенеза акне [Демина О.М. и др., 2015]. Результаты современных исследований свидетельствуют о ключевой роли первоначальной воспалительной реакции, как предиктора протоковой кератинизации, при этом инфекционный и микробиологический процессы вторичны, что и обуславливает превалирование при лечении пациентов с акне лекарственных средств противовоспалительной терапии [Сорокина Е.В. и др., 2018].

Дополнительно установлено, что биологический отклик сальных желез на воздействие факторов нервно-эмоционального стресса обусловлен реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на подобные стресс воздействия [Бычкова Н.Ю., 2012]. При этом, стрессовое воздействие сопровождается активацией гипоталамуса, который выделяет кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) (так называемый кортиколиберин), под воздействием которого гипофиз выбрасывает в системный кровоток адренокортикотропный гормон (АКТГ) – кортикотропин [Tsaousi A. et al., 2016]. Кортикотропин-рилизинг гормон оказывает влияние также на регуляцию функционирования центральной нервной системы (ЦНС). Реакция ЦНС на стрессовое воздействие на эмоциональном уровне проявляется: чувством тревоги, страхом, беспокойством, напряжением, гипорексией, инсомниями.

Кратковременное повышение уровня кортикотропин-рилизинг гормона активирует резервные возможности организма на противодействие стрессовому воздействию. Длительный стресс может приводить к истощению регуляторных механизмов активации, что впоследствии способствует формированию депрессивных расстройств, астеническим состояниям, нарушениям сна [Глазкова Л.К. и др., 2013]. Выработку кортикотропин-рилизинг гормона дермальными нейронами могут стимулировать медиаторы воспаления. При этом, кортиколиберин, изменяя состав кожного сала, определенно становится

участником развивающихся в коже патологических процессов [Camera E. et al., 2017].

В результате современных исследований определены и другие гормональные компоненты нейроэндокринной регуляции жизнеобеспечения организма, влияющие на функционирование кожи как органа защиты от воздействия факторов внешней среды. Так, наличие внешних меланокортиновых рецепторов со специфичностью к меланинстимулирующему гормону в клетках сальных желез, имеет следствием их функциональное участие в механизмах связывания меланоцитстимулирующих гормонов (МСТГ) и АКТГ. В тоже время, адренокортикотропный гормон вызывает выброс из коры надпочечников противовоспалительного стероида кортизола, уравнивающего влияние кортикотропин-рилизинг гормона на функциональную активность кортикотропина в коже [Ледина А.В. и др., 2016].

На функционирование сальных желез кожи влияет бета-эндорфин, аналогично действуют и прогормоны, которые представляют собой производные кортикотропин-подобных иммунных пептидов. Себуциты сальных желез экспрессируют и $\alpha 7$ -никотиновые холинорецепторы, которые взаимодействуя с ацетилхолином, обеспечивают ответ сальных желез на этот медиатор холинергической регуляции [Zouboulis C.C. et al., 2017].

Таким образом, очевидно, что формирование и протекание акне у детей и подростков будет иметь существенные различия в сравнении со взрослыми в патогенетических механизмах ассоциированных с возрастом нейрогормональных расстройств регуляции морфофункционального состояния кожи как органа, и это необходимо учитывать, как при диагностике акне, так и при выборе терапевтической тактики лечения пациентов подростков.

1.5 Патофизиологические особенности нейроэндокриноиммунной дезрегуляции в период полового созревания у страдающих акне подростков

В период полового созревания особенности нейроэндокринной регуляции подростков влияют на функционирование системы иммунитета и на реализацию

этой системой эффекторных функций иммунореактивности. Твердо установлено, что процесс дифференцировки и созревания иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов в тимусе, являющимся центральным органом иммунитета, проходит под контролем нейроэндокринной системы [Корнева Е.А., 1986]. Наибольшее влияние тимус оказывает на формирование и функционирование элементов и механизмов клеточного иммунитета, тогда как факторы и механизмы гуморального иммунитета значительно в меньшей степени находятся под контролем тимуса. Это обусловлено тем, что В-лимфоциты, являющиеся ключевым клеточным компонентом гуморального звена иммунитета, продуцируются кроветворными органами – преимущественно красным костным мозгом, а Т-лимфоциты как ключевой компонент клеточного иммунитета после их созревания в тимусе, селекции и клональной экспансии, выходят в системную циркуляцию в крови и размножаются делением. При этом дифференцировка и пролиферация цитотоксических лимфоцитов (CTL, CD3⁺CD8⁺-клетки – Т-киллеры) и лимфоцитов хелперов (Th, CD3⁺CD4⁺-клетки – Т-хелперы) регулируется тимусом, также тимус вырабатывает тимический гормон тимозин альфа. Тимус полностью контролирует регуляцию иммунитета посредством выработки эндокринных регуляторных факторов, воздействующих на лимфоидную ткань и клетки иммунореактивности на протяжении первых 15 лет жизни. Гормон тимуса – тимозин альфа играет важную роль в регуляции углеводного обмена, обмена кальция, а также участвует в регуляции роста организма и развития опорно-двигательного аппарата.

При нарушениях функций тимуса развиваются многие заболевания, в том числе тяжелые формы иммунодефицитов. Атрофия тимуса в детском и подростковом возрасте приводит к снижению функций большинства компонентов клеточного иммунитета, в частности известно, что при гипотрофии тимуса снижается влияние T_{reg}-клеток (Т-супрессоров) на В-лимфоциты [Рябова В.В. и др., 2017].

Тимус как высшее звено регуляции иммунной системы является важным звеном и в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой

системы. Так установлено, что тимозин альфа усиливает секрецию гипофизом гонадотропных гормонов. При этом, установлена тесная взаимосвязь иммунной регуляции с нейроэндокринной регуляцией. По существу, необходимо говорить о наличии в организме нейроэндокриноиммунной регуляторной мега(супер)системы основных функций жизнеобеспечения. Данная система интегративной регуляции является единым функционально-структурным образованием, – своеобразным биопроцессором, функционирующим по принципу иерархии регуляторных центров с главенством нервной системы для целей организма в целом. При достижении целей с приоритетом локального уровня жизнедеятельности (например, энергетическое и пластическое обеспечения тканей и клеток) интегративно-регуляторная мегасистема одновременно представляет собой информационную сеть – совокупность когнатных межклеточных, дистантных молекулярно-клеточных и молекулярно-молекулярных взаимодействий, наложенную на структурную матрицу из клеток разного происхождения и морфологии, но при этом функционирующую согласно принципу сетевых взаимоотношений. В этом случае главенствующим регуляторным звеном оказывается цитокиновая сеть, преимущественно представленная клеточными элементами и молекулярными продуктами иммунной природы [Козлов В.К., Ярилов С.В., 2010].

На сегодняшний день, остается не до конца выясненной роль тимуса в пубертатный период. Известно, что анатомически масса тимуса достигает максимального размера к 6 годам, а на протяжении пубертатного периода происходит его инволюция с резким снижением массы этого центрального органа иммунитета [Тишевская Н.В. и др., 2015]. Процесс инволюция тимуса управляется глюкокортикоидами и половыми стероидными гормонами. Гормоны передней доли гипофиза, в том числе соматотропин и тиреотропин, оказывают стимулирующее воздействие на тимус [Учакин П.Н. и др., 2007]. Стимулирующий эффект на тимус оказывает и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Снижение концентрации перечисленных гормонов в системной

циркуляции при различных заболеваниях приводит к развитию дисфункции/недостаточности клеточного иммунитета.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о разнонаправленных эффектах стероидного полового гормона эстрадиола на тимус: в малых дозах эстрадиол оказывает на тимус стимулирующее воздействие, а в больших дозах – подавляющее. Установлена также важная роль пролактина в регуляции тимусом процессов дифференцировки эндокриноцитов и иммуноцитов.

Паратиреоидный гормон, кортикостероиды, тестостерон и прогестерон угнетают иммунные функции тимуса. Так, паратиреоидный гормон способен инициировать процессы инволюции и атрофии тимуса, что сопровождается уменьшением количества в циркуляции Т-лимфоцитов и снижением в периферической крови концентрации гуморальных факторов иммунореактивности. Под воздействием кортикостероидов на тимус снижается пролиферация лимфоидной ткани и функциональная активность иммуноцитов лимфоидного происхождения. В частности, известно, что кортизол подавляет функциональную активность Т-лимфоцитов [Старская И.С. и др., 2013].

Также как, и кортизол, угнетающим воздействием на морфологические структуры иммунной системы обладает и тестостерон. Так, в экспериментах на животных продемонстрировано супрессорное воздействие тестостерона на тимус и лимфоидные ткани [Семейкин А.В., 1993]. Подавляющее воздействие на тимус оказывают женские стероидные половые гормоны эстрогены и прогестерон, причем эстрогены в большой концентрации способны инициировать процесс атрофию тимуса. При регулировании витальных функций организма вегетативной нервной системой её парасимпатический компартмент также угнетает активность тимуса [Захарова Л.А., 2014].

Результаты ряда исследований подтверждают мнение о ключевом влиянии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на процесс инволюции тимуса, что связывают с повышенным уровнем кортикостероидов в периферической крови при стрессе [Ярилин А.А. и др., 2012]. Фазы острой инволюции тимуса при выраженном и продолжительном стрессе с активацией

гипоталамо-гипофизарной системы и возрастанием продукции глюкокортикостероидов надпочечниками совпадают с фазами стресса. На протяжении первой фазы кортизол активирует интенсивность апоптоза чувствительных к этому гормону незрелых Т-лимфоцитов в тимусе. Одновременно из крови в лимфоидную ткань мигрируют моноциты и, трансформируясь в макрофаги, приобретают способность фагоцитировать продукты распада лимфоидной ткани. Кортикостероидное вещество надпочечников при этом морфологически представляет собой картину «звёздного неба», которая соответствует морфологическим изменениям надпочечников на протяжении фазы тревоги стресса [Старская И.С. и др., 2013]. Далее в тимусе интенсифицируется процесс пролиферации лимфобластов и одновременно возрастает темп миграции зрелых лимфоцитов из корковой зоны тимуса в системную циркуляцию, повышается продукция гормонов тимуса. Эти проявления функционально-морфологической трансформации тимуса соответствуют фазе резистентности стрессовой реакции. Затем темп апоптоза незрелых Т-лимфоцитов в тимусе нарастает, интенсифицируется процесс миграции Т-лимфоцитов в системный кровоток, одновременно резко падает продукция тимусом тимозина альфа и снижается активность пептидов тимуса – развивается фаза истощения стресс-реакции [Ярилин А.А. и др., 2012].

Протекание инволюционных процессов в тимусе также взаимосвязано с различными заболеваниями.

В период интенсивного полового созревания мальчиков и девочек фенотипический профиль циркулирующих лимфоцитов изменяется. Так, для девочек в пубертатном периоде характерно увеличение доли Т-лимфоцитов хелперов в периферической крови, а для мальчиков, напротив, В-лимфоцитов и клеток иммунореактивности, экспрессирующих на плазмолемме антигены гистосовместимости МНС II класса.

При обследовании мальчиков в период пубертата констатировано снижение уровня иммуноглобулинов IgE-класса в периферической крови. Установлено

также, что в пубертатном периоде у мальчиков развитие тестикул сопровождается повышением проницаемости тканей яичек для иммуноглобулина IgG-класса.

Начало менструального цикла у девушек сопровождается формированием тесной взаимосвязи иммунной и репродуктивной систем. При этом, количество иммунокомпетентных клеток, находящихся в яичниках, в динамике цикла увеличивается. Начало менструального цикла у девушек сопровождается также некоторой активацией систем иммунной аутореактивности, в частности при начале менструаций у девушек отмечено появление в сыворотке крови антинуклеарных антител (АНА), концентрация которых при начале ими половой жизни увеличивается.

На протяжении менструального цикла при формировании фолликула цитокины оказывают супрессорное влияние на продуцирующие прогестерон гранулезные клетки. Наибольшая концентрация цитокинов определяется на пике продукции лютеинизирующего гормона, который участвует в созревании фолликула, активно стимулирует овуляцию и образование желтого тела [Цой Н.О. и др., 2017]. Разрыв фолликула сопровождается воспалительной реакцией, которая вызывает высвобождение медиаторов воспаления. Эти медиаторы способствуют реваскуляризации и образованию желтого тела. Цитокины регулируют и дифференцировку клеток желтого тела, которое при её завершении способно вырабатывать стероидные гормоны [Tahir С.М., 2010]. Если беременность не наступила, то Т-лимфоциты принимают активное участие в элиминации желтого тела и его остатков и, продуцируя хемоаттрактанты, привлекают макрофаги для фагоцитоза поврежденных клеток.

Еще одним механизмом элиминации клеток желтого тела является индуцированный апоптоз. Включающий каскад каспазных реакций индуцированный апоптоз может происходить с задействованием двух механизмов его реализации: внешнего и внутреннего. Индуцированный апоптоз клеток желтого тела по внешнему механизму опосредован цитокинами [Якуби Р. и др., 2016; Бочарова В.В., 2014; Мельникова Е.В. и др., 2005].

Очевидно, что в пубертатный период клеточное звено иммунной системы и цитокины участвуют в регуляции и установлении у подростков женского пола менструального цикла.

Установлено также, что одной из особенностей моноцитов периферической крови у детей и подростков является снижение секреции этими клетками ряда цитокинов, среди которых, в частности, представлены активирующие пролиферацию В-лимфоцитов в плазматические клетки интерлейкины, а также интерферон, который активирует эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов. Возможно, развитие анергии мононуклеарных фагоцитов (а именно в эти эффекторные клетки функционально трансформируются моноциты крови) является одной из причин повышенного риска заболеваемости подростков бактериальными и вирусными инфекциями [Демина О.М. и др., 2015; Караулов А.В. и др., 2013; Мансурова Г.Н. и др., 2008].

Стоит отметить, что состояние регуляции иммунной системы в подростковом возрасте оказывает существенное влияние на этиопатогенез акне и её клиническое течение. Рецидивирующее клиническое течение акне с затяжными периодами обострений являются признаками сопутствующей дисфункции иммунной системы, что позволяет заподозрить наличие выраженного дисбаланса иммунореактивности (дисбаланс стратегий иммунореактивности по типу клеточного или же гуморального иммунного ответа, дисбаланс Т-лимфоцитов хелперов с разной функциональной специализацией), что сопровождается снижением активности клеточной составляющей иммунитета (депрессия клеточного компонента адаптивного иммунитета). Тем не менее, констатировано [Кусая Н.В., 2009], что четкие представления о значении дисфункции иммунной системы в этиопатогенезе акне в настоящее время отсутствуют. Однако, рядом авторов акцентируют внимание на вероятно большей роли при акне изменений гуморальной иммунореактивности в сравнении с клеточной. Другие источники научных данных, напротив, указывают на значительное угнетение клеточного иммунитета у пациентов с акне, что проявляется в снижении пролиферации Т-лимфоцитов в

ответ на митогены и антигены и другими функциональными расстройствами клеточного иммунитета. Подавление клеточной составляющей адаптивного иммунитета у пациентов с акне объясняют наличием супрессорной активности у бактериальных токсинов, в избытке выделяемых размножающимися в очагах акне микроорганизмами [Ионеску М.А. и др., 2016]. При этом, высокий темп обсеменения пропионами характерен для комедонов и папуло-пустулезных высыпаний, а при узловато-кистозных и конглобатных формах темп размножения пропионов существенно ниже. Установлено также, что в формировании конглобатных элементов угревых высыпаний участвуют клетки иммунореактивности (преимущественно Th1), и иммунопатологическая реакция гиперчувствительности замедленного типа развивается в толще кожи и в подкожной клетчатке [Melnik В.С., 2015; Рябова В.В. и др., 2017].

Данные ряда исследований свидетельствуют о наличии у пациентов с акне в сыворотке крови иммуноглобулинов IgG-класса со специфичностью к эпидермальному стафилококку и пропионам (*P. acnes*), что подтверждает предположения об определенной роли антител к бактериальным этиопатогенам в патогенезе акне [Загртдинова Р.М. и др., 2016].

Наличие в очагах акне *P. acnes*, без сомнения, оказывают определенное влияние на выраженность воспаления в очагах (преимущественно за счет выработки хемоаттрактантов, вазоактивных соединений липидной природы и биогенных аминов, под влиянием которых происходит активация моноцитов и выброс этими клетками «провоспалительных» цитокинов), что ещё более усиливает воспалительную реакцию в очагах акне [Мельникова Е.В., 2004; Perricone N.V., 2015; Родин А.Ю. и др., 2015]. Определенную роль в организации очагов акне и развитии в них воспаления играют также мигрирующие из периферической крови в кожу Т-лимфоциты, гранулоциты, а также медиаторы, выбрасываемые тучными клетками, которые регулируют сосудистые реакции в очагах акне.

Как оказалось, низкий уровень андрогенов при одновременном повышении уровня эстрогенов – дисбаланс стероидных половых гормонов может

способствовать и более вероятному развитию аутоиммунной патологии у женщин, в сравнении с мужчинами.

В итоге, можно констатировать, что дисбаланс стероидных половых гормонов у подростков в период пубертата с преобладанием в профиле гормональной регуляции андрогенов сопровождается развитием дисфункции иммунной системы с подавлением ряда её структурных элементов и не достаточно эффективным функционированием механизмов клеточного иммунитета и, напротив, незначительно выраженной стимуляцией гуморального звена иммунной системы, преимущественно в форме поликлональной активации.

Представленные данные научной литературы свидетельствуют о тесной взаимосвязи в период полового созревания подростков нейроэндокринной, иммунной и репродуктивной систем. Взаимодействуя между собой как компартменты единой мегасистемы интегративной регуляции жизнеобеспечения функций организма, эти системы регулируют сложный процесс перестройки организма подростков, подготавливая последних к взрослой жизни. Издержки в функционировании интегративной регуляции в столь сложный для подростка период жизни оказывают существенное влияние на формирование и течение акне в период пубертата, что необходимо учитывать при диагностике акне и выборе терапевтической тактики лечения таких пациентов [Ross J.I. et al, 2004; Nast A. et al., 2016; Peter G. et al., 2017].

1.6 Клинические формы развития и прогрессирования акне у подростков с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы: подходы синдромальной диагностики и лечения

Разнообразие клинических форм акне у подростков определяется исходами воспаления в морфологических элементах угревых высыпаний, особенностями и общим состоянием нейроэндокринноиммунной регуляции с преобладанием того или иного (среди множества известных) компонентов этиопатогенеза, что проявляется в различии высыпных элементов акне на коже. В конечном итоге,

именно эти факторы и определяют клиническое течение заболевания и столь разнообразную его симптоматику.

Акне может развиваться и у подростков, страдающих эндокринными заболеваниями, когда помимо сопутствующих пубертату регуляторных эндокринноиммунных расстройств имеются гормональные нарушения, характерные для основной эндокринной патологии. Соответственно, при высокой резистентности угревых высыпаний к местным терапевтическим средствам может идти речь о наличии именно таких клинических случаев, что при лечении подобных пациентов требует использования подходов и лекарственных средств системной гормональной терапии. Такие пациенты, без сомнения, нуждаются в обязательной консультации эндокринолога.

Очевидно, что наиболее значимыми гормональными расстройствами в патогенезе акне являются нарушения регуляции стероидных половых гормонов и развитие гормонального дисбаланса с преобладанием андрогенов [Учакин П.Н. и др., 2007], поэтому в круг эндокринных заболеваний, патогенез которых включает нарушения гормональной регуляции стероидов, прежде всего, должны входить такие нозологические формы эндокринной патологии, как аденогенитальный синдром, анеуплоидии половых хромосом, синдром Клайнфельтера и синдром Иценко-Кушинга.

Аденогенитальный синдром является наследственной ферментопатией с аутосомно-рецессивным типом наследования и генетически детерминированным дефектом биосинтеза кортизола. При аденогенитальном синдроме недостаток кортизола по причине нарушения его синтеза надпочечниками имеет следствием подавление продукции гонадотропных гормонов и глюкокортикоидов, развиваются расстройства фолликулогенеза, в системной циркуляции увеличивается концентрация 17-а-гидроксипрогестеронов за счет уменьшения темпа и эффективности их преобразования в кортизол. Клинически это проявляется, в основном, у девочек вирилизацией гениталий, маскулиноподобным телосложением, недоразвитием груди, гирсутизмом, акне, аменореей или олигоменореей, а также бесплодием

[Семейкин А.В., 1993]. У подавляющего большинства пациентов подростков женского пола элементы акне располагаются на коже спины, груди и лица. У мальчиков андрогенитальный синдром манифестируется скудной клинической симптоматикой по типу чрезмерно раннего развития фенотипических вторичных мужских половых признаков [Цой Н.О. и др., 2014].

У мужчин тяжелые формы акне характерны для анеуплоидии половых хромосом (нерасхождение одной или нескольких хромосом при мейозе). Синдром трисомии по Y-хромосоме с кариотипом XYY у мужчин сопровождается тяжелым клиническим течением акне с узловато-кистозными элементами акне [Мазитова Л.П. и др., 2008].

При синдроме Клайнфельтера, который у мужчин представлен кариотипом XXY (трисомия по X хромосоме), акне также имеет тяжелое клиническое течение с конглобатно-кистозными элементами акне.

Являющийся одним из компонентов этиопатогенеза акне дисбаланс стероидных половых гормонов, в частности вторичный гиперкортицизм может развиваться также при эндокринной патологии гипоталамо-гипофизарной системы. Так, при синдроме Иценко-Кушинга – тяжелом нейроэндокринном заболевании, обусловленном хронической гиперпродукцией адренкортикотропного гормона гипофизом, которая, в свою очередь, приводит к увеличению выработки кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма. При этой эндокринной патологии развитие и прогрессирование акне достаточно типично.

Большой интерес у исследователей в последние годы вызывает синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полиэндокринная патология все чаще встречающаяся у подростков женского пола, при которой: нарушена функция яичников (овуляции отсутствуют или же нерегулярны), повышена секреция стероидных половых гормонов (как андрогенов, так и эстрогенов); нарушена функция поджелудочной железы, что сопровождается гиперсекрецией инсулина; увеличена выработка корой надпочечников надпочечниковых андрогенов и их уровень в системной циркуляции избыточен, нарушена

функция гипоталамуса и гипофиза. Столь характерные при СПКЯ и разнообразные гормональные расстройства требуют пристального внимания специалистов к проблеме дифференциальной диагностики сопутствующих кожных проявлений у подростков – себореи и акне [Дубровина С.О., 2016], а также к разработке эффективных подходов индивидуализированной терапии [Dunaif A. R. et al., 2010]. Широко применяемая и традиционная терапия СПКЯ обычно сводится к назначению пероральных контрацептивов и антагонистов андрогенов [Доброхотова Ю.Э. и др., 2007].

Клинические проявления данного синдрома у девочек и подростков женского пола чаще всего появляются в период полового созревания. При раннем менархе, олигодисменореи, избыточной массе тела, гирсутизме [Zaenglein A.L. et al., 2016; Варламова А.Л. и др., 2017], а также, если такие пациенты при рождении имели сниженную массу тела, вероятность наличия СПКЯ у таких подростков резко возрастает.

СПКЯ достаточно распространенная патология, поэтому для страдающих акне подростков женского пола необходима консультация эндокринолога и исследование гормонального статуса. Так как СПКЯ часто сопровождается андрогинией, то это также требует соответствующей коррекции под наблюдением врача-эндокринолога.

Рядом исследователей отмечено, что прием оральных контрацептивов и антагонистов андрогенов при СПКЯ приводит к уменьшению клинических проявлений себореи и угревых высыпаний, которые сопутствуют данному синдрому [Доброхотова Ю.Э. и др., 2007; Zouboulis C.C. et al., 2014; Jacob V.H. et al., 2018].

При сочетании СПКЯ с гипoadрогенемией, как правило, отмечается инсулинрезистентность. Коррекцию инсулинрезистентности у подростков обычно проводят с помощью достаточно безопасных и общепринятых к применению лекарственных препаратов таких, как бигуаниды (метформин, сиофор и глюкофаж), тиазолидиндионы (розиглитазон) и других медикаментозных средств коррекции инсулинорезистентности [Асхаков М.С. и

др., 2014]. При избыточной массе тела и ожирении девочкам подросткового возраста, страдающим СПКЯ, назначаются мероприятия по снижению веса и даются рекомендации по поддержанию на протяжении всей жизни нормальной массы тела. Для уменьшения проявлений инсулинорезистентности также необходимо соблюдать рекомендации диетолога [Горовенко Н.Г. и др., 2017; Скосырева Г.А. и др., 2014]. Эти рекомендации, как правило, предполагают снижение потребления продуктов питания с высоким гликемическим индексом и белков коровьего молока, которые вызывают повышение уровня инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1, так называемого соматомедина) [Grossi E. et al., 2016].

Таким образом, перед постановкой диагноза акне и принятием решения о терапевтической тактике при лечении страдающих акне подростков необходимо учитывать вероятность наличия основного эндокринного заболевания и проводить дифференциальную диагностику со всеми видами перечисленной эндокринной патологии.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и организация исследования: объем исследования, характеристика обследованных контингентов подростков, параметры оценки их полового развития, критерии оценки формы и клинического течения акне у обследованных подростков

Диссертационное исследование выполнено в дизайне ретроспективного сравнительного клинического исследования. Для оценки взаимосвязи формирования и клинического течения акне с нарушениями физиологического развития и полового созревания подростков в пубертатном периоде были проанализированы карты врачебных осмотров 595 подростков в возрасте от 13 до 17 лет: 301 страдающего акне подростка (155 – женского пола, страдающих акне различной степени тяжести, и 146 – мужского; 294 практически здоровых подростков (152 женского пола и 142 – мужского). Обследованные подростки были разделены по возрастным группам: 71 подросток женского пола с акне в возрасте 13–14 лет и 84 – в возрасте 15–17 лет, 74 практически здоровых подростков женского пола в возрасте 13–14 лет и 78 – в возрасте 15–17 лет. Среди страдающих акне подростков мужского пола 71 подросток имел возраст 13–14 лет и 75 подростков – 15–17 лет. Контрольная группа была сформирована из 69 подростков мужского пола в возрасте 13–14 лет и 73 – в возрасте 15–17 лет (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение обследованных подростков по группам, n – число наблюдений

Клиническая группа	Подростки с акне		Практически здоровые подростки (контрольная группа)	
	Возраст, лет			
	13–14	15–17	13–14	15–17
Подростки мужского пола	n = 71	n = 75	n = 69	n = 73
Подростки женского пола	n = 71	n = 84	n = 74	n = 78

В исследование были включены подростки, проживающие в трех подмосковных районах: Химкинском, Подольском и Одинцовском. Обследуемые подростки из Химкинского района в основном были представлены жителями г. Новокуркино и жилого комплекса Юбилейный. В Химках находятся предприятия аэрокосмического комплекса России, наличие которых превратили этот подмосковный городок в крупный научно-промышленный центр Подмосковья.

Исследование проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. № 1346н «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них». Диспансерные карточки включенных в исследование подростков предоставили поликлинические отделения соответствующих медицинских учреждений и школьные медицинские кабинеты некоторых образовательных учреждений Московской области (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение обследуемых подростков по месту жительства

Территория проживания	Подростки с акне				Подростки контрольной группы			
	Подростки мужского пола		Подростки женского пола		Подростки мужского пола		Подростки женского пола	
	Возраст, лет							
	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17
Одинцово	24	28	21	31	21	22	24	24
Подольск	26	21	24	26	25	26	28	22
Химки	21	26	26	27	23	25	22	32

При выполнении исследования проводили сравнительный анализ полового развития у страдающих акне и практически здоровых подростков в возрасте от 13 до 17 лет. Выраженность вторичных половых признаков, параметры гормонального статуса подростков и возраст начала месячных (менархе) определяли по данным, полученным в ходе проведения профилактических осмотров подростков [Баранов А.А., 2010].

Степень выраженности параметров полового развития (первичные и вторичные половые признаки) характеризовали по J.M. Tanner (1986): теллархе – развитие молочных желез (Ma), аксиллярхе – развитие оволосения подмышечных впадин (Ax), пубархе – степень оволосения лобка (P), менархе – возраст начала менструального цикла (появление первой менструации) (Me) [Cameron N., 1986; Tanner, J.M., 1986].

При дерматологическом осмотре оценивали соотношение высыпных элементов – папул, пустул, узлов, открытых и закрытых комедонов на коже лица, туловища и конечностей. На примере, представленном в таблице 3, проиллюстрирован принцип бальной оценки с использованием дерматологического индекса акне.

Таблица 3 – Показатели дерматологического индекса акне К

Количество элементов	Элементы акне, оцениваемые в баллах			
	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узловатые элементы
Элементы отсутствуют	0	0	0	0
Элементы единичны (≤ 5)	1	1	2	3
Умеренное (6 –15)	2	2	3	4
Большое (>15)	3	3	4	5

Степень тяжести акне определяли с помощью анализа, выполненного путем подсчета высыпных элементов с переводом в баллы. Значение использованного при этом дерматологического индекса акне (ДИА) выражается суммой баллов при подсчете каждого типа высыпных элементов и последующего сложения. Итоговая бальная оценка акне – полученная при сложении сумма баллов отражают тяжесть клинической картины акне и косвенно вклад воспалительных (в большей степени) и невоспалительных (в меньшей степени) элементов в клиническую картину заболевания (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение подростков по степени тяжести акне с использованием ДИА для оценки клинической картины заболевания, n/%

Возраст, лет	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Подростки мужского пола			
13-14 лет, n=71	25/35	38/53	8/12
15-17 лет, n=75	19/25	51/67,5	6/7,5
Подростки женского пола			
13-14 лет, n=71	16/22	49/68	7/10
15-17 лет, n=84	32/38	43/51	9/11

Из известных клинических форм акне у обследованных подростков в основном констатировали наличие: комедональной формы (*acne comedonica*); папулопустулезной формы (*acne papulopustulosa*); узловатокистозной формы (*acne nodulocystica*) и конглобатных (шаровидных) угрей (*acne conglobata*) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение подростков, страдающих акне с учетом данных себуметрии, %

Возраст, лет	Жирный тип	Смешанный тип	Склонность к сухому типу
Подростки мужского пола			
13-14 лет, n=71	36	56	8
15-17 лет, n=76	31	52	17
Подростки женского пола			
13-14 лет, n=72	37	49	14
15-17 лет, n=84	32	56	12

По данным себуметрии в среднем у половины обследованных подростков определялся смешанный тип акне и у около трети подростков – жирный тип, склонность к сухому типу акне встречалась у обследуемых подростков значительно реже.

Для адекватной характеристики включенных в исследование и входящих в описанные выше клинические подгруппы обследованных подростков помимо вышеописанных клинических и физиологических методик дополнительно использовали клинико-лабораторные технологии и методы анализа. Содержание

основных направлений выполненного исследования и его объём представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Направления выполненного исследования и его объём

Основные направления исследования	Количество обследованных лиц	Количество методик	Количество обследований	Количество выполненных исследований
Определение металлов, включая тяжелые (ТМ) в объектах окружающей среды	9	2	12	216
Определение микроэлементов, включая ТМ, в пробах волос	595	1	1	595
Определение ТМ в моче	595	1	1	595
Оценка полового развития подростков (по J.M. Tanner)	595	1	1	595
Определение содержания половых гормонов в венозной крови	595	1	1	595
Определение параметров иммунологического статуса при исследовании венозной крови	595	1	1	595
Определение биохимических показателей в периферической крови	595	1	1	595
Исследование гемограммы	595	1	1	595
Итого	-	-	-	4381

Таким образом, в общей сложности при обследовании 595 подростков выполнено более 11000 конкретных определений тех или иных показателей.

2.2 Методология исследования: характеристика использованных при обследовании подростков клинико-лабораторных технологий и методов анализа, оценочные критерии

Как уже отмечено, комплексный характер исследования предусматривал использование клинических, физиологических, психофизиологических методов и опросных методик, а также физико-химических, биохимических и иммунологических технологий лабораторного анализа.

Конкретные методы и оценочные критерии, которыми руководствовались при оценке полученных результатов обследования подростков, представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 7 – Целевые установки, основные использованные методы исследования и оценочные критерии

Методы исследования, использованные при обследовании подростков	Методики и изучаемые показатели
1	2
Оценка выраженности (степени) полового развития	Шкала [Tanner J.M., 1969], оценивающая развитие: молочных желез (Ma), аксиллярхе – оволосения подмышечных впадин (Ax), пубархе – степень оволосения лобка (P), менархе – возраст начала менструального цикла (появление первой менструации) (Me)
Оценка при дерматологическом осмотре подростков высыпных элементов акне на коже лица, туловища и конечностей	Дерматологический индекс акне (ДИА), представляющий собой сумму числа высыпных элементов определенного типа – папул, пустул, узлов, открытых и закрытых комедонов, выраженную в баллах

Продолжение таблицы 7

<p>Определение содержания микроэлементов спектрометрическими методами</p>	<p>Жизненно необходимые химические элементы: Содержание микроэлементов: Кальция (Ca), Калия (K), Магния (Mg), Фосфора (P), Селена (Se), Стронция (Sr), Цинка (Zn), Меди (Cu), Железа (Fe), Марганца (Mn), Кобальта (Co), Хрома (Cr); Содержание потенциально токсичных металлов, включая тяжелые: Алюминия (Al), Свинца (Pb), Кадмия (Cd), Мышьяка (As), Ртуту (Hg), Никеля (Ni) в пробах волос</p>
<p>Оценка признаков скрытой хромосомной нестабильности цитогенетическим методом</p>	<p>Микроядерный тест в образцах ткани буккального эпителия с оценкой числа клеток с микроядрами (хроматиновые тела округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, ядра с аномалиями – протрузией, перинуклеарной вакуолью, насечками, кариорексисом, кариолизисом, кариопикнозом, двойные ядра) на 1000 просмотренных клеток</p>
<p>Оценка показателей клинического анализа крови</p>	<p>Гематологические показатели венозной крови: число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; уровень гемоглобина (Hb), цветовой показатель, гематокрит (Ht), СОЭ</p>
<p>Оценка показателей гормонального статуса</p>	<p>Содержание гормонов: пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Тс), соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (Корт), 17-оксикортикостерона (17-ОКС), эстрадиола в венозной крови</p>
<p>Биохимический анализ крови</p>	<p>Биохимические показатели: содержание общего белка, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), мочевины, креатинина, глюкозы, активность ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансфераз в венозной крови</p>

Продолжение таблицы 7

Исследование концентрации металлов в моче	Показатели свинца, ртути, кадмия
Исследование параметров иммунного статуса: клеточное и гуморальное звено иммунитета, профиль цитокинов	<p>Показатели клеточного иммунитета (число и доля CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+CD56+лимфоцитов в венозной крови, иммунорегуляторный индекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+/ИРИ/);</p> <p>показатели гуморального иммунитета (число и доля CD3–CD19+, CD19+CD72+ лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов IgA-, IgM-, IgG-классов, циркулирующих иммунных комплексов /ЦИК/ разного размера) в венозной крови;</p> <p>показатели профиля цитокиновой регуляции (содержание цитокинов в венозной крови): интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли (TNFα), гамма интерферона (IFNγ).</p>

2.3 Спектрометрические методы оценки содержания микроэлементов в пробах волос, методы определения свинца, ртути, кадмия в моче

Отбор и обработку проб волос проводили в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ [Element analysis of biological materials. Current problems and techniques with special reference to trace elements, 1980] и руководствуясь отечественными методическими рекомендациями. Пряди волос для анализа длиной 3-4 см состригали максимально близко к корню в затылочной области из нескольких локальных точек. Для обезжиривания и удаления посторонних включений пробы помещались в ацетон, после чего промывались дистиллированной водой и высушивались для определения веса сухого образца биоматериала.

Пробоподготовку проводили путем мокрого озоления смесью азотной кислоты и азотнокислого калия на электроплитке, а затем в муфельной печи, повышая температура с 250 до 450° С.

Перед минерализацией образцы волос обрабатывали по стандартной схеме: погружали в ацетон (ос.ч) на 10–15 мин, после чего троекратно промывали деионизированной водой. Далее их выдерживали при температуре 60°C до воздушно-сухого состояния. Образцы массой ~ 0,05 г минерализовали в тefлоновых вкладышах с 5 мл азотной кислоты (ос.ч) в системе микроволнового разложения «Multiwave 3000» фирмы «PerkinElmer – A. Paar» (Австрия) с использованием следующего режима: 5 мин повышение температуры до 200°C, 5 мин выдерживание при 200°C, затем охлаждение до 45°C. Полученные растворы количественно переливали в 15 мл полипропиленовые пробирки, тefлоновые вкладыши и крышки промывали трижды деионизированной водой с перенесением смыва в соответствующие пробирки. Далее объемы образцов доводили до 15 мл деионизированной водой и тщательно перемешивали путем встряхивания в закрытых пробирках.

Химические элементы в образцах определяли комбинированным масс-спектрометрическим методом микроэлементного анализа с индуктивно связанной плазмой и методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией и Зеемановской коррекцией (ИСП-МС/ААС-ЭТА), используя спектрометры «Optima 2000 DV» фирмы «PerkinElmer» (США) и «ELAN 9000» фирмы «PerkinElmer – SCIEX» (Канада). Градуировку приборов проводили с использованием моноэлементных растворов фирмы «PerkinElmer». Качество определения контролировали с помощью референтных образцов «GBW09101» (Шанхайский институт ядерных исследований, Китай).

Для оценки концентрации свинца, ртути и кадмия в моче подростков проводили отбор проб утренней мочи в одноразовые контейнеры с крышкой. Последующий анализ проводили с помощью жидкостного хромато-масс-спектрометра с тройным квадруполем Shimadzu LCMS 8030, (Shimadzu, Великобритания) [Иваненко Н.Б. и др., 2010].

2.4. Цитогенетический метод оценки скрытой хромосомной нестабильности с использованием микроядерного теста

При обследовании каждого подростка цитогенетическим методом оценивали не менее 1000 клеток. Изготовление микропрепаратов осуществляли по методике С.Б. Мельнова и соавт. на препаратах учитывали отношение количества микроядер к общему числу ядродержащих клеток (в %).

Для подсчёта ядерных аномалий был использован микроядерный тест, в котором анализировали не менее 1000 изолированных клеток, полученных путем взятия мазка из полости рта каждого испытуемого. При этом каждое исследование выполняли согласно следующему алгоритму:

1. испытуемый прополаскивал рот водой;
2. стерильным шпателем, предварительно обработанным спиртом, выполняли соскоб со слизистой щёк выше линии смыкания зубов;
3. взятый биологический материал наносили на стекло и стекло высушивали на воздухе;
4. биоматериал окрашивали красителем – водным раствором азур-эозина по Романовскому-Гимзе (1:5)
5. проводили анализ 1000 отдельно лежащих клеток с непрерывными краями.

При микроскопии мазков за микроядра принимали хроматиновые тела округлой или овальной формы с гладким непрерывным краем, размером не более $1/3$ ядра, лежащие отдельно от ядра, которые не преломляли свет, были интенсивно окрашены и имели рисунок хроматина, как у основного ядра, а также находились в одной плоскости с ядром клетки. Помимо микроядер, учитывали и другие аномалии ядра клеток – протрузию, перинуклеарную вакуоль, насечку, двойное ядро, кариорексис, кариолизис, кариопикноз.

2.5 Методы оценки гормонального статуса подростков

Гормональный статус подростков (гонадархе и адренархе) оценивали по концентрации гормонов в венозной крови: пролактина, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тестостерона, соматотропного гормона, тиреотропного гормона, адренокортикотропного гормона, кортизола, 17-оксикортикостерона и эстрадиола. Гормоны в сыворотке периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов для ИФА и автоматического фотометра для микропланшетов [Долгов В.В., 2012].

2.6 Определение показателей гемограммы подростков – клинический анализ крови

Гематологическое исследование периферической крови, включающее определение количества клеток (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и оценку их морфологических характеристик, осуществляли кондуктометрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе Beckman Coulter LH-500, LH-750 с использованием реактивов компании Beckman Coulter (США).

Аппаратное клиническое исследование крови дополнялось мануальными методиками с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ. При определении СОЭ использовался капилляр Вестернгрена. Цветовой показатель красной крови (ЦП), выражающий относительное содержание гемоглобина в одном эритроците в условных единицах, рассчитывали по формуле – $ЦП = \text{гемоглобин} \times 3 / \text{количество эритроцитов}$. Гематокрит (гематокритное число) (Ht) – объем красных кровяных клеток в крови к общему объёму крови выражали в процентах.

2.7 Методы лабораторного анализа при определении параметров иммунного статуса подростков

При оценке параметров иммунного статуса определяли: 1) показатели клеточного иммунитета (число и доля в периферической крови Т-лимфоцитов и их субпопуляций, НК-клеток, иммунорегуляторный индекс

/ИРИ=CD3+CD4+/CD3+CD8+); 2) показатели гуморального иммунитета (число и доля в периферической крови В-лимфоцитов и их субпопуляций, содержание в сыворотке крови иммуноглобулинов IgA-, IgM-, IgG-классов и циркулирующих иммунных комплексов /ЦИК/ разного размера); 3) показатели цитокиновой регуляции по параметрам профиля цитокинов (содержание различных цитокинов в сыворотке крови) – интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), гамма интерферона (IFN γ).

Число и долю лимфоцитов с разным фенотипом: CD3+ – Т-лимфоцитов, CD3+CD4+ – Т-лимфоцитов хесперов, CD3+CD8+ – Т-лимфоцитов киллеров (цитотоксических Т-лимфоцитов /CTL/), CD3–CD19+ – В-лимфоцитов, CD19+CD72+ – активированных В-лимфоцитов, готовых к клеточной кооперации с Т-лимфоцитами; CD3–CD16+CD56+ – натуральных киллеров (NK-клеток) определяли в периферической крови методом проточной цитофлюорометрии с многоцветным анализом и использованием безотмывочной технологии, а также соответствующих коммерческих реактивов на цитометре Cytomics FC-500.

Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом на спектрофотометре Cobas Integra 400 Plus с использованием реактивов компании Roche (Германия).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определяли методом преципитации с полиэтиленгликолем 6000 с последующим определением плотности преципитата методом турбидиметрии с использованием микропланшетного спектрофотометра в двухволновом режиме: основной - 340 нм, референс-фильтр - 620 нм и реактивов российских компаний-производителей [Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / под ред. В.В. Меньшикова, 1999].

Концентрацию целевых цитокинов: IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, TNF α , IFN γ в сыворотке крови определяли в твердофазном (сэндвич, ELISA) иммуноферментном анализе с использованием иммунохимических реагентов

российских компаний «Протеиновый контур», «Вектор Бест», «Цитокин». Измерения проводили при длине волны 450 нм, используя автоматический фотометр для микропланшетов ELx800 (Bio Tek, USA).

2.8 Биохимические методы лабораторного анализа

Содержание креатинина, мочевины, глюкозы и активность ферментов аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансфераз в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 Plus с использованием реактивов компании Roche (Германия), руководствуясь национальным руководством по клинической лабораторной диагностике [Долгов В.В., 2012].

Содержание креатинина и мочевины характеризует функциональное состояние почек и мочевыводящих путей. АлАТ и АсАТ являются критериями выраженности цитолитического синдрома, активность ферментов АлАТ и АсАТ характеризует функциональное состояние печени. Эти биохимические показатели определяются на автоматическом биохимическом анализаторе ферментативным методом по стандартизации IFCC.

Содержание общего белка и альбумина в сыворотке крови являются показателями, характеризующими белок-синтетическую функцию печени. Содержание общего белка в сыворотке крови определяли колориметрическим методом.

Для выявления нарушений липидного обмена определяли колориметрическим методом содержание в сыворотке крови незатерифицированных (свободных) жирных кислот и проводили фенотипирование липидов энзиматическим колориметрическим методом. Данные липидограммы оценивались по содержанию в крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ).

2.9 Методы статистического анализа полученных данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью прикладных статистических программ «Excel» (в составе пакета microsoft office 15.0) и специализированной статистической программы «Statistica-10.rus».

Предварительно проводили сравнение отдельных групп при помощи непараметрического теста Крускала – Уоллиса и далее проводили уточнение значимости различий, полученных данных с помощью теста Манна – Уитни.

Методы статистического анализа использовали, учитывая конкретные задачи, поставленные в исследовании. Математико-статистическая обработка полученных результатов в ходе проведения исследования, включала следующие статистические процедуры:

- с помощью расчета коэффициентов асимметрии и эксцесса оценивали вид распределения, для принятия решения по использованию параметрических (при нормальном распределении) или непараметрических методов;

- далее рассчитывали параметры вариации признаков (характеризующиеся средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением (σ) и ошибкой среднего значения (m), 95%-доверительным интервалом истинного значения);

- оценку значимости различий показателей в анализируемых выборках определяли по t-критерию Стьюдента.

Глава 3. ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РЕГУЛЯЦИИ БАЛАНСА ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ, ИММУНИТЕТА И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У СТРАДАЮЩИХ АКНЕ И ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ В БИОСРЕДАХ

3.1 Оценка загрязнения металлами, включая тяжёлые, атмосферного воздуха и почв территорий проживания обследованных контингентов подростков

Анализ загрязнения атмосферного воздуха и почв металлами, включая потенциально токсичные тяжёлые металлы, проводили в населенных пунктах трех подмосковных районов – Химкинского, Подольского и Одинцовского, где проживали обследованные подростки. Химкинский район был представлен поселением Новокуркино и жилым комплексом Юбилейный. Среди населенных пунктов Одинцовского района при проведении анализа экологической обстановки рассматривали город Власиха, а в Подольском – наукоград Троицк.

Исследование проводилось в рамках молодёжного экологического движения Эколого-просветительский проект «Школа ECO-SKILLS» среди школьников старших классов ряда школ Подмосковья. В течение года в каждом включенном в анализ районе ежемесячно проводили отбор атмосферных аэрозолей и проб почвы в соответствующих населенных пунктах.

Пробоотбор атмосферного воздуха и проб почвы осуществляли на территории жилой застройки оцениваемых населенных пунктов, используя передвижные посты контроля состояния окружающей среды. Все исследования проводились на сертифицированном и метрологически поверенном оборудовании. Для измерения массовых концентраций свинца, кадмия, цинка, мышьяка, меди, марганца и никеля в атмосферных аэрозолях отбор проб воздуха проводили на высоте 1,5 метра переносным аспиратором на фильтры ФПА. Отбор проб почвы осуществляли в соответствии с ГОСТ

17.4.3.01-2017. Полученные материалы переводили в анализируемый раствор и затем проводили исследования образцов методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии с беспламенной атомизацией в соответствии с Приказом Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды от 29 января 2016 г. N 19 «О введении в действие руководящего документа РД 52.44.593-2015», с помощью атомно-абсорбционного спектрометра (ААС) с электротермической атомизацией, автоматической коррекцией фона «КВАНТ-Z.ЭТА-1» по ТУ 44-34-009-00206269-01*, поверенного по методике поверки ГКНЖ.09.000МП [Морщина Т.Н. и др., 2007].

Таблица 8 – Содержание металлов, включая тяжелые, в атмосферных аэрозолях, полученных на включенных в исследование территориях проживания обследованных контингентов подростков, мг/м³, М±σ

Металл	Территория проживания			ПДК раз./сред.годов.
	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район	
Цинк (Zn)	0,29±0,14	0,42±0,27	0,62±0,22*	50,0/0,035
Медь (Cu)	0,25±0,09	1,31±0,15	1,48±0,13*	2,0/0,02
Железо (Fe)	1,6±0,9	1,8±1,1	2,5±1,2*	4,0/-
Марганец (Mn)	0,18±0,34	0,17±0,23	0,22±0,17	10,0/0,05
Кобальт (Co)	0,06±0,02	0,08±0,06	0,09±0,05	0,4/0,1
Хром (Cr)	0,14±0,09	0,15±0,12	0,17±0,03	1,5/0,008
Свинец (Pb)	0,09±0,03*	0,36±0,17*	0,31±0,18*	1,0/0,15
Кадмий (Cd)	0,03±0,02	0,06±0,03	0,07±0,04	0,30/-
Ртуть (Hg)	0,009±0,002	0,038±0,019*	0,029±0,015*	0,3/0,03
Никель (Ni)	0,13±0,05	0,16±0,09	0,11±0,12	1,0/0,05

Примечание: * – статистически достоверные различия зафиксированных показателей относительно тех же показателей, полученных на территории Одинцовского района, $p < 0,01$.

Результаты исследований, направленных на оценку загрязнения атмосферного воздуха территорий, включенных в анализ населенных пунктов свидетельствуют, что в экологическом плане наиболее чистым местом проживания подростков оказался поселок Власиха Одинцовского района (таблица 8). В этом поселке показатели концентрации тяжёлых

металлов в атмосферном воздухе не выходили за пределы ПДК, и в сравнении с данными, представленными в бюллетене загрязнения окружающей среды Московского региона [Фурсов Н.А. и др., 2022] находились ниже значений, которые характерны для крупных промышленных центров.

Из представленных данных видно, что средние значения оцениваемых показателей не превышали разовых предельно допустимых концентраций соответствующих металлов, и в то же время полученные значения аналитов были выше среднегодовых показателей анализируемых химических элементов. Так как среднегодовая концентрация анализируемого вещества является интегрированным показателем за заданный период времени, то для более наглядной оценки ориентировались на разовые концентрации определяемых металлов, а учитывая цель исследования, которая заключалась в сравнительной характеристике загрязнений тяжёлыми металлами атмосферного воздуха рассматриваемых районов, проводили сопоставление результатов с данными наиболее благополучного в экологическом отношении места проживания обследованных контингентов подростков [Бурцева Л.В., 2015].

Обращают на себя внимание более высокие показатели наиболее опасных тяжелых металлов ртути и свинца в Подольском и Химкинском районах. Так, показатели содержания свинца в атмосферном воздухе превышали аналогичные показатели в Одинцовском районе более чем в три раза, а ртути – в три-четыре раза. Также в этих районах наблюдались более высокие показатели содержания меди и цинка, а в Химкинском районе – дополнительно и железа. При этом, в Химкинском районе эти показатели были существенно выше, чем на других территориях проживания, что вероятно объясняется близостью полигона твердых бытовых отходов (ТБО) и крупной автомагистрали в местах забора проб атмосферного воздуха.

Таким образом, сравнительная характеристика показателей загрязнения атмосферного воздуха металлами свидетельствует о значимом увеличении

концентрации наиболее опасных тяжёлых металлов свинца и ртути в населенных пунктах Подольского и Химкинского районов, где проживали обследованные подростки.

В связи с тем, что в промышленных городах тяжёлые металлы в больших количествах попадают с осадками в почву, для более точной оценки распространения данных экотоксикантов во внешней среде дополнительно проводили сравнительную характеристику их концентрации в почвах соответствующих населенных пунктов, где проживали обследованные контингенты подростков (таблица 9) [Методические указания, 2007]. Сравнение полученных концентраций анализируемых металлов в почве проводили с ПДК валового содержания массовой доли металлов в пробах почв, а также по отношению к концентрации тех же химических элементов в почвах наиболее благополучного района проживания обследованных контингентов подростков [Тулупов П.Е. и др., 2019; Лукьянова Н.Н. и др., 2021].

Таблица 9 – Концентрация металлов, включая тяжёлые, в почве территорий проживания обследованных контингентов подростков, мг/кг, $M \pm \sigma$

Металл	Территория проживания			ПДК валовое содерж./ подвижн. форма
	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район	
Zn	62,5±19,6	81,4±22,3*	73,7±12,8	55,0 /23,0
Cu	19,7±7,9	21,5±11,3	25,6±14,5	55,0/3,0
Mn	986,8±114,2	1123,5±126,4	1642,3±168,9*	1500/700
Co	19,4±2,1	27,6±2,4	31,5±3,2*	25,0/5,0
Cr	-	0,01±0,01	0,02±0,01*	0,05/ 6,0
Pb	51,4±5,3	156,7±12,6*	162,4±15,2*	32,0/6,0
Cd	0,4±0,3	1,6±0,4*	1,1±0,9*	0,5/-
Hg	1,2±0,4	5,1±1,8*	4,7±1,4*	2,1/-
Ni	5,4±0,6	12,3±1,4*	11,7±1,2*	40,0 /4,0

Примечание: * – статистически достоверные различия зафиксированных показателей относительно тех же показателей на территории Одинцовского района, $p < 0,01$.

Полученные результаты свидетельствуют о значимо более высоком содержании таких тяжёлых металлов, как свинец, ртуть, кадмий, никель и хром в почве населенных пунктов Подольского и Химкинского районов, при этом концентрации тяжёлых металлов свинца и кадмия были в четыре раза, а ртути в три раза выше, чем в Одинцовском районе. В тоже время на территории включенного в анализ Химкинского района было выявлено существенно более высокое содержание в почве хрома, кобальта и марганца в сравнении с территорией Одинцовского района.

Таким образом, содержание таких тяжёлых металлов, как ртуть, свинец и кадмий в почвах, включенных в анализ территорий Подольского и Химкинского районов было в несколько раз выше тех же показателей, зафиксированных в Одинцовском районе, но при этом определенные концентрации этих тяжёлых металлов в почве существенно не отличались от концентраций данных экотоксикантов, которые типичны для территорий крупных промышленных городов [Лукьянова Н.Н. и др., 2021]. Данное наблюдение не отменяет факта наличия риска хронической интоксикации тяжелыми металлами у обследованных контингентов подростков, а скорее подчеркивает в принципе неблагоприятную по загрязненности тяжёлыми металлами экологическую обстановку в крупных промышленных городах и потенциальную опасность соответствующих химических факторов для населения, проживающего на этих территориях.

3.2 Изучение микроэлементного статуса организма страдающих акне и практически здоровых подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Московской области

Для оценки влияния экологических дерматотоксикантов на формирование и клиническое течение акне у лиц подросткового возраста был проведен в процессе их клинического обследования сравнительный анализ элементного состава волос 595 подростков с акне и условно здоровых подростков разного возраста, проживающих в различных районах

Подмосковья (таблица 10). Анализ проводили с участием подростков, жителей трех подмосковных районов: Химкинского, Подольского и Одинцовского. Обследуемые подростки из Химкинского района в основном были жителями

Таблица 10 – Распределение обследованных контингентов подростков по территории Подмосковья, n = отношение – число подростков с акне/число практически здоровых подростков (контрольная группа)

Территория проживания	Подростки с акне				Подростки контрольной группы			
	Мужской пол		Женский пол		Мужской пол		Женский пол	
	Возраст, лет							
	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17
Одинцовский р-н, $n=104/91$	24	28	21	31	21	22	24	24
Подольский, р-н, $n=97/101$	26	21	24	26	25	26	28	22
Химки, $n=100/102$	21	26	26	27	23	25	22	32

Новокуркино и жилого комплекса Юбилейный. Необходимо отметить, что основные загрязнения атмосферы этого района Подмосковья происходят за счет цементной пыли активно ведущегося на этой территории строительства. Существенный вклад в характер загрязнения вносят также оксид углерода, пары различных органических веществ, используемых в качестве растворителей, токсичные продукты полного и неполного сгорания топлива автомобилей, которые массово передвигаются по расположенной рядом кольцевой автостраде. Источником токсичных продуктов горения и стойких органических загрязнителей является и полигон твердых бытовых отходов «Долгопрудненский».

Считается, что территории проживания с наибольшей загрязненностью атмосферного воздуха располагаются вдоль Ленинградского шоссе. Тем не менее, за счет Химкинского лесопарка, канала имени Москвы, Химкинского

водохранилища, Бутаковского залива, реки Сходня, а также других водных объектов и лесопарковых зон, экологическая обстановка на этих территориях более благоприятная, чем в спальнях районах столицы.

В Подольском районе обследуемые, в основном, были представлены жителями наукограда Троицк. Источники загрязняющих атмосферный воздух экотоксикантов в этом районе – выбросы вредных веществ от предприятий и автотранспорта, а также испарения с полигонов птицефабрик. В этом районе дополнительным источником загрязнения выступают также водоёмы: река Десна и другие водные объекты. Большинство обследованных подростков Одинцовского района проживало в посёлке Власиха, который считается наиболее благополучным в экологическом плане.

Содержание жизненно необходимых химических элементов в пробах волос обследованных подростков представлено в таблице 11.

Таблица 11 – Содержание жизненно необходимых (эссенциальных) химических элементов в пробах волос обследованных подростков мужского пола, проживающих в Подмосковье, мкг/г, $M \pm \sigma$

Химический элемент	Подростки с акне	Подростки контрольной группы
Кальций (Ca)	408,6±82,5	371,6±36,2
Калий (K)	339,6±76,3	386,0±73,5
Магний (Mg)	30,9±14,7	30,2±14,8
Фосфор (P)	147,5±42,3	137,3±44,6
Селен (Se)	0,5±0,3*	1,1±0,5
Стронций (Sr)	3,2±1,4	2,7±1,8
Цинк (Zn)	135,8±36,2*	153,0±31,7
Медь (Cu)	10,6±5,2	11,8±4,9
Железо (Fe)	22,1±7,3	21,2±4,3
Марганец (Mn)	0,7±0,3	0,5±0,1
Кобальт (Co)	0,13±0,09	0,17±0,14
Хром (Cr)	1,1±0,5	1,0±0,6

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Из представленных данных по содержанию эссенциальных микроэлементов в пробах волос обследованных подростков мужского пола, проживающих в Подмоскowie, следует, что у страдающих акне подростков достоверно снижено содержание в пробах волос селена и цинка.

Аналогичная тенденция наблюдается и при сравнении содержания эссенциальных микроэлементов в пробах волос подростков мужского пола, страдающих акне, и подростков контрольной группы, которые проживают в различных районах Подмоскowie (таблица 12).

У страдающих акне подростков в сравнении с подростками контрольной группы снижено содержание селена (среди подростков, проживающих на территориях всех включенных в исследование районов Подмоскowie), цинка (среди подростков, проживающих на территориях Одинцовского и Подольского районов Подмоскowie).

Проведенный анализ также показал, что для включенных в исследование территорий (особенно применительно к Одинцовскому району Подмоскowie) характерна более благополучная экологическая обстановка, чем в спальньих и промышленных районах Москвы.

В целом результаты микроэлементного анализа состава волос подростков свидетельствуют, что средние величины содержания жизненно необходимых химических элементов в пробах волос обследованных подростков мужского пола, для большинства микроэлементов (за исключением селена и цинка) не выходят за пределы референтньих значений, и установленные показатели содержания большинства микроэлементов в пробах волос мало зависят от территории проживания и факта наличия акне.

Как уже отмечено выше для страдающих акне подростков мужского пола характерны относительно низкие показатели содержания селена и цинка в сравнении с аналогичными показателями у подростков контрольной группы. Однако, при этом среднее содержание цинка в пробах волос было ниже референтньих значений этого металла и у подростков контрольной группы.

Таблица 12 – Содержание жизненно необходимых химических элементов в пробах волос обследованных подростков мужского пола, проживающих на различных территориях, мкг/г, М±σ

Химический элемент	Подростки с акне			Территория проживания			Подростки контрольной группы					
	Одинцовский район			Химкинский район			Одинцовский район			Химкинский район		
	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район	Химкинский район	Подольский район	Одинцовский район	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район			
Ca	364,5±41,3	445,7±47,8	415,6±43,6	415,6±43,6	372,3±32,1	372,3±32,1	385,2±35,6	357,4±34,2				
K	352,4±32,4	294,9±39,3	371,4±36,1	371,4±36,1	364,1±47,4	364,1±47,4	412,2±39,5	381,7±37,2				
Mg	21,2±8,4	41,3±9,7	30,2±6,6	30,2±6,6	23,4±7,2	23,4±7,2	35,8±8,9	31,3±9,1				
P	125,7±21,4	162,3±29,8 [#]	154,6±12,3	154,6±12,3	117,3±24,2	117,3±24,2	153,2±19,6 [#]	141,3±12,1				
Se	0,7±0,2*	0,4±0,1* [#]	0,5±0,1*	0,5±0,1*	1,3±0,2	1,3±0,2	0,8±0,3 [#]	1,1±0,3				
Sr	2,5±0,7	3,9±1,5	3,2±1,3	3,2±1,3	2,2±1,4	2,2±1,4	2,8±1,4	3,1±1,6				
Zn	156,4±15,3*	122,4±12,4* [#]	128,6±10,2 [#]	128,6±10,2 [#]	172,5±16,4	172,5±16,4	147,2±13,4 [#]	139,3±19,7 [#]				
Cu	11,2±4,3	9,5±5,2	11,2±3,7	11,2±3,7	11,6±4,2	11,6±4,2	12,3±5,1	11,6±5,8				
Fe	19,1±2,5	23,1±4,1 [#]	24,1±3,6 [#]	24,1±3,6 [#]	18,1±3,1	18,1±3,1	22,3±2,9 [#]	23,3±2,4 [#]				
Mn	0,6±0,2	0,7±0,1	0,8±0,2	0,8±0,2	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1				
Co	0,09±0,07*	0,17±0,04* [#]	0,14±0,08	0,14±0,08	0,22±0,11	0,22±0,11	0,12±0,09	0,16±0,07				
Cr	0,9±0,2	0,7±0,1	1,6±0,3 [#]	1,6±0,3 [#]	1,2±0,2	1,2±0,2	0,5±0,1	1,4±0,4				

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы, проживающих в том же районе, статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков аналогичной группы, проживающих в Одинцовском районе, статистически достоверны, $p < 0,01$.

При определении микроэлементного статуса подростков женского пола, страдающих и не страдающих акне, были получены сходные данные, и результаты микроэлементного анализа проб волос различались лишь в деталях (таблица 13).

Таблица 13 – Содержание жизненно необходимых химических элементов в пробах волос обследованных подростков женского пола, мкг/г, $M \pm \sigma$

Химический элемент	Подростки с акне	Подростки контрольной группы
Ca	455,4±92,6	418,3±82,4
K	270,3±49,7	288,9±63,8
Mg	41,4±9,7	39,9±7,2
P	148,6±41,3	146,9±38,7
Se	0,5±0,4*	1,2±0,3
Sr	3,3±0,5*	2,6±0,4
Zn	113,6±28,5*	171,0±29,6
Cu	9,6±2,1	10,4±2,2
Fe	25,8±7,2	22,4±3,9
Mn	0,6±0,4	0,5±0,5
Co	0,17±0,12	0,14±0,08
Cr	0,8±0,4	1,0±0,5

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Результаты анализа микроэлементного статуса подростков женского пола также свидетельствуют о не выходящем за пределы референтных значений средних величин содержания большинства жизненно необходимых химических элементов в пробах волос. Не наблюдалось и достоверных отличий величин зафиксированных показателей в зависимости от района проживания и наличия или отсутствия у подростков клинически значимого акне (таблица 14).

Однако, содержание таких жизненно необходимых химических элементов, как селен, цинк и стронций в пробах волос страдающих акне подростков женского пола достоверно отличалось от аналогичных показателей подростков контрольной группы, а именно содержание в пробах

волос селена и цинка было достоверно снижено, а стронция достоверно повышено в сравнении с аналогичными показателями у подростков контрольной группы (таблица 13).

У страдающих акне подростков женского пола, особенно проживающих в Химкинском и Подольском районах, отмеченные сниженные значения содержания цинка и селена в пробах волос были меньше референтных значений для этих эссенциальных микроэлементов. Полученные значения содержания цинка и селена были статистически значимо снижены не только по сравнению с показателями этих микроэлементов у практически здоровых подростков контрольной группы, проживающих в аналогичных районах, но и в сравнении с страдающими акне подростками, проживающими в Одинцовском районе (таблица 14).

Данные, представленные в таблице 15, иллюстрируют усредненные показатели существенно сниженного содержания эссенциальных микроэлементов цинка и селена в пробах волос подростков обоих полов страдающих акне в сравнении с подростками контрольной группы.

Из представленных в таблице 15 данных следует, что средние показатели концентраций микроэлементов цинка и селена ниже референтных значений были характерны для страдающих акне подростков как мужского, так и женского пола. У подростков из контрольной группы было зафиксировано лишь незначительное уменьшение среднего уровня цинка в пробах волос подростков мужского пола.

Таблица 14 – Содержание жизненно необходимых химических элементов в пробах волос обследованных подростков женского пола, проживающих на различных территориях, мкг/г, М±σ

Химический элемент	Подростки с акне					
	Территория проживания			Подростки контрольной группы		
	Одинцовский район	Химкинский район	Подольский район	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район
Ca	393,2±47,6	456,7±51,1	516,3±41,6	425,2±29,7	437,4±42,4	392,4±47,1
K	283,5±21,6	286,1±42,5	241,3±32,4	252,4±39,7	319,7±42,6	294,5±43,7
Mg	35,3±5,2	41,6±7,4	47,2±3,8	37,2±4,2	43,1±3,6	39,5±6,2
P	132,4±16,8	162,3±18,7	151,2±23,1	128,5±12,9	159,4±15,3	152,7±14,3
Se	0,9±0,2*	0,4±0,1*#	0,3±0,1*#	1,4±0,1	1,1±0,2	1,0±0,2
Sr	3,4±0,9	2,9±1,4	3,7±1,2	2,4±1,2	2,6±1,3	2,8±1,7
Zn	134,0±6,1*	112,8±17,2*#	94,1±12,6*#	197,5±18,1	164,3±15,2#	151,3±14,6#
Cu	10,7±1,2	9,5±0,7	8,7±0,8	10,2±1,6	11,3±0,9	9,8±0,6
Fe	20,8±2,1	26,4±2,9	30,24±2,05	21,5±2,5	23,2±3,4	22,4±3,1
Mn	0,7±0,1	0,7±0,3	0,4±0,2	0,6±0,2	0,5±0,3	0,4±0,1
Co	0,14±0,09	0,16±0,08	0,21±0,12	0,09±0,12	0,11±0,14	0,22±0,08
Cr	0,8±0,08	1,1±0,4	0,6±0,1	1,3±0,1	0,7±0,2	0,9±0,3

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы, проживающих в том же районе, статистически достоверны, $p < 0,01$; # – различия относительно подростков аналогичной группы, проживающих в Одинцовском районе, статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таблица 15 – Содержание жизненно необходимых химических элементов селена и цинка в пробах волос обследованных подростков, мкг/г, $M \pm \sigma$

Химический элемент	Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Низкое содержание эссенциальных микроэлементов	Нормальное содержание эссенциальных микроэлементов	Низкое содержание эссенциальных микроэлементов	Нормальное содержание эссенциальных микроэлементов
Мужской пол				
Se	0,35±0,14	0,65±0,13	+--	1,1±0,5
Zn	123,4±24,1	168,5±19,2	135,4±14,6	165,3±16,4
Женский пол				
Se	0,3±0,2	0,7±0,2	-	1,2±0,5
Zn	113,6±28,5	-	-	171,0±29,6

Анализ содержания микроэлементов, относимых к металлам, в пробах волос страдающих и не страдающих акне подростков обоих полов (таблица 16, 17, 18) свидетельствует, что содержание большинства анализируемых микроэлементов в способных к их накоплению тканях (например, в волосах) у обследованных подростков находилось в границах референтных значений. Тем не менее, средние величины концентраций таких тяжёлых металлов, как свинец, ртуть и кадмий в пробах волос страдающих акне подростков (как среди всех обследованных подростков (таблица 18), так и проживающих в менее экологически благополучных Химкинском и Подольском районах), превышали принятые референтные значения концентраций этих металлов.

Таблица 16 – Содержание металлов в пробах волос обследованных подростков мужского пола, мкг/г, $M \pm \sigma$

Металл	Подростки с акне	Подростки контрольной группы
Алюминий (Al)	9,83±8,23	8,67±4,21
Свинец (Pb)	3,73±2,78*	3,13±1,79
Кадмий (Cd)	0,29±0,16*	0,19±0,12
Мышьяк (As)	0,15±0,14	0,18±0,13
Ртуть (Hg)	3,40±1,92*	2,57±1,85
Никель (Ni)	1,83±1,34	1,67±1,23

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таблица 17 – Содержание металлов в пробах волос обследованных подростков женского пола, мкг/г, $M \pm \sigma$

Металл	Подростки с акне	Подростки контрольной группы
Al	8,57±5,21	7,87±4,35
Pb	3,30±2,12*	2,13±1,34
Cd	0,30±0,17*	0,22±0,14
As	0,20±1,5	0,15±0,11
Hg	2,94±0,96*	2,19±0,13
Ni	1,50±1,57	1,07±1,18

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таблица 18 – Содержание тяжёлых металлов: свинца, кадмия, ртути в пробах волос обследованных подростков, мкг/г, $M \pm \sigma$

Металл	Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Повышенное содержание тяжелых металлов	Нормальное содержание тяжелых металлов	Повышенное содержание тяжелых металлов	Нормальное содержание тяжелых металлов
Мужской пол				
Pb	4,32±1,15*	2,21±1,05	3,96±0,96	2,17±0,83
Hg	3,37±1,25	1,7±0,3	3,32±1,31	1,34±0,62
Cd	0,38±0,09*	0,21±0,08	0,21±0,09	0,11±0,03
Женский пол				
Pb	4,21±1,21*	2,09±0,91*	3,23±0,24	1,89±1,11
Hg	3,44±45*	2,33±0,71	-	2,19±0,13
Cd	0,36±0,11*	0,19±0,06	0,31±0,05	0,16±0,09

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Также концентрации этих элементов в пробах волос страдающих акне подростков были достоверно выше аналогичных подгрупп подростков (по территории проживания) как мужского, так и женского пола, входящих в контрольные подгруппы (не страдающие акне подростки), а также подростков с акне, проживающих в Одинцовском районе (таблица 19).

Данные по оценке распространенности среди подростков числа случаев и частоты встречаемости отмеченных выше тенденций изменения элементного статуса в обследованных группах подростков, в частности среди подростков, страдающих и не страдающих акне, представлены в таблице 20, а представленные в таблице 21 данные иллюстрируют те же статистические выкладки применительно к обследованным подросткам, проживающим в разных по экологическому благополучию районах Подмосковья.

Таблица 19 – Содержание металлов в пробах волос обследованных подростков, проживающих на различных территориях, мкг/г, М±σ

Металл	Подростки с акне			Подростки контрольной группы		
	Территория проживания					
	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район
	Мужской пол					
Алюминий (Al)	5,9±4,3	12,4±3,8	11,2±2,9	5,7±1,6	10,5±2,3	9,8±2,2
Свинец (Pb)	2,1±0,4	3,8±1,2 [#]	5,3±1,5* [#]	1,8±0,6	3,4±1,3 [#]	4,2±1,5 [#]
Кадмий (Cd)	0,19±0,05*	0,32±0,09* [#]	0,37±0,12* [#]	0,12±0,06	0,16±0,07	0,29±0,11 [#]
Мышьяк (As)	0,11±0,07	0,22±0,21	0,11±0,18	0,07±0,02	0,22±0,08	0,26±0,17
Ртуть (Hg)	2,1±0,3*	4,2±0,5* [#]	3,9±0,4* [#]	1,2±0,8	3,4±1,2 [#]	3,1±0,7 [#]
Никель (Ni)	1,3±0,2	1,9±0,3	2,3±0,6	0,7±0,1	2,1±0,5	2,2±0,7
	Женский пол					
Алюминий (Al)	4,1±1,3	11,2±3,1	10,4±2,3	5,1±1,2	9,4±1,6	9,1±2,3
Свинец (Pb)	1,8±0,5*	3,4±1,1* [#]	4,7±1,4* [#]	1,1±0,4	1,9±0,8 [#]	3,1±1,3 [#]
Кадмий (Cd)	0,14±0,07	0,36±0,03* [#]	0,39±0,08 [#]	0,11±0,03	0,25±0,06 [#]	0,31±0,09 [#]
Мышьяк (As)	0,09±0,03	0,28±0,17	0,23±0,12	0,08±0,03	0,21±0,16	0,16±0,15
Ртуть (Hg)	2,4±0,5*	3,2±1,2*	3,1±0,7*	1,4±0,4	2,7±0,6	2,5±0,8
Никель (Ni)	0,9±0,3	1,2±0,5	2,4±0,8 [#]	0,5±0,2	1,8±0,4 [#]	0,9±0,1

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы, проживающих в том же районе, статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков аналогичной группы, проживающих в Одинцовском районе, статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таблица 20 – Распределение обследованных подростков, страдающих и не страдающих акне и имеющих при этом выходящие за референтные значения уровни содержания жизненно необходимых химических элементов и тяжёлых металлов в пробах волос, n/%

Химический элемент	Подростки с акне (n=301)	Подростки контрольной группы (n=294)
Число/доля подростков со сниженным уровнем содержания жизненно необходимых химических элементов		
Se	66/22	18/6
Zn	49/16	19/6
Число/доля подростков с повышенным уровнем содержания тяжёлых металлов		
Pb	94/31	21/7
Hg	91/39	18/7
Cd	87/28	15/5
Суммарно (Pb+Hg+Cd)	129/42	55/19

Представленные в таблице 20 данные свидетельствуют, что частота встречаемости сниженного уровня селена в пробах волос обследованных подростков была на 16 %, а цинка на 10 % выше среди подростков с акне, чем среди подростков контрольной подгруппы. Частота встречаемости повышенного уровня в пробах волос обследованных подростков таких тяжелых металлов, как ртуть была на 32 %, свинца – на 24 %, кадмия – на 23 % выше среди подростков с акне, чем среди подростков контрольной подгруппы.

Таблица 21 – Распределение обследованных подростков, страдающих и не страдающих акне и имеющих при этом выходящие за референтные значения уровни содержания жизненно необходимых химических элементов и тяжёлых металлов в пробах волос: зависимость от места проживания, п/‰

Химический элемент	Подростки с акне			Подростки контрольной группы		
	Территория проживания			Территория проживания		
	Одинцовский район, n=104	Подольский район, n=97	Химкинский район, n=100	Одинцовский район, n=91	Подольский район, n=101	Химкинский район, n=102
	Число/доля подростков со сниженным уровнем содержания жизненно необходимых химических элементов					
Se	14/13	26/27	26/26	2/2	12/12	14/14
Zn	11/11	22/23	16/16	3/4	7/7	9/9
	Число/доля подростков с повышенным уровнем содержания тяжёлых металлов					
Pb	14/13	22/23	25/25	4/5	14/14	21/21
Hg	15/14	19/20	18/18	5/6	16/16	14/14
Cd	10/10	23/24	24/24	4/4	20/20	22/22

Анализ данных концентрации микроэлементов в волосах, страдающих акне подростков и подростков контрольной группы в зависимости от территории проживания (таблица 21) свидетельствует, что среди подростков контрольной группы более низкие показатели концентрации селена определялись у 2 % подростков из Одинцовского района, у 12 % подростков из Подольского района и 14 % подростков из Химкинского района. В отношении цинка сохранилась аналогичная тенденция: сниженное содержание цинка было зафиксировано у 4 % подростков в Одинцовском районе, у 7 % подростков в Подольском районе и у 9 % подростков в Химкинском районе.

При оценке распределения страдающих акне подростков по оцениваемым показателям в зависимости от места проживания выявлено, что среди подростков, проживающих в Одинцовском районе и страдающих акне, снижение концентрации селена и цинка определялось у 13 % и 11 % обследованных подростков, соответственно. В то же время низкая концентрация селена у страдающих акне подростков определялась у 26 % обследованных подростков из Химкинского и 27 % подростков из Подольского районов, а цинка у 22 % обследованных подростков из Подольского района и 16 % подростков из Химкинского района.

Увеличение концентрации тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия было зафиксировано у 4-6 % подростков контрольной подгруппы, проживающих в Одинцовском районе Московской области. Среди подростков контрольной подгруппы, проживающих в Подольском районе, высокие уровни содержания ртути в пробах волос определяли у 16 % обследованных подростков, кадмия – у 20 % и свинца – у 14 % подростков. Среди подростков контрольной подгруппы, проживающих в Химкинском районе, повышенный уровень ртути в пробах волос был выявлен у 14 % обследованных лиц, свинца – у 21 %, кадмия – у 22 %.

Среди страдающих акне подростков, которые проживают в экологически наиболее благополучном Одинцовском районе Московской

области, увеличение концентрации тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия было зафиксировано у 10-14 % обследованных лиц. Среди страдающих акне подростков, проживающих в Подольском районе, повышенное содержание в пробах волос было выявлено: ртути – у 20 %, свинца – у 23 % и кадмия – у 24 % обследованных лиц. Среди страдающих акне подростков, проживающих в Химкинском районе, повышенное содержание в пробах волос зафиксировали: ртути – у 18 %, кадмия – у 24 % и свинца – у 25 % обследованных лиц.

Таким образом, в процессе выполненного исследования установили, что оба варианта микроэлементного дисбаланса, зависящего от содержания металлов в способных к их накоплению тканях, а именно снижение уровня эссенциальных металлов – селена и цинка, а также увеличение уровня тяжелых металлов – свинца, ртути и кадмия более выражены у страдающих акне подростков в сравнении с подростками, которые не имеют клинических проявлений данного заболевания.

Так как концентрация некоторых тяжёлых металлов в пробах волос из-за свойств этих металлов не всегда объективно отражает уровень интоксикации организма теми металлами, содержание которых в биосредах организма оказывается выше средних значений, которые зафиксированы для проживающих в Подмоскowie, то дополнительно провели анализ содержания этих металлов в моче обследованных подростков.

Одним из металлов, содержание которого при изучении состояния микроэлементного баланса организма рекомендуется определять в моче, является ртуть. В объектах внешней среды ртуть содержится в небольших количествах, и увеличение концентрации этого металла в окружающей среде обычно связано с интенсивными промышленными выбросами и сжиганием топлива, а также твердых бытовых отходов, то есть ртуть, несомненно, является экотоксикантом. Ртуть поступает в организм в основном респираторным путем при вдыхании ее паров. При этом после резорбции в русло крови поступает около 80 % от воздействовавшего на организм

количества ртути, в то время как при пероральном пути поступления данного тяжёлого металла в кишечнике всасывается менее 1 % от попавшего в организм количества ртути [Карамова Л.М. и др., 2010].

Неорганические соли ртути входят в состав некоторых антисептиков и косметических средств, поэтому из исследования исключали подростков, использующих такие мази и кремы. В сельском хозяйстве широко применяются такие соединения ртути, как сулема, нитрат ртути, сульфид ртути и другие. К органическим соединениям ртути относят метилртуть – химическое соединение, вырабатываемое бактериями почвы и воды. Это органическое соединение ртути способно накапливаться в рыбе. Для органических соединений ртути характерна более высокая токсичность, что обусловлено липофильностью этих химических соединений и их способностью ингибировать ряд ферментов. Ртуть очень устойчива к процессам биотрансформации. Повышение содержания ртути в моче более 50 мкг/л является несомненным признаком интоксикации организма ртутью [Ревич Б.А., 2002]. По данным биомониторинга человека (БМЧ 2) у взрослых нормальные значения содержания ртути в моче находятся в интервале от 7 до 25 мкг/л, а у детей в интервале от 0,3 до 0,9 мкг/л.

При анализе результатов определения содержания тяжёлых металлов – свинца, ртути и кадмия в моче обследованных подростков, проживающих в различных районах Подмосковья (таблица 22), обращает на себя внимание выявленное в процессе исследования повышение концентрации всех целевых тяжёлых металлов в моче подростков, проживающих в менее экологически благополучных Подольском и Химкинском районах Подмосковья. Как установили, в этих подгруппах обследованных подростков средние величины показателей концентрации в моче свинца, ртути и кадмия были выше референтных значений, как у страдающих акне, так и у практических здоровых лиц в сравнении с подростками из Одинцовского района. Содержание тяжёлых металлов в моче было выше у подростков, страдающих

Таблица 22 – Содержание (концентрация) тяжёлых металлов в моче обследованных подростков, проживающих на различных территориях, мкг/л, $M \pm \sigma$

Металл	Подростки с акне			Подростки контрольной группы		
	Территория проживания					
	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район	Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район
	Мужской пол					
Pb	0,14±0,09	0,37±0,12*#	0,42±0,15*#	0,12±0,08	0,19±0,14#	0,31±0,11#
Hg	0,27±0,12*	0,61±0,13*#	0,72±0,14*#	0,14±0,09	0,41±0,11#	0,37±0,08#
Cd	2,73±0,32	7,42±1,43*#	7,61±2,35#	2,34±0,41	5,26±1,84#	5,72±2,16#
	Женский пол					
Pb	0,16±0,07	0,39±0,14	0,47±0,11	0,13±0,06	0,22±0,14	0,35±0,13
Hg	0,25±0,11*	0,57±0,12*#	0,68±0,12*#	0,23±0,14	0,36±0,14#	0,39±0,15#
Cd	2,68±0,27	7,31±1,52*#	7,48±2,21#	2,46±0,58	6,31±2,27#	5,69±1,83#

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы, проживающих в том же районе, статистически достоверны; $p < 0,01$; # – различия относительно подростков аналогичной группы, проживающих в Одинцовском районе, статистически достоверны, $p < 0,01$.

акне, относительно здоровых подростков, проживающих в аналогичных районах.

Таким образом, при изучении микроэлементного статуса подростков, проживающих на экологически проблемных по содержанию токсичных металлов территориях, установили, что у обследованных подростков имеет место микроэлементный дисбаланс, в генезе которого наиболее значима роль повышенного в сравнении с референтными показателями содержания в организме тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия и, напротив, пониженного уровня эссенциальных металлов – цинка и селена.

У страдающих акне подростков обоих полов, в особенности проживающих на территориях экологически менее благоприятных районов Подмосковья, в частности на территориях Подольского и Химковского районов, описанные выше компоненты микроэлементного дисбаланса были существенно более выражены, чем у подростков соответствующих контрольных подгрупп. Воздействие на организм тяжёлых металлов, которые являются экотоксикантами и, проявляя дерматотоксичность, способны при хронической интоксикации инициировать микроэлементный дисбаланс организма может быть значимым компонентом этиопатогенеза акне.

3.3 Оценка выраженности кариопатологии у страдающих акне и практически здоровых подростков в зависимости от содержания тяжёлых металлов в объектах окружающей среды

Одним из признаков генотоксичности тяжёлых металлов является их способность при хронической интоксикации инициировать в чувствительных к их воздействию клетках скрытую нестабильность генома – генетическую нестабильность. Признаками скрытой генетической нестабильности является наличие в клетках микроядер, которые образуются из хромосомных фрагментов или целых хромосом, не включившихся в состав ядра в ходе митоза из-за отсутствия центромеры или повреждения волокон веретена деления или самой центромеры. Признаком наличия в клетках генетической

нестабильности обычно считают увеличение более чем на 25 клеток количества клеток с микроядрами на тысячу клеток буккального эпителия [Мельнов С.Б., 2014].

С использованием микроядерного теста, основанного на подсчете числа клеток с такими микроядрами на 1000 просмотренных клеток, была проведена оценка потенциальной генотоксичности металлов как экотоксикантов у подростков, проживающих в различных районах Подмосковья, которые страдали, или же не страдали акне. При постановке микроядерного теста в мазке из полости рта каждого обследованного подростка в процессе подсчёта ядерных клеточных аномалий просматривали не менее 1000 изолированных клеток ткани буккального эпителия. Отношение числа клеток с микроядрами к общему числу содержащих ядро клеток выражали в промилле (‰). Данные, представленные в таблице 23, иллюстрируют результаты оценки с использованием микроядерного теста скрытой нестабильности генома у подростков мужского и женского пола разного возраста, страдающих и не страдающих акне.

Таблица 23 – Показатели микроядерного теста клеток буккального эпителия у страдающих акне подростков и подростков контрольной группы, ‰, $M \pm \sigma$

Критерий	Подростки с акне				Подростки контрольной группы			
	Мужского пола		Женского пола		Мужского пола		Женского пола	
	Возраст, лет							
	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17
Микроядра (‰)	43,07±21,35*	49,33±25,61*	45,83±25,47*	51,33±26,4*	26,03±16,25	28,43±16,72	28,33±17,46	30,67±14,81

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Из представленных в таблице 23 данных следует, что признаки скрытой генетической нестабильности у страдающих акне подростков по

результатам оценки стабильности генома с использованием микроядерного теста существенно более выражены, чем у подростков контрольной группы. Так, у подростков с акне независимо от пола и возраста показатели микроядерного теста были статистически достоверно более высокими (зафиксировано увеличение среднего количества клеток с микроядрами в буккальном эпителии полости рта у этой подгруппы подростков на 61 - 75 %) в сравнении с аналогичными показателями у подростков из подгруппы контроля.

При оценке результатов использования микроядерного теста для выявления скрытой генетической нестабильности, которая могла быть инициирована высоким уровнем тяжёлых металлов, дополнительно сравнивали количество клеток с микроядрами в каждой из клинических групп – у страдающих акне подростков и подростков контрольной группы, поделив каждую из групп на две подгруппы – с повышенным уровнем тяжёлых металлов и без повышенного уровня тяжёлых металлов в пробах волос. Полученные результаты иллюстрируют данные представленные в таблице 24.

Из представленных в таблице 24 данных следует, что имеет место несомненная прямая зависимость выраженности кариопатологии от выявленного более высокого уровня тяжёлых металлов: причем, как в группе страдающих акне подростков, так и в контрольной группе. В группе страдающих акне подростков обоего пола эта зависимость более выражена – количество клеток буккального эпителия с микроядрами у подростков с повышенным уровнем тяжелых металлов в два раза превышала этот показатель у подростков с нормальным уровнем тяжёлых металлов. Роль факта наличия акне у подростков также несомненна так, как различия в выраженности кариопатологии у страдающих акне подростков в сравнении с подростками из контрольной группы статистически достоверны ($p < 0,01$).

Таблица 24 – Показатели микроядерного теста клеток буккального эпителия у страдающих акне подростков и подростков контрольной группы: зависимость от уровня тяжёлых металлов, ‰, $M \pm \sigma$

Группы обследованных подростков	Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Высокий уровень тяжелых металлов	Нормальный уровень тяжелых металлов	Высокий уровень тяжелых металлов	Нормальный уровень тяжелых металлов
Подростки мужского пола	52,3±12,4*	24,5±6,2*	36,1±6,8	19,2±11,3
Подростки женского пола	53,1±14,2*	25,6±5,7*	35,3±5,4	21,3±9,8

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы статистически достоверны, $p < 0,01$.

Для подтверждения установленных закономерностей взаимосвязи проявлений скрытой генетической нестабильности у подростков с содержанием в их организме тяжелых металлов дополнительно провели анализ результатов применения микроядерного теста для выявления кариопатологии у подростков обоего пола и разного возраста, которые проживали в районах Подмосковья с различным уровнем экологического благополучия по уровню тяжелых металлов в воздухе и почве территорий проживания (Подольский и Химкинский районы по уровню тяжёлых металлов в среде обитания менее благополучны в сравнении с Одинцовским районом).

Анализ числа клеток со скрытой хромосомной нестабильностью (по показателю числа клеток с микроядрами на 1000 клеток буккального эпителия) (таблица 25) показал, что для всех подростков, проживающих в Подольском и Химкинском районах, независимо от их пола и возраста, характерны признаки скрытой генетической нестабильности клеток, в частности было установлено статистически достоверное увеличение числа клеток с микроядрами в буккальном эпителии подростков, проживающих в

Таблица 25 – Показатели микроядерного теста клеток букального эпителия у страдающих акне подростков и подростков контрольной группы, проживающих в разных районах Подмосковья, %, М±σ

Группы обследованных подростков			Одинцовский район	Подольский район	Химкинский район
Подростки с акне	Мужской пол	13–14 лет	28,7±8,7*	48,4±9,3*#	52,1±11,5*#
		15–17 лет	32,5±6,2*	51,7±8,4*#	63,8±12,3*#
	Женский пол	13–14 лет	27,4±9,6*	52,3±8,4*#	57,8±14,2*#
		15–17 лет	28,3±7,1*	56,5±12,5*#	69,2±16,1*#
Подростки контрольной группы	Мужской пол	13–14 лет	15,4±8,5	33,5±7,6#	29,2±11,5#
		15–17 лет	19,7±6,9	34,2±8,4#	31,4±7,8#
	Женский пол	13–14 лет	18,6±7,2	33,8±9,8#	32,6±11,3#
		15–17 лет	21,2±9,2	36,1±11,6#	34,7±7,9#

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы, проживающих в том же районе, статистически достоверны, $p < 0,01$; # – различия относительно подростков аналогичной группы, проживающих в Одинцовском районе, статистически достоверны, $p < 0,01$.

перечисленных выше районах Подмосковья, в сравнении со страдающими акне подростками, проживающими в Одинцовском районе, или же с практически здоровыми подростками, проживающими в тех же районах.

Таблица 26 – Число обследованных подростков с признаками генетической нестабильности и без данных признаков, n

Группа обследованных подростков	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Имеющие кариопатологию				Не имеющие кариопатологии			
	Возраст, лет							
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
Подростки мужского пола	32	28	10	12	39	47	59	61
Подростки женского пола	31	38	16	17	40	46	57	61

Из представленных в таблице 26 данных следует, что среди обследованных подростков обоего пола число страдающих акне подростков с признаками генетической нестабильности было в 2-3 раза выше числа практически здоровых подростков с аналогичными признаками нестабильности генома и, напротив, среди подростков без признаков генетической нестабильности большинство подростков (около 60 %) относились к контрольной группе (т.е. были практически здоровы и не страдали акне).

Для подтверждения установленных закономерностей взаимосвязи проявлений скрытой генетической нестабильности у подростков обоего пола и разного возраста с содержанием в их организме тяжёлых металлов дополнительно провели анализ числа/доли подростков с признаками генетической нестабильности в зависимости от территории их проживания (таблица 27).

Анализ числа и доли подростков обоего пола и разного возраста, страдающих акне и имеющих признаки скрытой генетической нестабильности, показал, что признаки генетической нестабильности определялись существенно чаще среди этого контингента подростков,

Таблица 27 – Число/доля обследованных подростков с признаками генетической нестабильности: зависимость от территории проживания, n/%

Территория проживания	Подростки с акне				Подростки контрольной группы			
	Мужского пола		Женского пола		Мужского пола		Женского пола	
	Возраст, лет							
	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17
Одинцовский район	7/29,1	6/21,3	5/24,8	10/32,2	2/9,5	2/9,7	3/12,4	4/16,2
Подольский район	14/53,8	10/47,6	12/50,0	14/53,8	4/16,2	5/19,4	7/25,9	6/27,1
Химкинский район	11/52,3	12/46,1	14/53,8	14/52,2	4/17,3	5/20,0	6/28,3	7/28,1

проживающих в менее экологически благополучных по тяжёлым металлам Подольском и Химкинском районах (до 53,8 % обследованных подростков как мужского, так и женского пола в Подольском районе; до 52,3 % обследованных подростков мужского пола и до 53,8 % подростков женского пола в Химкинском районе, соответственно).

Среди страдающих акне подростков, проживающих в более благополучном по тяжёлым металлам Одинцовском районе, доля подростков с признаками скрытой генетической нестабильности была существенно ниже (в полтора раза) и не превышала 29,1 % среди подростков мужского пола и 32,2 % среди подростков женского пола.

Анализ числа и доли подростков обоего пола и разного возраста, которые не страдали акне, но имели признаки скрытой генетической нестабильности, показал, что существенно чаще признаки генетической нестабильности определялись среди этого контингента подростков, проживающих в менее экологически благополучных по тяжёлым металлам Подольском и Химкинском районах (до 19,4 % обследованных подростков мужского пола и до 27,1 % подростков женского пола в Подольском районе; до 20,0 % обследованных подростков мужского пола и до 28,3 % подростков женского пола в Химкинском районе, соответственно).

Среди подростков из контрольной группы, проживающих в более благополучном по тяжёлым металлам Одинцовском районе, доля подростков с признаками скрытой генетической нестабильности была существенно ниже (практически в два раза) и не превышала 9,7 % среди подростков мужского пола и 16,2 % среди подростков женского пола (таблица 27).

Очевидно, что среди страдающих акне подростков, проживающих в разных районах Подмосковья, включая неблагополучные по тяжёлым металлам, признаки скрытой генетической нестабильности встречаются значительно чаще, чем у там же проживающих практически здоровых подростков. Данное наблюдение может свидетельствовать о наличии взаимосвязи между заболеванием акне и инициированной избытком тяжёлых металлов скрытой нестабильностью генома, что, в свою очередь, может быть также подтверждением и вероятности в период полового созревания подростков наличия взаимосвязи между генотоксичностью и дерматоксичностью тяжёлых металлов.

Используя критерии дерматологического индекса акне (ДИА), в процессе выполнения исследования дополнительно проанализировали характер распределения страдающих акне подростков обоего пола и разного возраста по тяжести клинического течения заболевания в зависимости от наличия или же отсутствия признаков генотоксичности тяжёлых металлов (таблица 28).

Таблица 28 – Распределение подростков по тяжести клинического течения акне, оцениваемой по критериям ДИА: зависимость от наличия или же отсутствия признаков генотоксичности, %

Группа обследованных подростков	Легкая степень проявлений акне		Средняя степень проявлений акне		Тяжелая степень проявлений акне							
	Генотоксичности Есть признаки		Генотоксичности Нет признаков		Генотоксичности Есть признаки		Генотоксичности Нет признаков					
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17				
Возраст, лет												
Подростки мужского пола	21	18	35	25	55	65	53	67	24	17	12	8
	14	24	22	38	65	59	68	51	21	17	10	11
Подростки женского пола												

Оказалось, что среди подростков с не выраженными клиническими проявлениями акне, оцениваемыми с использованием ДИА (легкая и средняя степень проявлений акне), зависимость клинических проявлений акне от наличия у обследованных подростков признаков генотоксичности тяжёлых металлов практически отсутствует. Однако с возрастанием тяжести клинического течения акне (тяжелая степень проявлений акне) зависимость клинических проявлений акне от наличия у обследованных подростков генотоксичности тяжёлых металлов очевидна и прослеживается практически во всех подгруппах подростков (как по полу, так и по возрасту). Среди обследованных подростков обоего пола доля подростков с тяжелой формой акне и признаками генотоксичности практически в два раза выше доли подростков с тяжелым течением акне без признаков генотоксичности.

Таким образом, можно констатировать, что из общего числа обследованных подростков обоего пола и различного возраста, проживающих на разных по обусловленному тяжёлыми металлами экологическому благополучию территориях, признаки скрытой нестабильности генома были выявлены в клетках буккального эпителия 128 страдающих акне подростков и лишь у 55 подростков контрольной группы, что, соответственно, составляет 22 % и 9 % от общей численности обследованной популяции подростков Подмосковья.

Необходимо отметить также, что признаки генетической нестабильности клеток значительно чаще (приблизительно в 2 раза) были выявлены у подростков, проживающих в экологически менее благополучных Химкинском и Подольском районах, в сравнении с проживающими в поселке Власиха Одинцовского района.

Данные наблюдения согласуются с предположением о возможном отличии процесса развития акне у различных контингентов подростков, в частности могут свидетельствовать о роли в развитии акне у подростков феноменов гено- и дерматотоксичности экотоксикантов, относимых к тяжелым металлам – свинца, ртути и кадмия.

3.4 Исследование баланса гормонов, участвующих в регуляции процесса полового созревания страдающих акне и практически здоровых подростков. Особенности гормональной регуляции с участием гонадотропных гормонов у страдающих акне подростков в пубертатный период. Оценка влияния тяжёлых металлов на процесс полового созревания страдающих акне подростков

При выполнении данного раздела диссертационного исследования был проведен сравнительный анализ уровня (концентрации) пептидных и стероидных гонадотропных (половых) гормонов в крови страдающих акне и практически здоровых подростков, которые имели и не имели повышенного содержания тяжёлых металлов в способных к их накоплению тканях. Уровень половых гормонов в сыворотке периферической крови обследованных подростков разных клинических подгрупп определяли методом ИФА. Содержание тяжёлых металлов в пробах волос подростков определяли спектрометрическими (ИСП-МС/ААС-ЭТА) методами.

Из анализа полученных данных, которые представлены в таблицах 29 и 30, следует, что сколь-нибудь значимых изменений уровня гонадотропных гормонов в периферической крови подростков обоего пола из контрольных подгрупп, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, не выявили.

При анализе средних значений зафиксированных уровней (концентраций) половых гормонов у страдающих акне подростков мужского пола, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос (таблица 29), статистически значимых изменений уровня гормонов в сравнении с их уровнем у подростков соответствующей контрольной подгруппы, также имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, не выявили, хотя незначительные изменения в уровне (концентрации) ряда гормонов среди подростков названных клинических подгрупп наблюдались.

Таблица 29 – Уровень (концентрация) белковых и стероидных гонадотропных гормонов в крови обследованных подростков мужского пола: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Показатель	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Возраст, лет							
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
ЛГ, мЕД/мл	20,2±6,5	23,7±3,9	20,9±6,2	30,7±5,3	25,4±5,4*	27,2±6,2*	21,8±7,2	31,5±4,7
ФСГ, мЕД/мл	19,1±2,7	17,1±1,4	18,3 ±3,1	12,9±2,5	22,3±1,4	13,4±1,3	19,2 ±2,4	13,6±1,9
Пролактин, мЕД/мл	197,5±11,5	238,7±15,8	223,7±14,6	245,2±16,3	171,2±14,5*	230,2±16,7	226,3±12,2	243,4±18,4
Эстрадиол, нмоль/л	91,3±19,6	138,7±22,4	96,5±23,4	146,1±19,3	83,5±19,5	121,8±24,4	94,2 ±21,3	142,3±23,2
Прогестерон, нмоль/л	2,5±0,6	3,2±1,4	2,5±0,7	3,6±1,5	2,1±0,7	3,3±1,0	2,4±0,8	3,5±1,1
Тестостерон, нмоль/л	8,3±0,5	9,7±1,2	7,2±0,9	9,1±1,3	11,4±3,6*	14,6±5,7*	7,5±0,7	8,9±1,1

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$.

В то же время, у страдающих акне подростков мужского пола, не имеющих повышенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос, зафиксировали ряд статистически значимых изменений в уровне гонадотропных гормонов в сыворотке крови. Так, уровни в периферической крови лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов у страдающих акне подростков 13–14 лет достоверно не отличались от аналогичных показателей у практически здоровых подростков мужского пола того же возраста, соответствуя при этом возрастным нормам. В то время как у страдающих акне подростков мужского пола 15-17 лет уровень лютеинизирующего гормона в крови был достоверно ниже на 14 % ($p < 0,01$), чем у практически здоровых подростков мужского пола того же возраста (однако, при этом также не выходил за пределы возрастной нормы). При сравнении показателей гормональной регуляции страдающих акне подростков с показателями гормональной регуляцией практически здоровых подростков обращают на себя внимание также: более низкий уровень пролактина и более высокий уровень тестостерона в сыворотке крови страдающих акне подростков мужского пола в возрасте 13–14 лет, показатели которых были на 25 % достоверно ниже ($p < 0,01$) (для уровня в сыворотке пролактина) и на 35 % достоверно выше ($p < 0,01$) (для уровня тестостерона) значений уровней тех же гормонов в сыворотке крови практически здоровых подростков мужского пола того же возраста. При этом, существенные различия в уровне эстрадиола в крови подростков из разных клинических подгрупп отсутствовали (таблица 29).

У страдающих акне подростков женского пола с высоким содержанием тяжёлых металлов в пробах волос (таблица 30) были выявлены незначительные изменения уровней половых гормонов в сыворотке крови

Таблица 30 – Уровень (концентрация) белковых и стероидных гонадотропных гормонов в крови обследованных подростков женского пола на 7–8-й день менструального цикла: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Показатель	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов					Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов				
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы			Подростки с акне		Подростки контрольной группы		
	Возраст, лет									
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
ЛГ, мЕД/мл	4,1±1,3	3,9±0,7	5,1±1,3	4,3±1,1	3,6±1,2*	3,1±1,1*	3,1±1,1*	3,1±1,1*	4,9±1,2	4,2±0,9
ФСГ, мЕД/мл	2,7±0,6	3,2±1,2	3,1±0,9	3,4±1,5	2,5±0,8*	2,8±1,2	2,8±1,2	2,8±1,2	2,8±0,8	3,3±1,3
Пролактин, мЕД/мл	306,3±31,2	361,3±27,4	316,1±28,7	339,7±22,7	282,5±38,2	381,5±31,5*	381,5±31,5*	381,5±31,5*	318,6±34,6	341,5±29,5
Эстрадиол, пмоль/л	396,3±32,7	421,8±37,2	415,3±44,7	456,1±42,5	346,5±29,5*	327,3±33,2*	327,3±33,2*	327,3±33,2*	412,2±38,2	452,3±31,4
Прогестерон, нмоль/л	2,8±1,2	18,4±2,1	2,5±0,7	17,1±0,9	3,6±1,4	21,2±7,6	21,2±7,6	21,2±7,6	2,4±1,1	16,3±1,3
Тестостерон, нмоль/л	1,9±0,8	1,8±0,5	1,6±0,4	1,7±0,6	2,4±0,5*	1,9±0,7	1,9±0,7	1,9±0,7	1,5±0,7	1,8±0,5
Кортизол, нмоль/л	382,7±49,2	312,7±52,5	321,9±48,7	292,3±54,2	518,7±41,2*	431,6±39,3*	431,6±39,3*	431,6±39,3*	324,3±51,4	297,5±62,3

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$.

относительно подростков из контрольной подгруппы, однако различия в уровне половых гормонов не были статистически значимыми.

Напротив, у страдающих акне подростков женского пола без повышения содержания тяжёлых металлов в пробах волос был выявлен ряд достоверных изменений уровня половых гормонов в сыворотке крови. Так, у страдающих акне подростков женского пола в возрасте 13–14 лет в сравнении с практически здоровыми подростками того же возраста из соответствующей контрольной подгруппы было выявлено: снижение на 12 % содержания в сыворотке крови пролактина (до $282,5 \pm 38,2$ мЕД/мл) и на 15 % лютеинизирующего гормона (до $3,6 \pm 1,2$ мЕД/мл), а также повышение содержания на 38 % тестостерона (до $2,4 \pm 0,5$ нмоль/л) и кортизола (до $518,7 \pm 41,2$ нмоль/л). У страдающих акне подростков женского пола в возрасте 15–17 лет в сравнении с практически здоровыми подростками того же возраста из контрольной подгруппы уровень лютеинизирующего гормона в сыворотке крови был снижен на 26 % (до $3,1 \pm 1,1$ мЕД/мл), а уровень пролактина, наоборот, повышен на 11 % (до $381,5 \pm 31,5$ мЕД/мл). Уровень в сыворотке крови эстрадиола у подростков из этой клинической подгруппы был достоверно на 28 % ниже ($p < 0,01$), чем у подростков из соответствующей подгруппы контроля. При этом, уровень в сыворотке крови этих подростков кортизола был увеличен на 31 % в сравнении с практически здоровыми подростками женского пола того же возраста (таблица 30).

Таким образом, можно констатировать, что для страдающих акне подростков обоего пола, у которых отсутствует повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, на протяжении пубертатного периода характерны существенные изменения гормональной регуляции, включая дисбаланс гонадотропных гормонов. В частности, для страдающих акне подростков женского пола в период полового созревания характерны: достоверно более низкие показатели уровней в периферической крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также

эстрадиола и, напротив, более высокие показатели уровней кортизола и тестостерона в сравнении с подростками группы контроля.

Для страдающих акне подростков мужского пола в период полового созревания характерны: в возрасте 13–14 лет – достоверное снижение уровня в сыворотке крови пролактина и достоверное повышение уровней тестостерона и лютеинизирующего гормона, а в возрасте 15–17 лет – достоверное снижение уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови и достоверное повышение уровня тестостерона в сравнении с практически здоровыми подростками того же возраста.

У страдающих акне подростков обоего пола, у которых имеется повышение уровня тяжёлых металлов в пробах волос, достоверных изменений регуляции гонадотропных гормонов не выявлено.

Таким образом, для страдающих акне подростков некоторая задержка полового развития, оцениваемая по профилю половых гормонов в периферической крови, характерна только для подростков женского пола с дисгармоничным ритмом менструального цикла и более выражена в возрасте 15–17 лет. Это обусловлено нарушениями регуляции половых гормонов, в частности снижением содержания в периферической крови пролактина и лютеинизирующего гормона, а также повышением содержания тестостерона и кортизола относительно практически здоровых подростков женского пола того же возраста.

3.5 Изучение влияния тяжёлых металлов на процесс полового созревания подростков мужского и женского пола. Сравнительная оценка выраженности вторичных половых признаков у страдающих акне и практически здоровых подростков разного возраста

При изучении влияния тяжёлых металлов на процесс полового созревания страдающих акне и практически здоровых подростков использовали методологию оценки выраженности вторичных половых признаков у особей мужского и женского пола (фактически шкалу оценки

стадий полового созревания детей, подростков и взрослых), предложенную британским педиатром J.M. Tanner в 1969 году [Tanner, J.M., 1986]. При составлении экспертного заключения о степени полового развития индивидуума как мужского, так и женского пола в данной шкале используется сравнительно небольшой набор легко определяемых морфометрических критериев. В частности, выделение стадий полового созревания по J.M. Tanner основано на физическом наблюдении изменений внешних первичных и вторичных половых признаков, таких как изменение размеров груди у женщин (критерий Ma), развитии и увеличении размеров мужских и женских половых органов (критерий G), развитие оволосения лобка (критерий P) и оволосения подмышечных впадин (критерий Ax), наличие менструаций (критерий Me).

Руководствуясь методом оценки стадий полового развития по J.M. Tanner, провели сравнительную оценку полового развития контингентов, страдающих акне и практически здоровых подростков обоего пола и разного возраста, которые имели и не имели увеличения содержания тяжёлых металлов в пробах волос. Все обследованные подростки являлись жителями Подмосковья и проживали на территориях с разным уровнем экологического благополучия по содержанию в окружающей среде тяжёлых металлов. Данные, представленные в таблицах 31 и 32, иллюстрируют полученные результаты.

Установлено, что 38 % подростков мужского пола 13–14 лет, страдающих акне без признаков повышения тяжёлых металлов в пробах волос, и 46 % подростков того же возраста из контрольной подгруппы характеризовались G₃ уровнем развития наружных половых органов по классификации J.M. Tanner. Среди обследованных подростков этой подопытной подгруппы уровень полового развития G₂ был характерен для 14 % обследованных лиц в сравнении с 9 % практически здоровыми подростками. В тоже время, 40 % страдающих акне подростков мужского пола в возрасте 13–14 лет, имеющих высокий уровень содержания тяжёлых

металлов в пробах волос, могли быть охарактеризованы как достигшие уровня полового развития G_4 (в сравнении с 39 % практически здоровых подростков с теми же характеристиками полового развития в аналогичной подгруппе контроля). У 15–17 летних страдающих акне подростков с признаками избытка тяжелых металлов уровень G_4 определялся в 21 % клинических случаев (для сравнения в 19 % случаев среди практически здоровых подростков), а уровень G_5 в 73 % случаев (в контроле – 79 % случаев).

У не страдающих акне подростков мужского пола 13–14 лет с нормальной концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос степень полового развития G_4 определялась у 41 % подростков, а G_5 – у 4%. В тоже время у 13–14 летних страдающих акне подростков мужского пола без повышения содержания тяжёлых металлов в пробах волос степень полового развития G_4 определялась в 55 % клинических случаев, что достоверно чаще ($p < 0,01$), чем в контрольной группе (41 %), а G_5 – в 7 % случаев (в контроле 4 %).

В 15–17-летнем возрасте у страдающих акне подростков мужского пола с нормальной концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос развитие наружных половых органов, соответствующее степени полового развития G_5 , определялось в 86 % клинических случаев, а G_4 – в 14 % случаев. При этом, у практически здоровых подростков мужского пола с нормальной концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос степень полового развития G_5 наблюдалась в 78 % случаев, а G_4 – в 18 % случаев.

У страдающих акне 13–14 летних подростков мужского пола с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос характер оволосения лобка P_2 (по классификации J.M. Tanner) наблюдался в 0 % случаев, тогда как у подростков контрольной группы – в 8 % клинических случаев; характер оволосения лобка P_3 – в 41 % клинических случаев, тогда как в контрольной группе – в 56 % случаев; характер оволосения лобка P_4 – в 51 %, тогда как у подростков контрольной группы – в 32 % случаев ($p < 0,01$).

Таблица 31 – Оценка стадии полового развития (по J.M. Tanner) при обследовании подростков мужского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, %

Критерий	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов					Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов				
	Подростки с угревой болезнью		Подростки контрольной группы		Возраст, лет	Подростки с угревой болезнью		Подростки контрольной группы		Возраст, лет
	13-14	15-17	13-14	15-17		13-14	15-17	13-14	15-17	
Объем яичек, см ³	20,5±3,6	28,1±2,8	18,1±3,7	25,3±2,8	23,6±4,1*	29,5±3,1	19,6±4,2	27,4±3,6		
Наружные половые органы										
G ₂	14	–	11	–	–	–	9	–	–	–
G ₃	43	6	45	2	38*	–	46	–	–	4
G ₄	40	21	39	19	55*	14	41	–	–	18
G ₅	3	73	5	79	7	86*	4	–	–	78
Развитие лобкового оволосения										
P ₂	9	1	12	–	–	–	8	–	–	–
P ₃	59	11	57	12	41*	–	56	–	–	9
P ₄	27	26	28	23	51*	29	32	–	–	24
P ₅	5	61	3	65	8*	71	4	–	–	67

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$.

У страдающих акне 15–17-летних подростков мужского пола с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос характер оволосения лобка P_5 наблюдался в 71% случаев, тогда как у подростков контрольной группы – в 67 % случаев (таблица 31).

Среди подростков аналогичного возраста (15–17 лет), в микроэлементном статусе которых тяжёлые металлы присутствуют в избыточном количестве, достоверных отличий показателей полового развития в подгруппах подростков, страдающих акне, и практически здоровых не выявлено.

Таким образом, можно заключить, что большинство различий между группами подростков мужского пола, страдающих акне, и практически здоровых с нормальным содержанием тяжелых металлов в пробах волос приходится на возраст 13–14 лет. Страдающие акне 13–14-летние подростки мужского пола опережают своих сверстников из контрольной подгруппы по темпам полового созревания в большей степени, чем страдающие акне 15–17 летние подростки.

При анализе показателей, характеризующих половое развитие подростков женского пола, с использованием шкалы J.M. Tanner установили (таблица 32), что у 13–14 летних страдающих акне подростков женского пола с высокой концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос менархе (Me_1) определялось в 77 % клинических случаев в сравнении с 73 % случаями у подростков группы контроля. Устоявшийся месячный цикл (Me_3) был характерен для 52 % страдающих акне 15–17-летних подростков женского пола с высокой концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос (в контроле 57 % подростков имели устоявшийся месячный цикл). При интегральной интерпретации показателей полового развития по шкале J.M. Tanner подростки женского пола в возрасте 13–14 лет, имеющие повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, как страдающие акне, так и практически здоровые в подавляющем большинстве соответствовали формуле $Me_1Ma_4P_4Ax_2$, а 15–17 летние подростки этих же

клинических подгрупп обследованных лиц – формуле $Me_3Ma_3P_4Ax_3$, соответственно. Установлено, что появление месячных (менархе – Me_1) у 13–14 летних подростков женского пола, страдающих акне на фоне отсутствия повышения содержания тяжёлых металлов в пробах волос, наблюдали в 78 % клинических случаев. При этом, у 17 % обследованных подростков данной клинической подгруппы в этом возрасте был отмечен нерегулярный месячный цикл (Me_2 по J.M. Tanner). У 15–17 летних подростков женского пола, страдающих акне на фоне отсутствия повышения содержания тяжёлых металлов, нерегулярный месячный цикл Me_2 был зафиксирован в 56 % клинических случаев и у 41 % подростков данной клинической подгруппы наблюдали устоявшийся цикл месячных, соответствующий Me_3 . В то время как у практически здоровых подростков женского пола с нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос месячный цикл Me_2 зафиксировали в 45 % случаев, а месячный цикл Me_3 – в 55 % случаев. Половое развитие подростков женского пола в возрасте 13–14 лет, страдающих акне на фоне нормального содержания тяжёлых металлов в пробах волос, в 52 % клинических случаев могли быть описаны формулой $Me_1Ma_4P_4Ax_2$, а для интегральной характеристики полового развития 15–17 летних подростков этой же клинической подгруппы в 36 % клинических случаев могла быть использована формула $Me_3Ma_3P_4Ax_3$. Обследованные при проведении исследования практически здоровые 13–14 летние подростки женского пола по степени полового развития в 65 % случаев соответствовали формуле $Me_1Ma_4P_4Ax_2$, а 15–17 летние в 55 % случаев – формуле $Me_3Ma_3P_4Ax_3$ (таблица 32).

Таблица 32 – Оценка стадии полового развития (по J.M. Tanner) при обследовании подростков женского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, %

Показатель	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17	13–14	15–17
	Возраст, лет							
	Развитие молочных желез							
Ma ₃	13	8	12	6	14	5	15	7
Ma ₄	82	41	81	35	83*	57*	79	32
Ma ₅	5	51	7	59	3	38*	6	61
	Развитие лобкового оволосения							
P ₃	14	6	15	7	21	4	18	9
P ₄	79	74	76	75	76	75	77	74
P ₅	7	20	9	18	3	21	5	15
	Развитие подмышечного оволосения							
Ax ₂	65	19	62	16	62	31	68	15
Ax ₃	35	81	38	84	38	69	32	85
	Наличие менструаций							
Me ₀	-	-	3	-	5	-	2	-
Me ₁	77	2	73	1	78	3	70	-
Me ₂	23	46	24	42	17	56	28	45
Me ₃	-	52	-	57	-	41	-	55

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таким образом, в патогенезе акне у подростков обоего пола без признаков влияния экотоксикантов на микроэлементный баланс организма в период пубертата прослеживается тесная взаимосвязь формирования заболевания с нарушениями регуляции гонадотропными гормонами процесса полового созревания. У страдающих акне подростков, имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, изменения признаков, характеризующих половое развитие, как у женщин, так и у мужчин, оказываются гораздо менее выраженными, чем можно было ожидать, имея в виду высокий генотоксический потенциал тяжёлых металлов в качестве экотоксикантов, что позволяет предположить у этого контингента пациентов более значимой роль классического – гормонально-регуляторного механизма формирования акне. У этого контингента подростков ключевым звеном патогенеза акне в период пубертата, вероятно, является именно дисбаланс гонадотропных гормонов.

3.6 Сравнительная характеристика показателей гемограммы и иммунологического статуса страдающих акне и практически здоровых подростков с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос

При выполнении данного раздела исследования проведена сравнительная оценка показателей гемограммы периферической крови у страдающих акне и практически здоровых подростков обоего пола и различного возраста, которые имели повышенный и нормальный уровень тяжёлых металлов в пробах волос. Полученные результаты иллюстрируют данные представленные в таблицах 33 и 34.

При исследовании клинического анализа крови подростков, установили, что для подростков, имеющих высокую концентрацию тяжёлых металлов в пробах волос как страдающих, так и не страдающих акне, характерна незначительная гипохромная анемия, проявляющаяся

снижением концентрации гемоглобина и, соответственно, цветового показателя крови.

Общее количество лейкоцитов у подростков контрольных подгрупп находилось в пределах нормативного диапазона. При этом, у 17% страдающих акне подростков мужского пола в возрасте 13–14 лет, имеющих нормальное содержание тяжёлых металлов, и у 26 % подростков того же возраста с клиническими проявлениями акне, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, определялась умеренно выраженная тенденция к развитию лейкоцитоза. Эта же тенденция отмечена также у 9 % страдающих акне подростков в возрасте 15–17 лет, имеющих нормальный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, и у 21 % подростков с акне, имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов. Средний показатель лейкоцитов в периферической крови у страдающих акне подростков обеих возрастных групп, имеющих нормальное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, был в пределах нормативного диапазона ($7,9 \pm 1,1 \times 10^{12}/л$ у обследованных лиц в возрасте 13–14 лет и $7,4 \pm 1,2 \times 10^{12}/л$ у обследованных лиц в возрасте 15–17 лет) (таблица 33).

У подростков женского пола обеих возрастных групп с высокой концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос также наблюдалась гипохромная анемия, проявляющаяся снижением концентрации гемоглобина и цветового показателя крови (таблица 34). Общее количество лейкоцитов у большинства практически здоровых подростков находилось в пределах нормативного диапазона. Количество лейкоцитов в периферической крови у данного контингента обследованных подростков без повышения концентрации тяжёлых металлов в пробах волос составляло $5,9 \pm 1,5 \times 10^{12}/л$ (у девочек 13–14 лет) и $6,2 \pm 1,3 \times 10^{12}/л$ (у девушек 15–17 лет). У 15% обследованных 13–14 летних страдающих акне подростков женского пола, имеющих нормальный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, и у 21 % страдающих акне подростков, имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, была выявлена тенденция к развитию

Таблица 33 – Показатели периферической крови (гемограмма) обследованных подростков мужского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, М±σ

Показатель гемограммы	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Возраст, лет							
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
Эритроциты, N × 10 ¹² /л	4,5±0,2	4,7±0,3	4,6±0,2	4,9±0,3	4,5±0,4	4,9±0,3	4,8±0,3	5,1±0,4
Нб, г/л	119,7±9,6	128,4±9,2	121,3±7,9	131,5±9,8	134,5±9,4	148,3±8,6	143,5±9,1	159,6±11,2
Цветовой показатель, у.е.	0,79±0,05	0,81±0,07	0,79±0,05	0,80±0,07	0,91±0,06	0,92±0,06	0,89±0,05	0,93±0,07
Тромбоциты, N × 10 ¹² /л	275,7±11,7	291,6±14,1	291,7±11,2	289,5±8,4	266,5±13,1	271,3±15,4	287,4±15,3	293,3±12,2
Лейкоциты, N × 10 ¹² /л	8,2±1,1	7,8±0,8	6,3±1,4	6,1±0,5	7,9±1,1*	7,4±1,2*	5,9±1,5	6,2±1,3
СОЭ, мм/ч	7,4±0,3	7,2±0,4	6,4±0,2	6,3±0,3	7,3±0,6	7,1±0,7	6,7±0,5	6,5±0,4
Нт, об %	4,6±0,4	4,7±0,3	4,8±0,2	4,7±0,3	4,3±0,5	4,4±0,4	4,8±0,4	4,9±0,3

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, p<0,01.

Таблица 34 – Показатели периферической крови (гемограмма) обследованных подростков женского пола: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm m$

Показатель гемограммы	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Возраст, лет							
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
Эритроциты, $N \times 10^{12}/л$	4,3±0,4	4,7±0,5	4,5±0,4	4,6±0,3	4,4±0,5	4,5±0,4	4,7±0,4	4,8±0,5
НЬ, г/л	123,5±9,4	124,7±11,8	125,2±8,2	126,5±9,6	132,4±12,6	135,6±11,7	136,7±9,3	138,2±8,7
Цветовой показатель, у.е.	0,85±0,12	0,79±0,09	0,83±0,16	0,82±0,13	0,92±0,12	0,89±0,14	0,91±0,15	0,94±0,12
Тромбоциты, $N \times 10^{12}/л$	283,7±12,5	295,1±13,7	282,4±9,6	289,6±14,1	262,7±16,2	275,3±18,4	285,2±17,6	291,3±11,2
Лейкоциты, $N \times 10^{12}/л$	7,6±1,2	7,8±0,9	6,3±1,3	5,9±1,5	7,5±1,2	7,2±1,3	6,2±1,3	6,1±1,4
СОЭ, мм/ч	6,5±0,9	6,2±1,1	6,8±0,4	6,2±0,5	7,4±0,8	7,2±0,7	6,9±0,7	6,7±0,7
Нт, об %	4,7±0,5	4,5±0,2	4,6±0,4	4,5±0,3	4,1±0,4	4,2±0,3	4,6±0,1	4,7±0,2

лейкоцитоза. У 6 % страдающих акне подростков женского пола в возрасте 15–17 лет без повышения уровня тяжелых металлов в пробах волос и у 11 % обследованных лиц среди подростков с повышенным содержанием тяжёлых металлов отмечена тенденция к развитию лейкоцитоза ($7,4 \pm 1,2 \times 10^{12}/л$ у лиц с нормальным уровнем и $7,8 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$ у лиц с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос).

В процессе исследования дополнительно провели оценку состояния иммунитета по параметрам иммунного статуса подростков обоего пола и различного возраста, страдающих и не страдающих акне и имеющих или же не имеющих увеличения выше референтных значений содержания тяжёлых металлов в пробах волос. Полученные результаты иллюстрируют данные, представленные в таблицах 35–40.

При оценке иммунологического статуса подростков мужского пола, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос как страдающих акне, так и практически здоровых подростков, установили, что для подростков обеих перечисленных выше подгрупп в сравнении с подростками, не имеющими повышенного содержания тяжелых металлов в пробах волос, характерны незначительные изменения параметров клеточного иммунитета: снижение в периферической крови числа и процентного содержания Т-лимфоцитов – тенденция к развитию абсолютной и относительной Т-лимфопении и повышение числа В-лимфоцитов (тенденция к развитию абсолютного В-лимфоцитоза). Для подростков мужского пола обеих возрастных групп, страдающих акне, но не имеющих повышенного содержания тяжелых металлов в пробах волос, было характерно лишь снижение в периферической крови числа и доли CD3+CD4+ лимфоцитов – Т-хелперов (на 23 и 25 %, соответственно) (тенденция к развитию субпопуляционной абсолютной и относительной лимфопения Т-хелперов). При этом, у страдающих акне подростков мужского пола, имеющих нормальный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, число и доля Т-лимфоцитов хелперов в периферической крови

Таблица 35 – Показатели клеточного иммунитета обследованных подростков мужского пола: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, М±σ

Показатель иммунограммы	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов						Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов					
	Подростки с акне			Подростки контрольной группы			Подростки с акне			Подростки контрольной группы		
	Возраст, лет											
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
CD3+ (Т-лимфоциты), % (60-76)	61,4±2,4	62,2±2,3	63,5±2,3	62,1±1,9	69,4±7,4	67,5±2,3	65,4±2,1	64,2±2,4				
Т-лимф., абс., N×10 ¹² /л (1,1-1,7)	1,1±0,3	1,1±0,2	1,2±0,2	1,1±0,4	1,7±0,3	1,5±0,5	1,4±0,2	1,4±0,3				
CD3+CD4+(Т-хелперы), % (38-46)	39,2±1,7	41,5±2,2	40,3±1,7	39,7±1,5	38,3±1,2*	41,2±2,1	42,4±1,8	44,6±2,4				
Т-хелперы, абс., N×10 ¹² /л (0,7-1,1)	0,7±0,1	0,8±0,2	0,7±0,1	0,8±0,2	0,6±0,1*	0,7±0,2	0,8±0,1	0,9±0,2				
CD3+CD8+(Т-киллеры), % (31-40)	32,4±1,7	33,4±1,9	31,9±1,5	32,6±2,3	32,2±3,7	36,2±3,4	36,4±3,1	37,1±2,9				
Т-киллеры, абс., N×10 ¹² /л (0,5-1,0)	0,5±0,1	0,6±0,2	0,5±0,1	0,7±0,1	0,4±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2	0,6±0,2				
ИРИ(CD3+CD4+/CD3+CD8+), у.е. (1,2-2,0)	1,4±0,2	1,3±0,1	1,4±0,2	1,1±0,1	1,5±0,1	1,4±0,2	1,6±0,2	1,5±0,1				
CD3-CD16+56+ (NK-клетки), % (10-19)	19,1±1,1	18,5±1,2	18,3±1,6	17,2±2,3	11,2±1,7	10,8±1,8	14,2±1,3	15,1±1,4				
NK-клетки, абс., N×10 ¹² /л (0,2-0,4)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1				
CD72+ % (11-16)	15,7±1,6	15,4±1,3	14,9±0,9	15,2±0,7	10,2±0,7	9,5±0,9	13,1±0,8	14,3±0,5				
N × 10 ¹² /л (0,2-0,4)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1				
CD3-CD19+(В-лимфоциты), %	16,1±3,8	15,7±3,6	16,2±3,9	14,5±4,1	12,2±8,1	15,3±7,4	12,4±4,2	11,6±3,7				
В-лимф., абс., N×10 ¹² /л	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,4±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1				

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, p<0,01

достоверно ($p < 0,01$) отличалась от аналогичного показателя иммунного статуса практически здоровых подростков (таблица 35). По другим параметрам клеточного иммунитета значимых изменений у обследованных подростков мужского пола не выявлено.

Среди страдающих акне подростков женского пола разного возраста, имеющих повышенные концентрации тяжёлых металлов в пробах волос, также были выявлены весьма незначительные изменения параметров клеточного иммунитета, однако в отличие от изменений параметров иммунологического статуса подростков мужского пола эти изменения были не столь выражены и в меньшей степени затрагивали Т-лимфоциты. Так, у страдающих акне подростков женского пола с повышенным уровнем тяжелых металлов в пробах волос не прослеживались тенденции к развитию Т-лимфоцитарной абсолютной и относительной лимфопении, а также субпопуляционной лимфопении по Т-хелперам. Фактически из всех изменений параметров клеточного иммунитета у этого контингента подростков женского пола следует отметить лишь тенденцию к развитию субпопуляционной лимфопении по Т-киллерам – лимфоцитам с фенотипом CD3+CD8+клеток. Причем, это касается как абсолютного, так и относительного количества в периферической крови Т-киллеров (различия значений показателей в сравнении с подростками группы контроля статистически достоверны $/p < 0,01/$). Параллельно у этого же контингента обследованных подростков в периферической крови увеличивалась (более чем на 10 %) и доля CD3+CD4+лимфоцитов – Т-хелперов (у 13–14 летних страдающих акне подростков без повышенного содержания тяжелых металлов в пробах волос возрастание статистически достоверно в сравнении с подростками того же возраста контрольной группы $/p < 0,01/$). В итоге, субпопуляционный дисбаланс Т-лимфоцитов с фенотипическими маркерами Т-хелперов и Т-киллеров, изменение доли которых в периферической крови носит разнонаправленный характер, выражается в существенном увеличении (на 30 % относительно контрольной группы) значения иммунорегуляторного индекса – CD3+CD4+/CD3+CD8+ (ИРИ) у

Таблица 36 – Показатели клеточного иммунитета обследованных подростков женского пола: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, М±σ

Показатель иммунограммы	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов						Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов					
	Подростки с акне			Подростки контрольной группы			Подростки с акне			Подростки контрольной группы		
	Возраст, лет											
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
CD3+ (Т-лимфоциты), % (60-76)	63,3±1,1	62,4±1,5	63,3±1,7	62,1±1,6	68,7±8,4	71,2±9,6	65,4±2,1	64,2±2,4				
Т-лимф. абс., N×10 ¹² /л (1,1-1,7)	1,2±0,3	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	1,3±0,4	1,4±0,5	1,2±0,3	1,1±0,2				
CD3+CD4+(Т-хелперы), % (38-46)	41,1±1,3	40,2±1,8	39,4±16,1	38,9±1,4	42,9±3,7*	37,1±4,2	41,4±2,1	40,7±2,2				
Т-хелперы абс., N×10 ¹² /л (0,7-1,1)	0,7±0,2	0,6±0,1	0,7±0,1	0,6±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2	0,6±0,1	0,6±0,2				
CD3+CD8+(Т-киллеры), % (31-40)	31,2±1,8	32,4±2,1	31,3±2,4	32,5±2,3	27,2±4,1*	26,4±5,8*	33,7±3,2	34,6±3,1				
Т-киллеры абс., N×10 ¹² /л (0,5-1,0)	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,4±0,2	0,4±0,2	0,5±0,1	0,6±0,1				
ИРИ(CD3+CD4+/CD3+CD8+), у.е. (1,2-2,0)	1,4±0,1	1,2±0,2	1,4±0,1	1,2±0,2	1,8±0,1*	1,7±0,1*	1,3±0,1	1,2±0,2				
CD3–CD16+56+ (NK-клетки), % (10-19)	18,1±1,5	17,6±1,4	16,8±1,7	17,8±1,2	12,1±3,8	11,3±2,3	13,4±1,4	14,2±1,3				
NK-клетки абс., N×10 ¹² /л (0,2-0,4)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1				
CD72+ % (11-16)	14,7±0,9	15,1±1,1	15,6±1,3	14,2±1,2	12,1±0,6	11,4±0,7	11,2±0,8	11,4±0,7				
N × 10 ¹² /л, (0,2-0,4)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,3±0,2	0,3±0,2	0,3±0,1	0,3±0,1				
CD3–CD19+(В-лимфоциты), %	16,1±3,1	15,1±1,8	14,9±1,4	15,3±2,9	15,2±8,1	15,3±7,4	12,4±4,2	11,6±3,7				
В-лимф. абс., N×10 ¹² /л	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1				

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, p<0,01.

этого контингента обследованных подростков (различия в значениях ИРИ между подгруппами страдающих акне и практически здоровых подростков статистически достоверны для обеих возрастных групп подростков женского пола / $p < 0,01$ /) (таблица 36).

Таким образом, основным проявлением изменений иммунореактивности у страдающих акне подростков обоего пола оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов, что является очевидным признаком развития у обследованных подростков приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы. Влияние факта, обусловленного неблагоприятной экологической обстановкой наличия увеличенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос на формирование признаков иммунодепрессии, проявляющейся в существенном уменьшении тех или иных популяций или субпопуляций иммунокомпетентных клеток, не прослеживалось.

Тенденция к развитию субпопуляционной лимфопении Т-лимфоцитов (в большей степени затрагивающих лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+ – Т-хелперы) отмечена только у подростков мужского пола. Лишь у страдающих акне подростков мужского пола с нормальным уровнем тяжелых металлов в пробах волос уменьшение абсолютного и относительного содержания Т-хелперов в периферической крови было статистически достоверно. У страдающих акне подростков женского пола также без повышения содержания тяжелых металлов в пробах волос тенденция к формированию субпопуляционной лимфопении, напротив, была характерна только для лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ – Т-киллеров, уменьшение относительного содержания которых в периферической крови обследованных подростков этого контингента также было статистически достоверным. Параллельное увеличение относительного содержания лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+ – Т-хелперов у этого же контингента обследованных подростков имело следствием статистически достоверное увеличение значения иммунорегуляторного индекса.

При определении у подростков мужского пола, страдающих акне с повышенным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос, показателей гуморального иммунитета были зафиксированы более высокие показатели уровня (концентрации) в сыворотке крови иммуноглобулина IgA-класса относительно подростков аналогичной контрольной группы и относительно страдающих акне подростков, не имеющих увеличения содержания тяжёлых металлов в пробах волос. По мнению ряда авторов, у подростков мужского пола на протяжении периода пубертата процесс созревания яичек и придатков сопровождается локальным возрастанием проницаемости сосудов для иммуноглобулинов G класса [Ярилин А.А. и др., 2012; Захарова Л.А., 2014; Троценко А.А., 2015; Демина О.М. и др., 2015]. Для гуморального иммунитета подростков мужского пола, страдающих акне и имеющих нормальное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, характерно также увеличение суммарного уровня циркулирующих в периферической крови иммунных комплексов (ЦИК) (преимущественно за счет иммунных комплексов малого размера). Так, содержание в сыворотке крови суммарное количество ЦИК малого размера у этого контингента обследованных подростков в возрасте 13–14 лет в сравнении с подростками контрольной группы было увеличено на 27% (малого размера – на 24 %), а в возрасте 15–17 лет – на 29 % (малого размера – на 26 %) (таблица 37). Обращает на себя внимание также тот факт, что у страдающих акне подростков женского пола, как в возрасте 13–14 лет, так и в возрасте 15–17 лет, с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос было снижено содержание В-лимфоцитов (фенотип CD3–CD19+) (как в абсолютных значениях числа клеток / от 33 до 50 % /), так и в их процентной доле среди всех лимфоцитов. Напротив, у 15–17 летних страдающих акне подростков женского пола, которые имели повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, в сравнении с аналогичной подгруппой практически здоровых подростков число (абсолютное количество) В-лимфоцитов в периферической крови было увеличено на 23 % (у 13–14 летних подростков – на 11 %) (таблица 36).

Таблица 37 – Показатели гуморального иммунитета обследованных подростков мужского пола: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Показатель иммунограммы	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подконтрольной группы		Подростки с акне		Подконтрольной группы	
	Возраст, лет							
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
IgA, г/л (1,4-4,0)	3,5±0,6*	3,8±1,1*	2,9±0,5	3,1±0,4	2,1±0,4	2,2±0,5	2,4±0,4	2,3±0,3
IgM, г/л (0,5-2,0)	1,1±0,4	1,2±0,3	1,1±0,5	1,3±0,3	1,3±0,5	1,4±0,2	1,5±0,4	1,5±0,3
IgG, г/л (8-16)	10,6±2,2	11,8±2,5	9,7±2,1	9,4,2±1,3	12,1±1,7	12,3±2,1	12,1±1,9	12,2±2,3
ЦИК (большие)	12,9±1,6	13,4±2,1	15,1±1,9	14,9±1,8	11,6±2,1	11,5±2,2	15,8±1,9	15,2±2,3
ЦИК (средние)	16,7±5,4	16,2±6,3	26,4±5,8	26,8±6,2	15,4±6,8*	14,5±5,3*	27,2±6,2	27,7±7,1
ЦИК (малые)	34,7±3,7	34,5±3,1	32,5±3,2	33,6±2,7	35,4±2,7	34,5±2,6	30,4±2,8	31,1±2,2
ЦИК (сумма), у.е./мл	43,8±5,6	45,6±11,2	47,6±9,4	48,1±12,3	42,9±9,7	41,2±9,4	46,9±7,9	47,2±8,4
	55,2±7,1	56,5±6,4	53,7±8,3	54,5±9,6	62,3±3,6*	63,5±3,8*	51,4±4,2	52,2±3,1
	81,5±17,3	78,6±15,6	73,8±11,9	74,1±12,3	99,2±14,6*	97,5±12,8*	76,2±17,3	72,7±15,6
ЦИК (сумма), у.е./мл	142,3±23,5*	140,4±24,2*	147,8±21,7	149,5±23,6	157,3±21,8*	151,7±23,7*	173,2±19,6	171,9±24,1

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$.

Таблица 38 – Показатели гуморального иммунитета обследованных подростков женского пола: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Показатель иммунограммы	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов						Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов					
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Возраст, лет											
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
IgA, г/л (1,4-4,0)	3,1±0,8 [#]	2,9±0,6 [#]	3,4±1,2	3,3±0,7	1,9±0,9	2,1±1,1	2,3±0,7	2,2±0,6				
IgM, г/л (0,5-2,0)	1,3±0,5	1,4±0,6	1,6±0,5	1,5±0,4	1,4±0,7	1,2±0,5	1,7±0,3	1,6±0,6				
IgG, г/л (8-16)	14,1±2,7	13,7±3,2	12,4±2,2	12,3±1,6	12,4±1,9	12,7±2,1	12,1±2,2	11,9±1,8				
ЦИК (%)	18,5±3,1	19,4±2,4	18,7±2,6	20,5±2,9	19,2±4,2*	17,9±3,8*	21,4±3,9	19,2±2,7				
ЦИК (большие) (у.е./мл)	27,6±9,5	29,4±4,9	29,7±7,4	32,0±4,5	37,5±6,8	38,0±9,2	36,3±3,2	33,04±3,6				
ЦИК (средние) (у.е./мл)	33,8±3,4	28,2±3,2	29,5±3,9	30,7±2,8	28,7±7,2	27,4±4,9	32,3±4,6	31,4±3,5				
ЦИК (малые) (%) (у.е./мл)	50,5±9,8	42,8±7,6	46,9±6,4	47,9±8,4	56,0±7,9	58,3±7,2	54,8±5,4	54,0±9,4				
	48,6±4,6	53,5±4,2	52,6±3,5	49,8±4,1	61,7±6,8*	65,2±6,1*	49,3±3,7	51,7±3,8				
	72,7±5,4	81,2±9,3	83,7±9,2	77,8±7,4	120,5±11,8	138,7±45,6	83,7±7,4	88,9±8,7				
ЦИК (сумма), у.е./мл	149,7±38,5	151,8±53,3	159,2±51,6	156,3±42,7	195,4±41,3	212,8±54,6	169,8±58,4	172,1±67,2				

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков с нормальным уровнем тяжелых металлов в пробах волос статистически достоверны, $p < 0,01$.

У подростков женского пола в возрасте как 13–14, так и 15–17 лет, не страдающих акне, но имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, в сравнении с аналогичными подгруппами обследованных подростков с нормальным уровнем тяжёлых металлов, абсолютное содержание В-лимфоцитов в периферической крови было увеличено в 2 раза, а относительное на 20 % и 32 %, соответственно. Отмеченная закономерность нарастания, как абсолютного количества, так и доли В-лимфоцитов в периферической крови подростков с повышенным содержанием тяжёлых металлов в пробе волос, может быть следствием усиления фенотипического дисбаланса лимфоцитов у подростков женского пола при хроническом воздействии на иммунную систему тяжёлых металлов как экотоксикантов за счет поликлональной активации гуморального компонента иммунитета.

Для страдающих акне 13–14 и 15–17 летних подростков женского пола с высоким содержанием тяжёлых металлов в пробах волос также характерны более высокие показатели концентрации IgA в сыворотке крови в сравнении со страдающими акне пациентами тех же возрастов, но без повышения уровня тяжёлых металлов (таблица 38).

Суммарные показатели циркулирующих иммунных комплексов у выше обозначенных контингентов страдающих акне подростков были достоверно более низкими относительно практически здоровых подростков женского пола тех же возрастов, также имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос.

У страдающих акне подростков женского пола с нормальной концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос показатели гуморального иммунитета оказались повышенными в сравнении с подростками из контрольной группы в основном за счет более высокого уровня в периферической крови циркулирующих иммунных комплексов (преимущественно малого размера) (таблица 38). Количество иммунных комплексов малого размера в сыворотке крови у страдающих акне подростков женского пола с нормальной концентрацией тяжёлых металлов

в пробах волос оказалось выше на 21 %, чем у практически здоровых подростков женского пола контрольной группы.

Цитокины как иммунорегуляторные молекулы регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость иммунокомпетентных и других иммунореактивных клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз, а также обеспечивают согласованность реакций иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на практически любые патологические воздействия, включая ответ организма на тяжёлые металлы [Ярилин А.А., 1997, 2010; Симбирцев А.С., 2004, 2018; Козлов В.К., Симбирцев А.С., 2019]. Существенное влияние на функционирование системы цитокинов оказывают различные биологически активные субстанции (например, индуцирующие образование цитокинов лекарства, в частности индукторы интерфероногенеза, а также интоксиканты, которые вмешиваются во взаимодействие цитокинов с локализованными на клеточных цитоплазматических мембранах специализированными рецепторами). Этой активностью, в частности обладают тяжелые металлы, которые благодаря их способности взаимодействия с белковыми и гликопротеиновыми компонентами клеточных структур являются тиоловыми ядами [Козлов В.К. и др., 2019].

При исследовании состояния цитокиновой регуляции по цитокиновому профилю (содержанию ряда цитокинов в сыворотке крови) обследованных подростков, как мужского и так женского пола, установили (таблица 39, 40), что для страдающих акне подростков мужского пола обеих возрастных подгрупп, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, характерно: достоверное увеличение ($p < 0,01$) содержания (концентрации) в сыворотке крови «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4 и IL-10, и, напротив, достоверное уменьшение ($p < 0,01$) «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – TNF α и IL-8, а

Таблица 39 – Цитокиновый профиль (содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл) обследованных подростков мужского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Цитокин	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов					Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов				
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		15-17	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		15-17
	13-14	15-17	13-14	15-17		13-14	15-17	13-14	15-17	
Возраст, лет										
IL-1	3,3±1,2	3,1±0,8	2,8±0,9	2,3±0,7	2,6±0,1*	2,2±1,2*	0,9±0,4	1,1±0,5		
IL-2	1,8±0,2	1,6±0,3	1,2±0,1	0,9±0,4	1,9±0,1*	2,3±0,7*	0,7±0,1	0,8±0,3		
IL-4	6,8±0,5 [#]	7,1±0,7 [#]	6,3±0,3 [#]	5,9±0,4 [#]	3,5 ±2,3	2,7±0,7	3,2±0,3	3,4±0,4		
IL-8	64,3±8,2*	61,4±9,7*	29,7±11,4	32,6±12,1	74,4± 12,9*	86,5±16,7*	19,5±9,4	17,9±11,3		
IL-10	23,6±3,1* [#]	21,5±2,7* [#]	8,3±1,8	7,2±1,5	10,4±1,7*	8,4±1,2*	6,8±4,9	5,4±2,3		
TNF α	1,3 ±1,1* [#]	1,6±0,5* [#]	3,3 ±1,1	2,9±0,8	7,4±2,4*	8,5±1,4*	3,1 ±1,2	2,6±0,4		
IFN γ	4,5±0,8 [#]	4,1±1,3 [#]	6,4±2,5 [#]	5,5±3,4 [#]	11,2±4,6*	12,5±8,3*	3,4±1,8	4,2±1,3		

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков аналогичной подгруппы с нормальным содержанием тяжелых металлов статистически достоверны, $p < 0,01$.

также уменьшение интеграционно-регуляторных (иммуноактивационных) цитокинов – IL-2 и IFN γ .

При этом, у страдающих акне подростков с повышенным содержанием в пробе волос тяжёлых металлов увеличение содержания в сыворотке крови иммуносупрессорного цитокина IL-4 также как и уменьшение содержания иммуноактивационных цитокинов – TNF α и IFN γ в сравнении со страдающими акне подростками, у которых содержания в пробах волос тяжёлых металлов не повышено, было статистически достоверно ($p < 0,01$). Причем этот тезис справедлив как для подростков мужского, так и женского пола, а также применительно к подросткам всех включенных в исследование возрастных подгрупп.

Различие между выше описанными подгруппами страдающих акне подростков (а именно, с повышенным или же нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос) в содержании иммуносупрессорного цитокина IL-10 было также статистически достоверно ($p < 0,01$) для страдающих акне 13–14 и 15–17 летних подростков мужского пола (таблица 39).

Дополнительно проведенный анализ показателей цитокинового профиля контингента обследованных подростков мужского пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет, имеющих повышенное содержания тяжёлых металлов в пробах волос, показал, что в подгруппе страдающих акне подростков мужского пола в сравнении с подростками контрольной подгруппы тех же возрастов были зафиксированы следующие особенности цитокиновой регуляции: 1) весьма существенное (практически в 3 раза) и статистически достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания иммуносупрессорного цитокина IL-10 в сыворотке крови подростков; 2) существенное (от 2,2 раз у 13-14 летних до 1,8 раз у 15-17 летних подростков) и достоверное ($p < 0,01$) повышение содержания IL-8 в сыворотке крови; 3) существенное (от 2,5 раз у 13–14 летних до 1,8 раз у 15–17 летних подростков) и достоверное снижение ($p < 0,01$) содержания в сыворотке крови иммуноактивационного

цитокина $TNF\alpha$, а также иммуноактивационных цитокинов – $IFN\gamma$ (на 34–42 % в зависимости от возраста подростков), $IL-2$ (на 34 % у 13–14 летних и на 44 % у 15–17 летних подростков) и $IL-1$ (на 18 % у 13–14 летних и на 35 % у 15–17 летних подростков) (таблица 39).

Для страдающих акне подростков мужского пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет, не имеющих повышенного содержания тяжелых металлов в пробах волос, в сравнении с подростками контрольной подгруппы тех же возрастов были установлены следующие особенности цитокиновой регуляции: 1) существенное (в 1,5 раза) и статистически достоверное повышение ($p < 0,01$) содержания в сыворотке крови иммуносупрессорного цитокина $IL-10$; 2) весьма существенное (от 3,8 до 4,8 раз в зависимости от возраста подростков) и достоверное повышение ($p < 0,01$) содержания в сыворотке крови $IL-8$; 3) существенное (в 3 раза) повышение содержания интеграционно-регуляторного (иммуноактивационного) цитокина $IFN\gamma$ в сыворотке крови; 4) существенное (от 2,4 до 3,3 раз в зависимости от возраста подростков) и достоверное снижение ($p < 0,01$) содержания в сыворотке крови иммуноактивационного цитокина $TNF\alpha$, а также иммуноактивационных цитокинов – $IL-1$ (в 2,9 раз у 13–14 летних и 2,0 раза у 15–17 летних подростков) и $IL-2$ (в 2,7 раз у 13–14 летних и 2,9 раза у 15–17 летних подростков).

Дополнительно проведенный анализ показателей цитокинового профиля контингента обследованных подростков женского пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет, имеющих повышенное содержания тяжёлых металлов в пробах волос (таблица 40), показал, что в подгруппе страдающих акне подростков женского пола в сравнении с подростками контрольной подгруппы тех же возрастов были зафиксированы особенности цитокиновой регуляции, которые в целом были практически идентичны описанным для подростков мужского пола: 1) существенное повышение (приблизительно в 2 раза) содержания иммуносупрессорных цитокинов $IL-10$ и $IL-4$ (для

Таблица 40 – Цитокиновый профиль (содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл) обследованных подростков женского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, М±σ

Цитокин	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	Возраст, лет							
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
IL-1	2,9±0,7	2,6±0,9	2,3±0,9	2,5±0,4	2,8±1,7*	3,4±1,6*	0,8±0,5	1,1±0,7
IL-2	1,4±0,5 [#]	1,5±0,4	0,9±0,2	0,8±0,3	2,3±0,7	1,7±1,6	0,7±0,1	0,8±0,2
IL-4	7,5±0,6 [#]	7,3±0,8 [#]	4,2±0,5	3,8±0,4	3,8±0,4	3,7±0,6	2,9±0,3	3,1±0,4
IL-8	63,8±7,2	52,3±11,6	28,6±9,5	31,4±10,3	57,6±18,7	62,4±23,4	18,7±11,9	23,2±12,6
IL-10	15,7±5,2*	16,5±4,1*	9,1±1,8 [#]	8,5±1,5	14,3±12,5*	16,5±14,8*	5,4±6,3	7,2±4,7
TNFα	1,9±1,2 [#]	1,8±0,7 [#]	2,4±0,6	2,1±0,4	19,8±14,1*	18,3±28,6*	3,2±1,5	2,7±0,4
IFNγ	3,8±2,4 [#]	4,2±2,1 [#]	5,3±1,9	4,2±2,7	9,4±5,2*	8,7±4,6*	4,5±7,2	6,3±5,8

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков из аналогичной подгруппы с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробе волос статистически достоверны, $p < 0,01$.

содержания IL-10 в сыворотке крови страдающих акне подростков обоих возрастов в сравнении с аналогичными по возрасту подростками контрольной группы различия статистически достоверны ($p < 0,01$); 2) существенное повышение (от 1,6 до 2,2 раз в зависимости от возраста обследованных подростков) содержания IL-8 в сыворотке крови; 3) уменьшение (приблизительно на 20 %) содержания иммуноактивационного цитокина TNF α в сыворотке крови, а также иммуноактивационных цитокинов – IFN γ (на 28 % только у подростков в возрасте 13–14 лет), IL-1 (на 4–20 % в зависимости от возраста обследованных подростков), IL-2 (на 36–47 % в зависимости от возраста обследованных подростков),

Для страдающих акне подростков женского пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет, не имеющих повышенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос, в сравнении с подростками контрольной подгруппы тех же возрастов, были установлены следующие особенности профиля цитокинов в периферической крови обследованных подростков, характеризующие цитокиновую регуляцию в период пубертата: 1) существенное (более, чем в 2 раза) и статистически достоверное ($p < 0,01$) увеличение содержания в сыворотке крови иммуносупрессорных цитокинов – IL-10 и IL-4 (содержание в сыворотке IL-4 было увеличено на 31 % у 13–14 летних и на 20 % у 15–17 летних подростков); 2) весьма существенное (приблизительно в 3 раза) увеличение содержания в сыворотке крови IL-8; 3) крайне значительное (в 6,2 раза у 13–14 летних и в 6,8 раз у 15–17 летних подростков) и статистически достоверное увеличение ($p < 0,01$) содержания в сыворотке крови «провоспалительного» (иммуноактивационного) TNF α и значительное увеличение содержания иммуноактивационных цитокинов – интегративно-регуляторных цитокинов: IFN γ (содержание IFN γ в сыворотке крови статистически достоверно увеличено $/p < 0,01/$ в 2,0 раза и 1,4 раза в зависимости от возраста обследованных лиц) и IL-2 (содержание данного цитокина увеличено в 3,3 раза и 2,1 раз в зависимости от возраста

обследованных лиц), а также весьма существенное (в 3,5 раза у 13–14 летних и в 3,1 раз у 15–17 летних подростков) и статистически достоверное увеличение ($p < 0,01$) содержания в сыворотке крови «провоспалительного» (иммуноактивационного) цитокина IL-1.

Очевидно, что описанные выше характерные особенности нарушений цитокиновой регуляции у страдающих акне подростков с повышенным или же нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос имеют все признаки формирующейся вторичной дисфункции иммунной системы, при которой развившиеся и углубляющиеся иммунные нарушения преимущественно затрагивают систему цитокинов, обуславливая дисбаланс цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности.

Патогенетическая структура цитокинового дисбаланса, выявленного в период пубертата у страдающих акне подростков с сопутствующим увеличением содержания тяжёлых металлов в пробах волос (что очевидно формирует и общий микроэлементный дисбаланс с дефицитом критически важных для нормального функционирования иммунной системы селена и цинка), включает такие звенья патогенеза дисфункции иммунной системы, как: существенное увеличение содержания в сыворотке крови иммуносупрессорных цитокинов – IL-10 и IL-4, напротив, уменьшение содержания цитокинов с иммуноактивационным потенциалом – классических «провоспалительных» цитокинов: TNF α и IL-1, IL-8, а также интегративно-регуляторных цитокинов с выраженными иммуноактивационными эффектами – IL-2 и IFN γ .

Перечисленные звенья цитокинового дисбаланса обычно классифицируют как проявления ассоциированной с цитокинами регуляторной иммуносупрессии. Данные проявления расцениваются как один из важных компонентов развивающейся системной (общей) иммунодепрессии на начальном (раннем) этапе (стадии) её формирования [Козлов В.К. и др., 2019]. При углублении ассоциированной с цитокинами регуляторной иммуносупрессии далее неизбежно развивается

иммуносупрессия, ассоциированная с уменьшением числа иммунокомпетентных клеток, которая последовательно усугубляется в ряду следующих нарушений иммунореактивности: субпопуляционная лимфопения по лимфоцитам Т-хелперам или Т-киллерам, лимфопения Т-лимфоцитов, общая лимфопения.

При выполнении настоящего исследования установлено, что описанные выше особенности формирования иммунных расстройств в большей степени характерны для страдающих акне подростков мужского пола с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос. Эти особенности хорошо согласуются с закономерностями, выявленными при изучении особенностей нарушений клеточного иммунитета у обследованных подростков мужского и женского пола, проживающих на экологически неблагоприятных по тяжелым металлам территориях Подмосковья.

В то же время по данным ряда литературных источников, у практически здоровых подростков повышение уровня половых гормонов в период пубертата с преобладанием андрогенов, действительно сопровождается подавлением клеточного звена иммунитета при одновременной активации гуморального звена. При этом, для практически здоровых подростков в период полового созревания характерно повышение в периферической крови общего уровня циркулирующих В-лимфоцитов по типу поликлональной активации. Гуморальный иммунный ответ при этом закономерно сопровождается, помимо повышения числа В-лимфоцитов в системной циркуляции, увеличением абсолютного количества лимфоцитов многих специфичностей за счет функциональной пролиферации клеток лимфоидной ткани и снижения содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов Е класса.

Результаты исследований ряда авторов свидетельствуют также, что в пубертатный период у практически здоровых подростков женского пола начало менструального цикла сопровождается появлением циркулирующих

в периферической крови антинуклеарных антител, и раннее начало половой жизни в этот период приводит к увеличению их количества.

Взаимосвязь между иммунной и женской репродуктивной системами определяется присутствием иммунокомпетентных клеток в яичниках и увеличением их количества в течение цикла. Рядом авторов отмечается также активное участие клеток иммунной системы и цитокинов во всех фазах менструального цикла, который в пубертатный период устанавливается у девочек. К тому же известно, что дифференцировку В-лимфоцитов и активацию Т-лимфоцитов, помимо цитокинов соответствующей активности, способны обеспечивать метаболиты эстрогенных гормонов [Троценко А.А., 2015; Демина О.М. и др., 2015].

3.7 Оценка состояния биохимического гомеостаза страдающих акне и практически здоровых подростков с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос

Состояние биохимического гомеостаза контингентов обследованных подростков, проживающих в Московской области, оценивали по ряду общепринятых биохимических показателей, которые характеризуют развитие ряда патологических процессов в организме: уровню (концентрациям) общего белка и альбумина в сыворотке крови, характеризующему белок-синтетическую функцию печени; активности ферментов АЛАТ и АсАТ сыворотки крови, характеризующей функциональное состояние печени и являющейся критерием выраженности цитолитического синдрома; уровням (концентрациям) креатинина и мочевины в сыворотке крови, характеризующим функциональное состояние почек и мочевыводящих путей; уровням глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови, характеризующим углеводный и липидный обмен.

Результаты определения показателей биохимического гомеостаза контингентов обследованных подростков иллюстрируют данные, представленные в таблицах 41 и 42.

При сравнении биохимических показателей в подгруппах (контингентах) страдающих акне обследованных подростков мужского пола с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос установили: статистически достоверное увеличение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, повышение уровня общего белка в сыворотке; статистически достоверное уменьшение содержания глюкозы и креатинина, а также снижение содержания мочевины у страдающих акне подростков, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, в сравнении с подростками, не имеющими повышенного содержания тяжёлых металлов (таблица 41). Однако, для таких показателей, как содержание общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины установленные значения показателей у страдающих акне контингентов обследованных подростков не имели достоверных отличий в сравнении с подростками контрольных подгрупп.

Дополнительно проведенный анализ показателей биохимического гомеостаза контингента обследованных подростков мужского пола, не имеющих повышенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос, показал, что в подгруппе страдающих акне подростков мужского пола в сравнении с подростками контрольной подгруппы были зафиксированы более высокие показатели креатинина и глюкозы, а также, более низкие значения активности аланиновой аминотрансфразы в сыворотке крови. В частности, у страдающих акне 13–14 летних подростков мужского пола значения содержания креатинина были на 36 % достоверно выше ($p < 0,01$), глюкозы на 20 % достоверно выше ($p < 0,01$), а активность аланиновой

Таблица 41 – Показатели биохимического гомеостаза обследованных подростков мужского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Показатель	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
Возраст, лет								
Общий белок в г/л	85,1±21,3	84,2±18,7	75,8±17,9	76,3±16,4	74,5±16,8	75,6±15,2	72,4±14,6	73,2±15,1
ТГ, ммоль/л	1,2±0,5	1,2±0,7	1,5±0,6	1,4±0,3	1,2±0,5	1,4±0,7	1,1±0,6	1,4±0,5
ОХС, ммоль/л	4,8±1,2	4,6±0,9	4,4±1,3	4,3±1,6	5,1±1,2	4,8±1,3	4,4±0,9	4,9±1,2
НЭЖК, ммоль/л	0,5±0,2	0,4±0,3	0,5±0,2	0,3±0,1	0,5±0,1	0,3±0,1*	0,5±0,1	0,5±0,1
Мочевина, ммоль/л	5,4±0,5	5,5±0,7	5,1±0,6	5,2±0,8	6,4±0,5	6,8±1,1	5,7±0,7	5,9±0,8
Креатинин, мкмоль/л	43,1±14,2 [#]	44,8±11,6 [#]	46,5±12,3	47,3±14,2	69,2±16,2*	63,6±11,8*	44,5±11,3	43,4±12,9
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,7 [#]	3,4±0,5 [#]	3,2±0,4	3,5±0,8	4,5±0,5*	4,6±0,6*	3,6±0,5	3,3±0,7
АлАТ, МЕ/л	35,1±3,6 [#]	32,8±2,4 [#]	25,3±3,6	27,6±3,1	22,4±1,2*	21,2±1,4*	22,4±1,6	23,6±1,5
АсАТ, МЕ/л	35,4±3,1 [#]	34,2±2,4 [#]	32,6±1,7	31,5±2,3	28,3±1,6	29,2±1,5	31,8±1,4	29,7±1,2

Примечание: * – различия относительно подростков контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков из аналогичной подгруппы с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробе волос статистически достоверны, $p < 0,01$.

аминотрансфразы на 8 % достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у подростков аналогичного возраста контрольной подгруппы (таблица 41).

Несмотря на то, что значения перечисленных показателей находятся в пределах принятого нормативного диапазона значений, данные наблюдения, вероятно, свидетельствуют о более высоком уровне катаболических процессов у страдающих акне подростков, в сравнении с практически здоровыми подростками контрольной подгруппы, что может быть обусловлено нарушениями при акне гормональной регуляции процессов обмена веществ и энергии.

При сравнении биохимических показателей в подгруппах (контингентах) страдающих акне обследованных подростков женского пола с повышенным и нормальным содержанием тяжелых металлов в пробах волос установили: статистически достоверное увеличение активности аланиновой трансаминазы, повышение уровня общего белка в сыворотке; уменьшение содержания глюкозы, креатинина и мочевины у страдающих акне подростков, имеющих повышенное содержание тяжелых металлов в пробах волос, в сравнении с подростками, не имеющими повышенного содержания тяжёлых металлов (таблица 42).

Дополнительно проведенный анализ показателей биохимического гомеостаза контингента обследованных подростков женского пола, не имеющих повышенного содержания тяжелых металлов в пробах волос, показал, что у страдающих акне подростков женского пола с нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос в сравнении с подростками аналогичной контрольной подгруппы было достоверно повышено содержание креатинина и глюкозы в сыворотке крови. В частности, у 13–14 летних страдающих акне подростков женского пола показатели содержания в сыворотке крови креатинина и глюкозы достоверно увеличены ($p < 0,01$), а активность аланиновой аминотрансфразы, напротив, достоверно снижена на 24 % в сравнении с практически здоровыми подростками аналогичного возраста ($p < 0,01$). У 15–17 летних страдающих акне подростков женского

Таблица 42 – Показатели биохимического гомеостаза обследованных подростков женского пола разного возраста: зависимость от содержания тяжёлых металлов в пробах волос, $M \pm \sigma$

Показатель	Подростки с повышенным уровнем тяжёлых металлов				Подростки без повышенного уровня тяжёлых металлов			
	Подростки с акне		Подростки контрольной группы		Подростки с акне		Подростки контрольной группы	
	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17	13-14	15-17
Возраст, лет								
Общий белок, г/л	82,3±11,4	81,4±12,5	78,5±9,3	77,6±8,1	72,5±6,8	73,4±5,7	69,4±4,6	71,2±5,2
ТГ, ммоль/л	1,4±0,5	1,3±0,6	1,1±0,6	1,3±0,4	1,2±0,5	1,4±0,7	1,1±0,6	1,4±0,5
ОХС, ммоль/л	4,2±1,3	4,9±1,1	4,2±1,4	4,5±1,2	5,2±1,4	4,9±1,2	4,3±0,8	4,6±1,1
НЭЖК, ммоль/л	0,4±0,1	0,5±0,3	0,4±0,3	0,3±0,1	0,4±0,2	0,3±0,1*	0,5±0,1	0,5±0,1
Мочевина, ммоль/л	5,8±0,8	5,7±0,6	5,3±0,7	5,1±0,8	7,2±0,7	7,7±1,2	5,4±0,8	5,2±0,9
Креатинин, мкмоль/л	48,4±12,6	42,7±13,5	49,6±9,8	47,4±11,7	67,4±16,2*	65,3±12,6*	42,3±11,3	41,2±14,1
Глюкоза, ммоль/л	3,9±0,8	3,7±0,3	3,1±0,5	3,2±0,6	4,7±0,5*	4,9±0,7*	3,7±0,4	3,6±0,8
АлАТ, МЕ/л	32,2±2,3 [#]	33,5±2,7 [#]	24,3±2,8	23,6±3,5	21,3±1,7*	19,1±1,5*	18,1±1,6	14,5±1,3
АсАТ, МЕ/л	34,3±3,4	31,6±1,8	30,8±1,6	29,4±1,1	23,4±1,5*	24,7±1,4	17,8±1,6	19,4±1,1

Примечание: * – различия относительно подростков из контрольной группы аналогичного возраста статистически достоверны, $p < 0,01$; [#] – различия относительно подростков из аналогичной подгруппы без генотоксических эффектов статистически достоверны, $p < 0,01$.

пола показатели содержания в сыворотке крови креатинина и глюкозы также достоверно повышены – на 37 % и 27 %, соответственно ($p < 0,01$), а активность аланиновой аминотрансферазы, напротив, на 22 % достоверно снижена в сравнении с практически здоровыми подростками аналогичного возраста ($p < 0,01$). У 15–17 летних страдающих акне подростков женского пола с нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос были зафиксированы достоверно более низкие показатели неэтерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), а именно снижение содержания НЭЖК на 40 % в сравнении с подростками аналогичной группы практически здоровых лиц того же возраста ($p < 0,01$) (таблица 42).

Перечисленные выше показатели биохимического гомеостаза подростков женского пола (впрочем, как и у подростков мужского пола) находились в пределах референтных значений нормативного диапазона.

Изменения, зафиксированные при оценке показателей биохимического гомеостаза, страдающих акне и практически здоровых подростков мужского и женского пола в период пубертата, могут расцениваться как признаки интенсификации катаболических процессов, что может быть обусловлено нарушениями гормональной регуляции процессов обмена веществ и энергообеспечения организма при сочетанном воздействии на организм подростков факторов этиопатогенеза акне и дерматотоксического потенциала тяжёлых металлов.

3.7 Взаимосвязи изменений микроэлементного баланса и параметров эндокриноиммунной регуляции при акне подростков: разработка прогностического алгоритма формирования и клинического течения заболевания у подростков в период пубертата при воздействии тяжелых металлов

Результаты, полученные при проведении исследования, позволяют предполагать наличие, по крайней мере, двух различных механизмов формирования и прогрессирования акне у обследованных контингентов

подростков. Первый механизм, который можно определить, как классический или гормональный, обусловлен превалированием в патогенезе акне нарушений эндокринной регуляции гонадотропных гормонов. Вторым механизмом формирования и прогрессирования акне у обследованных подростков обусловлен преобладанием в патогенезе акне вклада феномена дерматотоксичности металлополлютантов – тяжёлых металлов: свинца, ртути, кадмия и сопутствующего микроэлементного дисбаланса. Тяжёлые металлы в организм подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, в основном поступают с загрязненным промышленными и транспортными выбросами воздухом и в меньшем количестве из почвы территории проживания.

Клиническая картина акне у подростков не всегда позволяет дифференцировать превалирующий механизм формирования и прогрессирования заболевания, в то время как разработка алгоритма определения у конкретных лиц превалирующего механизма формирования акне позволит назначать пациентам более эффективную патогенетическую терапию.

Для разработки прогностического алгоритма, позволяющего относить по ряду рекомендуемых признаков конкретный клинический случай заболевания акне у подростков к преимущественно развивающемуся по гормональному или же токсическому механизму, провели дискриминантный анализ ряда показателей, которые описаны далее.

Анализ результатов определения содержания микроэлементов, включая тяжелые металлы, в пробах волос, результатов определения скрытой нестабильности генома с использованием микроядерного теста, показателей эндокринной регуляции уровня гонадотропных гормонов и иммунного статуса, показал, что из всех использованных при проведении исследования показателей и критериев для выявления превалирующего механизма формирования и прогрессирования заболевания у страдающих акне подростков наиболее подходят следующие семь критериев: содержание

жизненно необходимых микроэлементов селена (Se) и цинка (Zn), содержание тяжелых металлов свинца (Pb) и ртути (Hg) в пробах волос, количество микроядер в клетках букального эпителия (Мя), содержание тестостерона (Тс) в сыворотке крови и значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Перечисленные наиболее информативные критерии были отобраны с использованием методов корреляционного анализа и уточнены с помощью методов дискриминантного анализа (основанного на применении для оценок критерия Лямбда Уилкса) (таблица 43 и 44).

Таблица 43 – Корреляционные взаимосвязи показателей микроядерного теста, параметров элементного и критериев иммунного статусов у страдающих акне подростков женского пола

Показатель	М	σ	Se	Zn	Pb	Hg	МЯ	Тс	ИРИ
Se	0,58	0,31	1,00	0,55	-0,74	-0,39	-0,78	-0,58	-0,68
Zn	120,49	16,63	0,55	1,00	-0,42	-0,25	-0,52	-0,42	-0,38
Pb	3,17	1,52	-0,74	-0,42	1,00	0,41	0,69	0,53	0,62
Hg	2,70	0,51	-0,39	-0,25	0,41	1,00	0,33	0,32	0,26
МЯ	46,0	16,55	-0,78	-0,52	0,69	0,33	1,00	0,54	0,63
Тс	11,84	3,52	-0,58	-0,42	0,53	0,32	0,54	1,00	0,52
ИРИ	1,41	0,12	-0,68	-0,38	0,62	0,26	0,63	0,52	1,00

Таблица 44 - Корреляционные взаимосвязи показателей микроядерного теста, параметров элементного и критериев иммунного статусов у страдающих акне подростков мужского пола

Показатель	М	σ	Se	Zn	Pb	Hg	МЯ	Тс	ИРИ
Se	0,55	0,18	1,00	0,52	-0,48	-0,62	-0,52	-0,52	0,66
Zn	138,66	15,97	0,52	1,00	-0,56	-0,77	-0,54	-0,60	0,81
Pb	3,56	1,62	-0,48	-0,56	1,00	0,74	0,67	0,41	-0,76
Hg	3,35	1,12	-0,62	-0,77	0,74	1,00	0,72	0,60	-0,94
МЯ	43,47	15,40	-0,52	-0,54	0,67	0,72	1,00	0,41	-0,73
Тс	11,82	4,06	-0,52	-0,60	0,41	0,60	0,41	1,00	-0,61
ИРИ	6,22	5,68	0,66	0,81	-0,76	-0,94	-0,73	-0,61	1,00

Далее с помощью подходов и методов корреляционного анализа отобрали показатели, демонстрирующие наиболее сильные корреляционные взаимосвязи (таблица 45).

Таблица 45 – Ранговые корреляции Спирмена, $p < 0,05$

Показатель	Микроядра	Pb	Hg
Микроядра	1,00	0,72	0,72
Pb	0,72	1,00	0,74
Hg	0,72	0,74	1,00

Полученные взаимосвязи послужили основанием разработки алгоритма, позволяющего дифференцировать у обследованных подростков различные механизмы формирования и прогрессирования акне.

Для достижения поставленной цели использовали подходы и методы дискриминантного анализа (таблица 46 и 47).

Таблица 46 – Итоги анализа дискриминантной функции переменных в модели для подростков женского пола

Показатель (критерий)	Лямбда Уилкса: 0,07158 при бл. F (7,149) = 276,08 $p < 0,0000$	Частная Лямбда	F- исключ (1,149)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
Se	0,12	0,58	109,48	0,00	0,96	0,04
Zn	0,07	0,98	2,51	0,12	0,95	0,05
Pb	0,08	0,85	25,60	0,00	0,97	0,03
Hg	0,07	0,97	4,88	0,03	0,96	0,04
МЯ	0,08	0,92	12,79	0,00	0,96	0,04
Tc	0,08	0,95	8,44	0,00	0,98	0,02
ИРИ	0,09	0,80	37,55	0,00	0,96	0,04

Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у подростков женского пола, свидетельствуют о наибольшем весовом вкладе содержания (концентрации) селена и наименьшем содержания (концентрации) цинка в пробах волос обследованных лиц.

Таблица 47 – Итоги анализа дискриминантной функций переменных в модели для подростков мужского пола

Показатель (критерий)	Лямбда Уилкса: 0,00838 при бл. F (7,140)=2366,7 p<0,0000	Частная Лямбда	F-исключ (1,140)	р- уров.	Толер.	1- толер. (R- кв.)
Se	0,0086	0,9787	3,0475	0,0831	0,9379	0,0621
Zn	0,0086	0,9703	4,2842	0,0403	0,9071	0,0929
Pb	0,0084	0,9926	1,0368	0,3103	0,9086	0,0914
Hg	0,0086	0,9777	3,1944	0,0761	0,9575	0,0425
МЯ	0,0084	0,9982	0,2517	0,6166	0,9150	0,0850
Tc	0,0084	0,9998	0,0265	0,8708	0,8867	0,1133
ИРИ	0,0763	0,1098	1134,7810	0,0000	0,9871	0,0129

Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у подростков мужского пола, свидетельствуют о наибольшем весовом вкладе показателя иммунорегуляторного индекса и наименьшем содержания (концентрации) свинца в пробах волос обследованных лиц.

Предположили, что существуют две или более совокупности различных параметров, и имеется возможность оперировать множеством выборочных наблюдений с использованием этих совокупностей параметров. Задача дискриминантного анализа состоит в построении с помощью этих выборочных наблюдений правила, позволяющего отнести каждое новое наблюдение к одной из имеющихся совокупностей.

С учетом цели настоящего исследования были рассмотрены две генеральные совокупности показателей, характеризующих морфофункциональное состояние организма обследованных контингентов подростков. При этом, каждая из совокупностей показателей характеризует группу лиц с различными механизмами формирования акне. У подростков, входящих в ту или иную генеральную совокупность, определялись

показатели, характерные для одного из двух возможных механизмов формирования акне. При их отборе учитывалась степень информативности (по величине t-критерия Стьюдента и корреляционным связям с внешним критерием). Задача заключалась в том, чтобы «разбить» пространство p-признаков на две области классифицирования.

Решение поставленной задачи достигалось путем расчета на ПЭВМ по специальной программе «STATISTICA 10.0» дискриминантных функций. Итоговые результаты дискриминантного анализа свидетельствуют о неслучайном характере распределения страдающих акне подростков в многомерном пространстве имеющих признаков.

Значения коэффициентов дискриминантной функции для страдающих акне подростков женского пола представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Значения коэффициентов дискриминантной функции для распознавания группы 1 (с токсическим механизмом формирования акне) и группы 2 (с гормональный механизм формирования акне) у подростков женского пола

Показатель	Значение коэффициентов	
	G 1:1 p=0,767	G 2:2 p=0,754
Se, мкг/г	-1,461	38,35
Zn, мкг/г	0,542	0,61
Pb, мкг/г	3,88	0,59
Hg, мкг/г	19,08	16,14
МЯ,	0,81	0,58
Тс	1,80	1,14
ИРИ	235,45	193,21
Константа	-280,04	-218,71

В варианте расчета дискриминантной функции информативность оказалась достаточно высокой - 75% ($p < 0,001$).

В данном случае:

1) $F(x) = -1,46X_1 + 0,54X_2 + 3,88X_3 + 19,08X_4 + 19,08X_5 + 0,81X_6 + 1,8X_7 - 280,04$ (для группы 1);

2) $F(x) = 38,35X_1 + 0,61X_2 + 0,59X_3 + 16,14X_4 + 0,58X_5 + 1,14X_6 + 193,21X_7 - 218,71$ (для группы 2),

где X_1 – Селен,

X_2 – Цинк,

X_3 – Свинец,

X_4 – Ртуть,

X_5 – МЯ,

X_6 – Тестостерон,

X_7 – ИРИ

Значения коэффициентов дискриминантной функции для страдающих акне подростков мужского пола представлены в таблице 49.

Таблица 49 – Значения коэффициентов дискриминантной функции для распознавания группы 1 (с токсическим механизмом формирования акне) и группы 2 (с гормональный механизм формирования акне) у подростков мужского пола

Показатель	Значение коэффициентов	
	G 1:1 p=0,785	G 2:2 p=0,812
Se, мкг/г	46,026	71,363
Zn, мкг/г	1,732	2,159
Pb, мкг/г	0,597	-1,294
Hg, мкг/г	29,048	20,209
МЯ,	0,245	0,152
Тс	2,640	2,740
ИРИ	8,744	47,144
Константа	-215,849	-531,488

В варианте расчёта дискриминантной функции информативность оказалась также достаточно высокой — более 75% ($p < 0,001$). В данном случае:

$F(\text{tox})=46,02X_1+1,73X_2+0,59X_3+29,04X_4+0,24X_5+2,64X_6+8,74X_7-$
215,84 (для группы 1);

$F(\text{horm})=71,36X_1+2,15X_2-1,29X_3+20,21X_4+0,15X_5+2,74X_6+47,14X_7-$
531,48 (для группы 2).

При $F(\text{tox}) > F(\text{horm})$, следует относить обследуемого подростка к группе лиц с преимущественно токсическим механизмом формирования акне, и наоборот при $F(\text{horm}) > F(\text{tox})$, – к группе лиц с преимущественно гормональным механизмом.

Разработанные решающие правила дифференциации групп обследованных подростков с использованием критериев микроэлементного статуса, биохимических, иммунологических и цитогенетических показателей обеспечивают точность прогноза более 75 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие темпы урбанизации с ростом населения насыщенных промышленными предприятиями и автотранспортом крупных городов приводят к формированию экологически неблагоприятных условий проживания, в частности к повышению уровня тяжёлых металлов в атмосферном воздухе и почве. Неблагоприятные экологические факторы негативно влияют на состояние здоровья населения крупных городов и других территорий проживания, в особенности той части населения, которая относится к группам риска развития различной патологии, включая детей и подростков.

Кожа, являясь морфофункциональным барьером между внешней средой и организмом, играет роль одного из органов-мишеней воздействия токсичных для организма химических факторов среды обитания – тяжёлых металлов, обладающих высоким генотоксическим потенциалом.

Тяжёлые металлы наиболее опасны для детей и подростков, так как период полового созревания сопровождают нейроэндокриноиммунные перестройки организма, и интегративно регуляторная система жизнеобеспечения на протяжении этого периода работает с напряжением.

Среди заболеваний кожи у детей и подростков самая распространенная форма дерматопатологии – акне. Сложность лечения этого заболевания определяется многокомпонентным этиопатогенезом акне, включающим наследственные, нейровегетативные, гормональные, иммунные и многие другие факторы и механизмы. Роль факторов хронической интоксикации, включая дерматотоксичность металлополлютантов, в этиопатогенезе акне практически не изучена.

Для достижения поставленной цели исследования – совершенствования патогенетически обоснованных подходов диагностики и лечения акне у подростков при наличии хронического воздействия тяжёлых металлов было необходимо: во-первых, оценить вклад тяжёлых

металлов в экологическую опасность территорий проживания обследуемых контингентов подростков и выраженность микроэлементного дисбаланса у проживающих на этих территориях подростков, а также выявить наиболее значимые компоненты микроэлементного дисбаланса у страдающих акне и практически здоровых подростков; во-вторых, оценить с использованием методов выявления скрытой генетической нестабильности, в частности микроядерного теста, генотоксичность тяжёлых металлов для подростков в период пубертата; в-третьих, выявить при воздействии на организм подростков тяжёлых металлов роль микроэлементного дисбаланса и его компонентов на морфометрические и гормональные показатели полового развития страдающих акне и практически здоровых подростков, а также основные показатели их иммунологического статуса и биохимического гомеостаза организма; в-четвертых, установить взаимосвязь и исследовать характер взаимоотношений выбранных оценочных критериев гено-, дерматотоксичности тяжёлых металлов, вызываемых этими токсикантами и сопутствующим микроэлементным дисбалансом гормональноиммунных нарушений с характером клинического течения акне у подростков в период пубертата; в-пятых, разработать прогностический алгоритм формирования и клинического течения акне у подростков в условиях воздействия на организм тяжёлых металлов и определить ведущий патогенетический механизм развития акне у подростков в период пубертата.

В процессе достижения поставленной цели и решения основных задач исследования с использованием современных физико-химических, клинических, клинико-лабораторных, статистических методов анализа: 1) оценивали уровень загрязнения металлами, включая тяжёлые, территорий проживания обследованных контингентов подростков и определяли микроэлементный статус организма обследованных подростков; 2) проводили сравнительный анализ полового развития подростков по выраженности вторичных половых признаков и изучали в период пубертата у подростков мужского и женского пола страдающих

акне и практически здоровых состоянии эндокриноиммунной регуляции с определением уровня гонадотропных гормонов и параметров иммунологического статуса, а также ряда параметров биохимического гомеостаза.

В исследование было включено 595 подростков, из них: 294 практически здоровых подростков (152 подростка женского пола и 142 подростка мужского пола) и 301 страдающих акне подростков (155 подростков женского пола и 146 подростков мужского пола). При проведении анализа все обследованные подростки были разделены на подгруппы по возрасту: 13–14 лет и 15–17 лет.

Анализ загрязнения атмосферного воздуха и почв металлами, включая потенциально токсичные тяжёлые металлы – свинец, ртуть, кадмий, проведенный в населенных пунктах трех подмосковных районов – Химкинского, Подольского и Одинцовского, где проживали обследованные подростки, показал различную степень экологического благополучия по тяжёлым металлам территорий проживания обследованных подростков.

По результатам проведенного анализа, прежде всего, обращают на себя внимание выявленные при оценке экологического благополучия объектов внешней среды более высокие показатели экологически наиболее опасных тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия в Подольском и Химкинском районах Московской области. Так, показатели концентрации свинца в пробах воздуха на этих территориях превышали аналогичные показатели в Одинцовском районе – наиболее благоприятной в экологическом плане территории Подмосковья, более чем в три раза, а ртути – в три-четыре раза. Также в этих районах зафиксировали более высокие показатели содержания в воздухе меди и цинка, а в Химкинском районе – ещё и железа.

Дополнительно проведенный анализ загрязнения металлами почв территорий проживания обследованных подростков позволил установить наличие загрязнения почв на территориях их проживания. В пробах почв из населенных пунктов Подольского и Химкинского районов было выявлено

значимо более высокое содержание в почве таких металлов, как ртуть, свинец, никель и хром. При этом содержание тяжелых металлов свинца и кадмия было в пробах почв в четыре раза, а ртути в три раза выше, чем в почве Одинцовского района. В то же время на территории включенного в анализ Химкинского района было выявлено существенно более высокое содержание в почве хрома, кобальта и марганца в сравнении с территорией Одинцовского района.

Однако, следует заметить, что содержание вышеперечисленных металлов в почвах населенных пунктов, где проживали обследованные подростки, существенно не отличалось от содержания данных тяжёлых металлов, которое типично для территорий крупных промышленных городов.

Изучение микроэлементного баланса организма страдающих акне и практически здоровых подростков, проживающих на экологически неблагоприятных территориях Московской области, проводили с использованием современных спектрометрических методов – масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой и методом атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией и Зеемановской коррекцией. При этом, спектрометрическими методами определяли содержание микроэлементов в пробах волос обследованных подростков, а для уточнения вклада тяжёлых металлов в развитие микроэлементного дисбаланса организма дополнительно определяли содержание свинца, ртути и кадмия в моче.

При изучении микроэлементного статуса подростков, проживающих на экологически проблемных по содержанию токсичных металлов территориях Подмосковья, установили, что у обследованных лиц имеет место микроэлементный дисбаланс организма, в генезе которого наиболее значима роль повышенного в сравнении с референтными показателями содержания в организме тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия и, напротив, пониженного уровня эссенциальных металлов – цинка и селена.

У страдающих акне подростков обоих полов, в особенности проживающих на территориях экологически менее благоприятных по тяжёлым металлам районов Подмосковья, в частности на территориях Подольского и Химкинского районов, описанные выше количественные показатели микроэлементного дисбаланса организма существенно более выражены, чем у там же проживающих подростков соответствующих контрольных подгрупп и у страдающих акне подростков, проживающих в Одинцовском районе.

Аналогичная закономерность была выявлена и применительно к распространенности микроэлементного дисбаланса описанного выше типа среди страдающих акне и практически здоровых подростков. Так, среди подростков, проживающих в Одинцовском районе и страдающих акне, снижение концентрации селена и цинка в пробах волос определялось у 11-13 % обследованных подростков. Для сравнения, сниженное содержание селена в пробах волос страдающих акне подростков определялась у 26 % обследованных лиц из Химкинского и 27 % лиц из Подольского районов, а цинка у 16 % обследованных лиц из Химкинского района и у 22 % лиц из Подольского района. Среди страдающих акне подростков, проживающих в экологически наиболее благополучном Одинцовском районе Московской области, увеличение содержания тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия было зафиксировано у 10-14 % обследованных лиц. Среди страдающих акне подростков, проживающих в Подольском районе, выявили повышенное содержание в пробах волос: ртути – у 20 %, свинца – у 23 % и кадмия – у 24 % обследованных лиц. Среди страдающих акне подростков, проживающих в Химкинском районе, повышенное содержание в пробах волос зафиксировали: ртути – у 18 %, кадмия – у 24 % и свинца – у 25 % обследованных лиц.

Анализ микроэлементного состава волос и определение микроэлементного статуса организма подростков, имеющих патологию кожи, несомненно, весьма полезны для оценки экологического благополучия

территорий проживания и выраженности антропогенного загрязнения среды обитания тяжёлыми металлами и другими экотоксикантами. Способность волос накапливать химические элементы позволяет использовать диагностическую технологию определения содержания микроэлементов в пробах волос для оценки микроэлементного статуса организма, а наличие микроэлементного дисбаланса у подростков и его характер могут быть индикатором загрязнения территорий их проживания и показателями экологического благополучия данных территорий.

Очевидно также, что воздействие на организм тяжёлых металлов, которые являются экотоксикантами и, проявляя дерматотоксичность, способны при хронической интоксикации инициировать микроэлементный дисбаланс организма может быть значимым компонентом этиопатогенеза акне у подростков.

Одним из признаков генотоксичности тяжёлых металлов является их способность при хронической интоксикации инициировать в чувствительных к их воздействию клетках скрытую нестабильность генома. Потенциальную генотоксичность тяжёлых металлов по их способности инициировать скрытую нестабильность генома клеток букального эпителия оценивали с использованием микроядерного теста у подростков, проживающих в различных районах Подмосковья и страдающих акне или же практически здоровых. По результатам выполненного в этом направлении исследования оказалось, что признаки генотоксичности тяжёлых металлов у страдающих акне подростков, проживающих на экологически неблагоприятных по тяжёлым металлам территориях Подмосковья, более выражены, чем у подростков с акне, проживающих в наиболее экологически благополучном Одинцовском районе, и у практически здоровых подростков, проживающих на тех же территориях. Так, у страдающих акне подростков независимо от пола и возраста, проживающих в Подольском и Химкинском районах, показатели микроядерного теста были статистически достоверно увеличенными (увеличение числа клеток с микроядрами и аномалиями

ядер/1000 клеток на 61–75 %) в сравнении с аналогичной группой подростков, проживающих в Одинцовском районе. Также установили, что среди проживающих в разных районах Подмосковья и страдающих акне подростков, проявления кариопатологии – признаки скрытой генетической нестабильности встречаются значительно чаще (в 2–3 раза), чем у там же проживающих практически здоровых подростков. Из общего числа обследованных подростков обоего пола и различного возраста, проживающих на разных по уровню обусловленной тяжелыми металлами экологической опасности территориях, признаки скрытой нестабильности генома были выявлены в клетках буккального эпителия 128 страдающих акне подростков и лишь у 55 подростков контрольной группы, что, соответственно, составило 22 % и 9 % от численности обследованной популяции подростков Подмосковья.

Данное наблюдение предполагает наличие взаимосвязи между заболеваемостью акне и инициированной избытком тяжёлых металлов скрытой нестабильностью генома, что, в свою очередь, может быть также подтверждением и вероятности в период полового созревания подростков наличия взаимосвязи между генотоксичностью и дермотоксичностью тяжёлых металлов.

В процессе выполнения исследования дополнительно, используя критерии дерматологического индекса акне, проанализировали характер распределения страдающих акне подростков обоего пола и разного возраста по тяжести клинического течения заболевания в зависимости от наличия или же отсутствия признаков генотоксичности тяжёлых металлов. Оказалось, что среди подростков с невыраженными клиническими проявлениями акне (легкая и средняя по тяжести клинического течения формы акне) зависимость клинических проявлений акне от наличия у обследованных подростков признаков генотоксичности тяжёлых металлов практически отсутствует. Однако с возрастанием тяжести клинического течения акне (тяжелая клиническая форма акне) зависимость клинических проявлений

акне от наличия у обследованных подростков генотоксичности тяжёлых металлов несомненна и прослеживается практически во всех подгруппах подростков (как по полу, так и по возрасту). Среди обследованных подростков обоего пола доля подростков с тяжёлой формой акне и признаками генотоксичности оказалась практически в два раза выше доли подростков с тяжёлым течением акне и без признаков генотоксичности.

Роль тяжелых металлов и дисбаланса микроэлементов, ассоциированного с их высоким содержанием в способных к накоплению их в биологических средах, в регуляции процесса полового созревания гонадотропными гормонами изучали с включением в исследование контингентов, страдающих акне и практически здоровых подростков. Выполняя данный раздел исследования, анализировали содержание пептидных и стероидных половых гормонов: лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона и кортизола в крови страдающих акне и практически здоровых подростков обоего пола, которые имели и не имели повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос.

При анализе средних значений содержания половых гормонов в крови страдающих акне подростков мужского пола, имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, статистически значимых изменений содержания перечисленных выше гормонов в сравнении с их содержанием у практически здоровых подростков, также имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов, не выявили.

Напротив, у страдающих акне подростков мужского пола, не имеющих повышенного уровня тяжёлых металлов в пробах волос, зафиксировали ряд статистически значимых изменений в уровне половых гормонов в сравнении с практически здоровыми подростками. В частности, у страдающих акне подростков мужского пола 15–17 лет содержание лютеинизирующего гормона в крови было достоверно ниже на 14 % ($p < 0,01$), чем у практически здоровых подростков мужского пола того

же возраста. Оказалось также, что для гормональной регуляции, страдающих акне подростков мужского пола в возрасте 13–14 лет характерно: уменьшение содержания в сыворотке крови пролактина и увеличение содержание тестостерона, значения которых на 25 % достоверно ниже (для содержания пролактина) и на 35 % достоверно выше (для содержания тестостерона) значений уровней тех же гормонов в сыворотке крови практически здоровых подростков мужского пола и того же возраста ($p < 0,01$).

У страдающих акне подростков женского пола с повышенным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос были выявлены лишь незначительные и статистически недостоверные изменения содержания в сыворотке крови половых гормонов в сравнении с практически здоровыми подростками, также имеющими повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос.

Напротив, у страдающих акне подростков женского пола без повышенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос был выявлен ряд достоверных изменений содержания половых гормонов в сыворотке крови. Так, при определении гормонального статуса страдающих акне подростков женского пола в возрасте 13–14 лет в сравнении с практически здоровыми подростками того же возраста оказалось, что гормональный статус обследованных подростков характеризуется рядом особенностей. В частности, у данного контингента подростков было выявлено: снижение на 12 % содержания в сыворотке крови пролактина и на 15% лютеинизирующего гормона, а также повышение содержания тестостерона и кортизола на 38 % для каждого гормона. При определении сравнительных характеристик гормонального статуса страдающих акне подростков женского пола в возрасте 15–17 лет и практически здоровых подростков того же возраста оказалось, что содержание лютеинизирующего гормона в сыворотке крови у данного контингента подростков было снижено на 26 %, а содержание пролактина, наоборот, повышено на 11 %. Содержание в

сыворотке крови эстрадиола у подростков из этой клинической подгруппы было достоверно ниже на 28%, в сравнении с подростками соответствующей подгруппы контроля ($p < 0,01$). При этом, содержание в сыворотке крови этих подростков кортизола было увеличено на 31 % в сравнении с практически здоровыми подростками женского пола того же возраста.

В итоге, можно констатировать, что для страдающих акне подростков обоего пола, у которых отсутствует повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, на протяжении пубертатного периода характерен ряд существенных изменений гормональной регуляции, включая дисбаланс гонадотропных гормонов.

В частности, для страдающих акне подростков мужского пола в период полового созревания характерно: в возрасте 13–14 лет – достоверное в сравнении с практически здоровыми подростками того же возраста снижение содержания в сыворотке крови пролактина и достоверное повышение содержания в сыворотке крови тестостерона – основного андрогена и анаболического стероида, а также лютеинизирующего гормона, а в возрасте 15–17 – достоверное снижение содержания в сыворотке крови лютеинизирующего гормона и достоверное повышение содержания тестостерона в сравнении с практически здоровыми подростками того же возраста.

Для страдающих акне подростков женского пола в период полового созревания характерны: достоверно более низкие показатели содержания в сыворотке крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также эстрадиола – основного и наиболее активного стероидного гормона из группы эстрогенов и, напротив, более высокие показатели (в сравнении с практически здоровыми подростками того же пола) содержания других стероидных гормонов: глюкокортикостероидного гормона кортизола и тестостерона.

У страдающих акне подростков обоего пола, у которых имеется повышение уровня тяжёлых металлов в пробах волос, достоверных изменений регуляции гонадотропных гормонов не выявили.

Очевидно, что у страдающих акне подростков некоторая задержка полового развития, оцениваемая по профилю половых гормонов в периферической крови, характерна только для подростков женского пола с дисгармоничным ритмом менструального цикла и более выражена в возрасте 15–17 лет. Задержка полового развития страдающих акне подростков женского пола обусловлена нарушениями регуляции половых гормонов, в частности снижением содержания в периферической крови пролактина и лютеинизирующего гормона, а также повышением содержания тестостерона и кортизола относительно практически здоровых подростков того же пола и возраста.

Влияние тяжёлых металлов на процесс полового развития подростков обоего пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет, страдающих акне и практически здоровых, дополнительно исследовали, используя методологию оценки выраженности вторичных половых признаков у особей мужского и женского пола, основанную на оценке морфометрических показателей (фактически шкалу оценки стадий полового созревания детей и подростков (Tanner J.M., 1986)). Оказалось, что по совокупности использованных морфометрических показателей большинство различий между группами обследованных подростков мужского пола, страдающих акне и практически здоровых с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос, приходится на возраст 13–14 лет. По темпу полового созревания страдающие акне 13–14-летние подростки мужского пола опережают своих практически здоровых сверстников из соответствующей контрольной подгруппы и страдающих акне 15–17-летних подростков. Наиболее вероятно, что у подростков мужского пола это связано с преобладанием андрогенов в гормональной регуляции полового созревания гонадотропными гормонами, в частности с избыточной активностью тестостерона, уровень которого у

подростков мужского пола в этом возрасте повышен (при одновременном снижении уровня пролактина). Высокий уровень тестостерона при недостаточном уровне пролактина может существенно изменять баланс стероидных половых гормонов в регуляции темпов полового созревания подростков.

Для страдающих акне подростков женского пола, как выше уже было отмечено, характерна некоторая задержка полового развития, оцениваемого по профилю гонадотропных гормонов в системной циркуляции. Оценка морфометрических показателей полового развития страдающих акне подростков женского пола подтверждает данное наблюдение. Оказалось, что в возрасте 13–14 лет менструации у страдающих акне подростков женского пола начинались достоверно реже, чем у подростков контрольной группы без клинических признаков акне ($p < 0,01$). При наблюдении за половым развитием этих подростков наличие нерегулярного месячного цикла [Me₂ по J.M. Tanner] в этом возрасте зафиксировали только у 17 % обследованных подростков данной клинической подгруппы. У 15–17 летних подростков женского пола, страдающих акне на фоне отсутствия повышения содержания тяжёлых металлов, нерегулярный месячный цикл Me₂ был зафиксирован в 56 % клинических случаев, а устоявшийся цикл месячных, соответствующий Me₃, – у 41 % подростков данной клинической подгруппы. В то время как у практически здоровых подростков женского пола месячный цикл Me₂ зафиксировали в 45 % клинических случаев, а месячный цикл Me₃ – в 55 % случаев. Формирование молочных желез и темп оволосения лобка в пубертатном периоде у страдающих акне подростков женского пола также запаздывали по сравнению с практически здоровыми подростками.

На основании результатов изучения особенностей гормональной регуляции и морфометрических параметров, характеризующих процесс полового созревания страдающих акне и практически здоровых подростков обоего пола, можно заключить, что при половом созревании страдающих акне подростков в патогенезе заболевания прослеживается тесная

взаимосвязь развития патологии с нарушениями гормональной регуляции полового созревания гонадотропными гормонами. У страдающих акне подростков с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос изменения как гормональных, так и морфометрических показателей, характеризующих половое развитие, как у женщин, так и у мужчин, оказались гораздо менее существенными, чем можно было предположить, имея в виду высокий генотоксический потенциал тяжелых металлов, что позволяет предполагать у этого контингента пациентов с акне более значимую роль классического – гормонально-регуляторного механизма формирования акне. У этого контингента подростков ключевым звеном патогенеза акне в период пубертата, несомненно, является именно дисбаланс гонадотропных гормонов.

При оценке результатов исследования клинического анализа крови – гемограмм обследованных контингентов подростков обоего пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет установили, что для подростков с повышенной концентрацией тяжёлых металлов в пробах волос как страдающих, так и не страдающих акне, характерна тенденция к развитию гипохромной анемии, проявляющейся незначительным снижением количества эритроцитов, содержания гемоглобина в эритроцитах и, соответственно, цветового показателя крови.

При оценке показателей гемограмм обследованных подростков мужского пола была также выявлена умеренно выраженная тенденция к развитию лейкоцитоза: данная тенденция отмечена у 17 % страдающих акне подростков в возрасте 13–14 лет с нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос и у 26 % подростков того же возраста с клиническими проявлениями акне и повышенным содержанием тяжёлых металлов. Эта же тенденция отмечена при оценке показателей гемограмм обследованных подростков мужского пола в возрасте 15–17 лет: тенденция отмечена у 9 % страдающих акне подростков с нормальным уровнем

тяжёлых металлов в пробах волос и у 21 % страдающих акне подростков с повышенным уровнем тяжёлых металлов.

При оценке показателей гемограмм обследованных подростков женского пола была выявлена аналогичная тенденция развития умеренно выраженного лейкоцитоза: тенденция отмечена у 15% 13–14 летних страдающих акне подростков с нормальным уровнем тяжелых металлов в пробах волос и у 21 % страдающих акне подростков с повышенным уровнем тяжёлых металлов. Эта же тенденция отмечена при оценке показателей гемограмм обследованных подростков женского пола в возрасте 15–17 лет: тенденцию зафиксировали у 6 % страдающих акне подростков с нормальным уровнем тяжелых металлов в пробах волос и у 11 % обследованных лиц с повышенным содержанием тяжёлых металлов.

Существенное увеличение доли подростков с тенденцией к развитию лейкоцитоза среди обследованных контингентов подростков обоего пола и разного возраста с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос по сравнению с подростками, имеющими нормальный уровень тяжёлых металлов, позволяет предположить токсический генез этого явления. Следовательно, имеются все основания констатировать тенденцию развития токсигенного лейкоцитоза при воздействии на организм подростков тяжёлых металлов. Вероятно, тот же генез имеет и тенденция к развитию гипохромной анемии у обследованных подростков с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос.

При изучении показателей иммунологического статуса, страдающих акне и практически здоровых подростков, имеющих и не имеющих повышения содержания тяжёлых металлов в пробах волос, установили, что основным проявлением нарушений адаптивной клеточной иммунореактивности у страдающих акне подростков обоего пола оказалось формирование субпопуляционного фенотипического дисбаланса лимфоцитов. Субпопуляционный фенотипический дисбаланс иммунокомпетентных клеток является несомненным признаком развития у обследованных подростков

приобретенной (вторичной) дисфункции иммунной системы. При этом, взаимосвязь обусловленного неблагоприятной экологической обстановкой повышенного содержания тяжёлых металлов в пробах волос обследованных подростков с появлением признаков иммунодепрессии, проявляющейся в существенном уменьшении тех или иных популяций или субпопуляций иммунокомпетентных клеток, четко не прослеживается. Тенденция к развитию субпопуляционной лимфопении Т-лимфоцитов (в большей степени по лимфоцитам с фенотипом CD3+CD4+ – Т-хелперам) отмечена только у подростков мужского пола. При этом, лишь у страдающих акне подростков мужского пола с нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос уменьшение абсолютного и относительного содержания Т-хелперов в периферической крови статистически достоверно ($p < 0,01$). У страдающих акне подростков женского пола без повышения содержания тяжёлых металлов в пробах волос тенденция к формированию субпопуляционной лимфопении, напротив, отмечена только для лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8+ – Т-киллеров, уменьшение относительного содержания которых в периферической крови подростков этого контингента также статистически достоверно ($p < 0,01$). Параллельное увеличение относительного содержания лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+ – Т-хелперов у страдающих акне подростков женского пола имело следствием статистически достоверное увеличение значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ=CD3+CD4+/CD3+CD8+).

При изучении показателей иммунологического статуса страдающих акне и практически здоровых подростков мужского и женского пола, имеющих и не имеющих повышения содержания тяжелых металлов в пробах волос, также установили, что основным проявлением изменений параметров гуморального иммунитета у страдающих акне подростков обоего пола оказалось увеличение содержания в сыворотке крови иммуноглобулина IgA-класса как относительно обследованных практически здоровых подростков, так и относительно

страдающих акне подростков с нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос.

Заслуживает внимания также зафиксированное у не страдающих акне подростков женского пола в возрасте 13–14 и 15–17 лет, но имеющих повышенный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, увеличение абсолютного количества и доли лимфоцитов с фенотипическим маркером CD3–CD19+ – В-лимфоцитов в периферической крови. Абсолютное содержание В-лимфоцитов в периферической крови у этого контингента подростков в сравнении с подростками, не имеющими повышения уровня тяжёлых металлов в пробах волос, было увеличено в 2 раза, а относительное на 20 и 32 % (у подростков в возрасте 13–14 и 15–17 лет, соответственно).

Отмеченная закономерность увеличения как абсолютного количества, так и доли В-лимфоцитов в периферической крови подростков с повышенным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос, может быть следствием усиления фенотипического дисбаланса лимфоцитов у подростков женского пола при хроническом воздействии на иммунную систему тяжёлых металлов за счет поликлональной активации гуморального компонента иммунитета.

При исследовании состояния цитокиновой регуляции по цитокиновому профилю (содержанию ряда цитокинов в сыворотке крови) обследованных контингентов подростков, как мужского и так женского пола, установили, что для страдающих акне подростков, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, характерно: увеличение уровня (концентрации) в сыворотке крови «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов – IL-4 и IL-10, и, напротив, уменьшение «провоспалительных» (иммуноактивационных) цитокинов – TNF α ($p < 0,01$) и IL-8, а также уменьшение интеграционно-регуляторных (иммуноактивационных) цитокинов – IL-2 и IFN γ .

При этом, у страдающих акне подростков с повышенным содержанием в пробах волос тяжёлых металлов увеличение содержания в сыворотке крови иммуносупрессорного цитокина IL-4 и уменьшение содержания иммуноактивационных цитокинов – TNF α и IFN γ в сравнении со

страдающими акне подростками, имеющими нормальный уровень тяжёлых металлов в пробах волос, оказались статистически достоверными для всех перечисленных цитокинов ($p < 0,01$). Причем это справедливо как для подростков мужского, так и женского пола, а также применительно к подросткам всех включенных в исследование возрастных подгрупп. Различие между выше описанными подгруппами страдающих акне подростков (а именно: с повышенным или же нормальным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос) в содержании иммуносупрессорного цитокина IL-10 было также статистически достоверно ($p < 0,01$) для страдающих акне 13–14 и 15–17 летних подростков мужского пола.

Очевидно, что описанные выше характерные особенности нарушений цитокиновой регуляции у страдающих акне подростков с повышенным или же нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос, имеют все признаки формирующейся вторичной дисфункции регуляторного звена иммунной системы. При этом, развивающиеся иммунные расстройства преимущественно затрагивают систему цитокинов, обуславливая дисбаланс цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности.

Патогенетическая структура цитокинового дисбаланса, выявленного в период пубертата у страдающих акне подростков обоего пола с сопутствующим увеличением содержания тяжёлых металлов в пробах волос и дисбалансом по эссенциальным микроэлементам – селену и цинку, включает такие звенья патогенеза дисфункции иммунной системы как: существенное увеличение содержания в сыворотке крови иммуносупрессорных цитокинов, напротив, уменьшение содержания цитокинов с иммуноактивационным потенциалом – классических «провоспалительных»: TNF α , IL-1, IL-8, а также интегративно-регуляторных с выраженными иммуноактивационными эффектами – IL-2 и IFN γ .

Перечисленные звенья цитокинового дисбаланса при воздействии токсикантов на иммунную систему обычно классифицируют как проявления

ассоциированной с цитокинами регуляторной иммуносупрессии, и эти нарушения цитокиновой регуляции расцениваются как один из важных компонентов развивающейся системной (общей) иммунодепрессии на начальном (раннем) этапе (стадии) её формирования [Козлов В.К. и др., 2019].

При последующем углублении регуляторной иммуносупрессии, ассоциированной с цитокиновой дезрегуляцией, далее неизбежно развивается иммунодепрессия, ассоциированная с уменьшением числа иммунокомпетентных клеток, которая при сохранении воздействия на организм этиологического фактора (например, хронической интоксикации тяжелыми металлами) будет последовательно усугубляться в ряду диагностических признаков иммунодепрессии: субпопуляционная лимфопения по лимфоцитам Т-хелперам или Т-киллерам, лимфопения Т-лимфоцитов, общая лимфопения.

Помимо регуляторной иммуносупрессии, инициируемой описанным выше иммуносупрессорным профилем цитокиновой регуляции, в генезе общей иммунодепрессии у контингентов обследованных подростков, особенно у подростков, страдающих акне на фоне нормального содержания тяжелых металлов в пробах волос, важны иммуносупрессорные эффекты стероидных гормонов, уровень которых повышен у обследованных подростков: у подростков женского пола кортизола – гормона коры надпочечников и одного из наиболее активных неспецифических иммунодепрессантов с разнообразными депрессивными эффектами по отношению к клеткам иммунореактивности, прогестерона, эстрадиола; у подростков как женского, так и мужского пола тестостерона – основного андрогенного гормона также обладающего выраженными иммунодепрессивными эффектами.

При выполнении настоящего исследования установлено, что описанные выше особенности формирования иммунных расстройств в большей степени характерны для страдающих акне подростков мужского

пола с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос. Эти особенности хорошо согласуются с закономерностями, выявленными при изучении особенностей нарушений клеточного иммунитета у обследованных подростков мужского и женского пола, проживающих на экологически неблагоприятных по тяжёлым металлам территориях Подмосквья: от дисбаланса цитокиновой регуляции к фенотипическому дисбалансу иммунокомпетентных клеток при реализации клеточного иммунитета и далее к дисбалансу стратегий иммунореактивности в процессе реализации адаптивного иммунного ответа; от регуляторной иммуносупрессии к субпопуляционной и Т-клеточной лимфопении и далее (при продолжающейся хронической интоксикации тяжёлыми металлами) к абсолютной лимфопении, лейкопении, панцитопении.

При сравнении биохимических показателей в обследованных подгруппах (контингентах) страдающих акне подростков обоего пола с повышенным и нормальным содержанием тяжёлых металлов в пробах волос установили: статистически достоверное увеличение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз ($p < 0,01$), повышение уровня общего белка в сыворотке; уменьшение содержания глюкозы и креатинина, а также снижение содержания мочевины у страдающих акне подростков, имеющих повышенное содержание тяжёлых металлов в пробах волос, в сравнении с подростками с нормальным уровнем тяжёлых металлов. Однако, для таких показателей, как содержание общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины установленные значения показателей у страдающих акне контингентов подростков не имели достоверных отличий в сравнении с подростками соответствующих контрольных подгрупп.

Зафиксированные при оценке показателей биохимического гомеостаза обследованных контингентов страдающих акне и практически здоровых подростков обоего пола в период пубертата биохимические изменения, вероятно, можно расценить как признаки интенсификации

катаболических процессов в организме, что может быть обусловлено нарушениями гормональной регуляции процессов обмена веществ и энергообеспечения клеток при сочетанном воздействии на организм подростков факторов этиопатогенеза акне и дерматотоксического потенциала тяжёлых металлов.

Очевидно, что клиническая картина акне у подростков не позволяет дифференцировать превалирующий механизм формирования и прогрессирования заболевания. Дифференциальная диагностика акне по превалирующему патогенетическому механизму развития и прогрессирования заболевания возможна при разработке соответствующего алгоритма определения у конкретных лиц значимости в патогенезе тех или иных этиопатогенетических факторов, что позволит назначать пациентам и более эффективную патогенетическую терапию.

Результаты, полученные при проведении исследования, и установленные закономерности позволили предположить наличие, по крайней мере, двух различных механизмов формирования и прогрессирования акне у обследованных контингентов подростков. Первый механизм, который можно определить, как классический или гормональный, обусловлен превалированием в патогенезе акне нарушений эндокринной регуляции полового созревания подростков гонадотропными гормонами. Второй механизм формирования и прогрессирования акне у обследованных подростков обусловлен преобладанием в патогенезе акне вклада феномена дерматотоксичности металлополлютантов – тяжёлых металлов: свинца, ртути, кадмия, а также сопутствующего микроэлементного дисбаланса.

В процессе разработки прогностического алгоритма, позволяющего относить по ряду выявленных признаков каждый конкретный клинический случай заболевания акне у подростков к преимущественно развивающемуся по гормональному или же токсическому механизму, провели дискриминантный анализ ряда показателей, Анализ результатов определения содержания микроэлементов, включая тяжёлые металлы, в пробах волос;

результатов определения скрытой нестабильности генома с использованием микроядерного теста, показателей гормонального и иммунологического статусов позволил выбрать ряд наиболее информативные критериев для выявления превалирующего механизма формирования и прогрессирования заболевания у страдающих акне подростков. Этими критериями оказались следующие показатели: содержание жизненно необходимых микроэлементов селена (Se) и цинка (Zn), содержание тяжёлых металлов свинца (Pb) и ртути (Hg) в пробах волос, количество микроядер в клетках буккального эпителия (Мя), содержание тестостерона (Тс) в сыворотке крови и значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ).

Перечисленные наиболее информативные критерии отбирали с использованием методов корреляционного анализа и уточняли с помощью методов дискриминантного анализа (основанного на применении для оценок критерия Лямбда Уилкса). Далее с помощью подходов и методов корреляционного анализа отбирали показатели, демонстрирующие наиболее сильные корреляционные взаимосвязи. Установленные наиболее сильные взаимосвязи между показателями служили основанием разработки алгоритма, позволяющего дифференцировать у обследованных подростков различные механизмы формирования и прогрессирования акне.

Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у подростков женского пола, свидетельствовали о наибольшем весовом вкладе содержания (концентрации) селена и наименьшем содержания (концентрации) цинка в пробах волос обследованных лиц. Данные, полученные с помощью дискриминантного анализа у подростков мужского пола, свидетельствовали о наибольшем весовом вкладе показателя иммунорегуляторного индекса и наименьшем содержания (концентрации) свинца в пробах волос обследованных лиц.

Далее предположили, что существуют две или более совокупности различных параметров, и имеется возможность оперировать множеством выборочных наблюдений с использованием этих совокупностей параметров.

Задача дискриминантного анализа состояла в построении с помощью этих выборочных наблюдений правила (уравнения), позволяющего отнести каждое новое наблюдение к одной из имеющихся совокупностей, и выразить это правило соответствующими математическими формулами.

С учетом цели настоящего исследования были рассмотрены две генеральные совокупности показателей, характеризующих морфофункциональное состояние организма обследованных контингентов подростков. При этом, каждая из совокупностей показателей характеризует группу лиц с различными механизмами формирования акне. У подростков, входящих в ту или иную генеральную совокупность, математическими методами определялись показатели, характерные для одного из двух возможных механизмов формирования акне. При их отборе учитывалась степень информативности (по величине t -критерия Стьюдента и корреляционным связям с внешним критерием). При этом, задача заключалась в том, чтобы «разбить» пространство p -признаков на две области классифицирования.

Решение поставленной задачи достигли при расчете на ПЭВМ по специальной программе «STATISTICA 10.0» дискриминантных функций. Итоговые результаты дискриминантного анализа свидетельствуют о неслучайном характере распределения страдающих акне подростков в многомерном пространстве имеющихся признаков. Разработанные решающие правила (уравнения) дифференциации групп обследованных подростков с использованием критериев микроэлементного статуса, биохимических, иммунологических и цитогенетических показателей обеспечивают точность прогноза более 75 % ($p < 0,001$), что позволило считать созданный алгоритм отнесения каждого конкретного обследуемого подростка к той или иной совокупности по превалирующему механизму формирования и прогрессирования акне работоспособным.

При обследовании подростков, страдающих акне, целесообразно использовать разработанный прогностический алгоритм формирования и

клинического течения заболевания для решения в каждом конкретном клиническом случае задач дифференциальной диагностики и совершенствования патогенетической терапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы настоящего исследования заключаются в совместных научных разработках дерматовенерологов и токсикологов по совершенствованию подходов профилактики, диагностики и терапии акне с учетом роли тяжелых металлов как экотоксикантов в этиопатогенезе данного заболевания и развитии различных клинических форм его протекания.

ВЫВОДЫ

1. Территории проживания обследованных подростков различались по уровню загрязнения тяжёлыми металлами. Разовые и среднегодовые концентрации ртути, свинца, никеля хрома и кадмия в атмосферном воздухе и почве Подольского и Химкинского районов определялись статистически значимо выше, чем в Одинцовском районе, но при этом существенно не отличались от значений крупных промышленных городов.

2. Частота встречаемости повышенного содержания в пробах волос тяжёлых металлов: ртути на 32 %, свинца на 24 %, кадмия на 23 % выше, у подростков с акне, чем среди практически здоровых подростков. Пониженное содержание в пробах волос эссенциальных металлов: селена на 16 %, цинка на 10 % встречается чаще среди подростков с акне, чем у практически здоровых подростков. Результаты исследования содержания перечисленных металлов в моче обследованных подростков полностью подтверждают установленные закономерности микроэлементного дисбаланса.

3. Свинец, ртуть, кадмий при накоплении в организме подростков способны формировать скрытую нестабильность генома, проявляющуюся развитием кариопатологии. При обследовании подростков с использованием микроядерного теста признаки кариопатологии диагностировались у 42 % страдающих акне подростков и лишь – у 19 % практически здоровых лиц, что позволяет предполагать наличие у подростков взаимосвязи генотоксичности и дерматотоксичности тяжёлых металлов.

4. При тяжелой форме акне доля подростков обоего пола с признаками генотоксичности тяжёлых металлов в два раза выше, чем подростков без признаков. При легком и среднем течении акне зависимость клинических проявлений от наличия у обследованных подростков признаков генотоксичности тяжёлых металлов практически отсутствует.

5. У подростков обоего пола с нормальным содержанием тяжелых металлов в биосредах формирование акне связано с изменениями регуляции гонадотропных гормонов и полового созревания.

6. Для страдающих акне подростков обоего пола с повышенным уровнем тяжёлых металлов в пробах волос характерно развитие вторичной дисфункции иммунной системы: в виде токсикогенного лейкоцитоза (у 21–26 % обследованных подростков мужского пола и у 11–21 % подростков женского пола), дисбаланса клеточного и цитокинового звеньев иммунной системы, повышение уровня иммуноглобулина IgA-класса в сыворотке.

7. У подростков мужского пола с нормальным уровнем исследованных металлов наблюдалось снижение Т-хелперов с фенотипом CD3+CD4+, а у подростков женского пола снижение показателей лимфоцитов Т-киллеров с фенотипом CD3+CD8+.

8. Повышенное содержание тяжёлых металлов в организме подростков, страдающие акне сопровождалось уменьшением содержания эссенциальных микроэлементов - селена и цинка, существенным увеличением содержания в сыворотке крови иммуносупрессорных цитокинов – IL-4 и IL-10, уменьшением содержания «провоспалительных» цитокинов: TNF α и IL-1, IL-8 и интегративно-регуляторных цитокинов с выраженными иммуноактивационными эффектами – IL-2 и IFN γ .

9. Повышенное содержание тяжелых металлов в биосредах подростков, страдающих акне, сопровождалось статистически достоверным увеличением активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, повышением уровня общего белка в сыворотке крови; уменьшением содержания глюкозы и креатинина, снижением количества мочевины в сыворотке крови в сравнении с подростками с нормальным содержанием тяжёлых металлов.

10. Установлены сильные обратные корреляционные связи между содержанием в пробах волос обследуемых подростков свинца и ртути с уровнем цинка и селена и значением иммунорегуляторного индекса,

сильные прямые корреляционные связи между содержанием в пробах волос селена и цинка с значением иммунорегуляторного индекса.

11. Наиболее информативными показателями, определяющими превалирование токсического или гормональноиммунного механизма в формировании и клиническом течении акне у подростков, являются: содержание свинца и ртути, жизненно необходимых микроэлементов – селена и цинка, количество микроядер в клетках буккального эпителия, содержание тестостерона в сыворотке крови и значение иммунорегуляторного индекса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случаях выявления акне при прохождении подростками медицинских осмотров необходимо дополнительно мониторировать их микроэлементных статус, включая определение эссенциальных микроэлементов – селена, цинка и тяжёлых металлов – свинца, ртути, кадмия в пробах волос, а также осуществлять контроль показателей полового развития, обследуемых по шкале J. M. Tanner.
2. У страдающих акне подростков при наличии признаков скрытой нестабильности генома необходимо проводить расширенное медицинское обследование (например, по необходимости определения уровня гонадотропных гормонов и параметров иммунного статуса), что позволит диагностировать нарушения баланса гормональноиммунной регуляции на протяжении периода пубертата и подтвердить или исключить возможность негативного влияния тяжёлых металлов на микроэлементный баланс организма и состояние гормональноиммунной регуляции.
3. При обследовании подростков, страдающих акне, целесообразно применять разработанный прогностический алгоритм, что позволит дифференцировать обследуемых лиц по превалирующему патогенетическому механизму прогрессирования заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААС – атомно-абсорбционная спектрометрия
АКТГ – адренкортикотропный гормон
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АНА – антинуклеарные антитела
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
ДГЭА – дегидроэпиандростерон
ДГЭА-SO₄ – дегидроэпиандростеронсульфат
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ИСП-МС – метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой
ИФА – иммуноферментный анализ
КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон
МСГ – меланоцитстимулирующий гормон
МЯ - микроядра
НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты
ОХС – общий холестерин
ПАУ – полициклические ароматические углеводороды
СОЗ – стойкие органические загрязнители
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин
ТБО – твердые бытовые отходы
ТГ – триглицериды
ТМ – тяжёлые металлы
ТС – тестостерон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЦП – цветовой показатель крови

CTL – цитотоксические лимфоциты

GAGS – Global Acne Grading System

Ht – гематокрит (гематокритное число крови)

IFFC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
(Международная федерация клинической химии и лабораторной медицины)

IFN γ – интерферон гамма

Ig – иммуноглобулины

IL –интерлейкины

MHC – major histocompatibility complex (главный комплекс
гистосовместимости)

NK – натуральные киллеры

TNF α – фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адашкевич, В.П. Акне вульгарные и розовые: [Иллюстр. руководство] / В. П. Адашкевич. М.: Мед. кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. – 159 с.
2. Аллабергенова, А.Б. Микробиоценоз кожи человека / А.Б. Аллабергенова, В.Н. Ганченко // Актуальные проблемы современной экологии мат-лы Всерос. конкурса студенческих научно-исследовательских работ. – 2018. – С. 146–148.
3. Альбанова, В.И. Дифференциальный диагноз угрей / В.И. Альбанова // Косметика и медицина. – 2017. – № 2. – С. 24–28.
4. Альбанова, В.И. Новое в диете и медикаментозном лечении акне / В.И. Альбанова // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 13–21.
5. Альбанова, В.И. Угревая сыпь, осложненная демодекозом / В.И. Альбанова // Косметика и медицина. – 2014. – № 3. – С. 76–80.
6. Альменова, Л.А. Видовая структура микроорганизмов, выделенных у больных акне / Л. Альменова, К.С. Акышбаева, С.М. Нурушева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 99–102.
7. Анойко, Е.А. Психоэмоциональные аспекты акне / Е.А. Анойко, О.С. Мухина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 699–670.
8. Асхаков, М.С. Терапия юношеских акне / М.С. Асхаков, З.А. Исхакова // Вестник молодого ученого. – 2014. – Т. 6., № 1–2. – С. 33–36.
9. Афанасьева, И.Г. Болевые точки акне / И.Г. Афанасьева, И.О. Малова // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 5–9.
10. Багрец, А.Н. Изменение уровня 21-гидроксилазы в клетках кожи больных акне / А.Н. Багрец, В.А. Кузнецов, Т.Г. Рукша // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 122., № 7. – С. 51–53
11. Баранов, А.А. Универсальная оценка физического развития младших школьников / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М., 2010. – 34 с.

12. Баринов, В.А. О роли цинка в реализации антидотных и антигипоксических свойств ацизола // В сб.: IV Съезд токсикологов России. Сборник трудов. Под редакцией Г.Г.Онищенко и Б.А.Курляндского. – 2013. – С. 87-89.
13. Белугин, С.Н. Экологическая медицина: терминологический словарь / С.Н. Белугин. – Минск : БГМУ, 2015. – 231 с.
14. Боциев, Т.О. Биологическая роль селена и его соединений / Т.О. Боциев, Л.М. Кубалова // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 3-4. – С. 12-23.
15. Бочарова, В.В. Корреляционные связи клинических и молекулярных показателей психоноцицептивной дисрегуляции у больных угревой болезнью / В.В. Бочарова // В сб.: Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки. Мат. VIII междунар. науч.-практ. конф. н.-и. ц. «Академический». – 2016. – С. 29–31.
16. Бочарова, В.В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни / В.В. Бочарова // Дерматологія та венерологія. – 2015. – № 2. – С. 42–48
17. Бронова, И.М. Оценка эффективности лечения больных акне с учетом результатов обследования с помощью психометрической методики / И.М. Бронова // Дерматологія та венерологія. – 2016. – № 2 (72). – С. 56–61.
18. Бурова, С.А. Пиогенизация - коморбидный фактор, формирующий различные формы угревой болезни / С.А. Бурова // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 30–31.
19. Бурцева, Г.Н. Самооценка тяжести заболевания, качества жизни и комплаентность у больных с акне / Г.Н. Бурцева, А.Ю. Сергеев, Е.В. Свечникова, В.А. Сергеев // Врач. – 2009. – № 8. – С. 58–61.
20. Бурцева, Л.В. Массовая концентрация тяжёлых металлов в атмосферном воздухе. // Методика измерений методом атомно-абсорбционной спектроскопии с беспламенной атомизацией Росгидромет. – Москва, 2015. – 35 с.

21. Бутенко, Д.Ю. Многоканальная электростимуляция в лечении больных с юношескими акне / Д.Ю. Бутенко // дисс. канд. мед. наук. – 2008. – 127 с.
22. Быков, А.Т. Микробиота кожи как система защиты и источник заболеваний / А.Т. Быков, Г.Э. Гурский, Т.Н. Маляренко // Медицинский журнал. – 2017. – № 3 (61). – С. 4–12.
23. Бычкова, Н.Ю., Загртидинова Р.Н., Мерзляков В.А., Алексеева М.С. Акне: обращаемость и информированность пациентов / Н.Ю. Бычкова, Р.Н. Загртидинова, В.А. Мерзляков, М.С. Алексеева // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10., № 1. – С. 62–66.
24. Вакуленко, И.А. Болезнь Иценко-Кушинга. современное состояние вопроса / И.А. Вакуленко, С.В. Берберян // В сб.: Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека. Мат. IV межрегион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – 2017. – С. 144–151.
25. Варламова, А.Л. Гирсутизм и угревая болезнь как проявление гиперандрогении / А.Л. Варламова, Н.А. Лескина, Е.Г. Варламова, В.А. Лукаш // В сб: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Мат. II Междунар. (72 Всерос.) науч.-практич. конф. молодых ученых и студентов. – 2017. – С. 914-918.
26. Васильева, Е.С. Патогенетическая значимость нарушений микробиоценоза кожи в развитии упорно протекающих форм акне и их коррекция / Е.С. Васильева, Н.А. Деревнина, Г.Н. Тарасенко, Н.О. Белякина, С.Б. Першин // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2010. – № 4 (32). – С. 55–58.
27. Васильева, Е.С. Современные подходы к лечению угревой болезни / Е.С. Васильева // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329., № 8. – С. 59–60.
28. Велиева, Н.М. Влияние вульгарных угрей на качество жизни и психическое здоровье молодых людей / Н.М. Велиева, Р.М. Велиева // Научный медицинский вестник Югры. – 2015. – № 1-2 (7-8). – С. 76–79.

29. Вертинский, А.П. Проблемы загрязнения окружающей природной среды Российской Федерации тяжелыми металлами // Инновации и инвестиции. – 2020. – № 1. – С. 232-237.
30. Волкова, Е.Н. Патогенетическая терапия больных акне / Е.Н. Волкова, А.А. Григорьева, И.В. Елистратова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С. 82–89.
31. Волкова, Л.А. Течение угревой болезни при коррекции дисбактериоза кишечника / Л.А. Волкова, И.Л. Халиф, Т.А. Корчевая // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
32. Вронский, В. А. Экология и здоровье населения промышленных городов / В.А. Вронский, И.Н. Саламаха // Экология человека. – 2001. – № 3. С. 12–14.
33. Гамалея, Н.Ф. Эпидемии. Так начиналась микробиология / Н.Ф. Гамалея. – М.: Родина, 2021. – 416 с.
34. Гигиенические нормативы ГН 2.1.7.2041-06.
35. Гильмутдинов, Р.Р. Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. / Р.Р. Гильмутдинов // Методические указания к лабораторной работе / Казань: Казан. нац. иссл. технол. ун-т, 2020. – 21 с.
36. Глазкова, Л.К. Влияние демографических и социальных факторов на формирование тревожно-депрессивных расстройств у больных акне амбулаторного профиля / Л.К. Глазкова, Н.В. Волкова // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2013. – Т. 8., № 3 (26). – С. 36–40.
37. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
38. Головач, Н.А. Динамика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у больных акне / Н.А. Головач // Сб. науч. трудов по мат-лам Всерос. науч.-практ. конф. «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева». – 2012. – С. 198–204.

39. Головач, Н.А. Иммунологические нарушения у пациентов с акне и патологией органов пищеварения / Н.А. Головач // Сб.: Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации. Сб. мат-лов. Междунар. науч.-практ. конф / под общей редакцией Ханиной М.А. – 2014. – С. 7–8.
40. Голоусенко, И.Ю. Качество жизни и психологический статус женщин с акне / И.Ю. Голоусенко // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 45–48.
41. Голоусенко, И.Ю. COMPLAINTS при системном лечении акне у женщин / И.Ю. Голоусенко // Доктор.Ру. – 2015. – № 7 (108). – С. 25–26.
42. Горланов, И.А. Детская дерматовенерология / И.А. Горланов, Л.М. Леина, И.Р. Милявская, Д.В. Заславский, О.В. Оловянишников, С.Ю. Куликова // Учебник / Под ред. И. А. Горланова. – М.: 2017. – 82 с.
43. Горовенко, Н.Г. Анализ уровня половых гормонов у больных акне различной степени тяжести с учетом влияния генетических факторов / Н.Г. Горовенко, А.В. Петренко, З.И. Россоха // Дерматология та венерология. – 2017. – № 3 (77). – С. 46–52.
44. Громова, О.А. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19 / О.А. Громова, И.Ю. Торшин // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23(3) – С. 125-133. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031125>
45. Давидян, О.В. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и здоровье кожи: мнение эксперта / О.В. Давидян // Косметика и медицина. – 2018. – № 1. – С. 116–119.
46. Дедов, Д.В. Селен и селеносодержащие препараты: значение для организма и профилактики различных заболеваний / Д.В. Дедов // Фармация. – 2021. – Т. 70., № 8. – С. 54-56.
47. Демина, О.М. Иммунокинетические аспекты патогенеза угревой болезни / О.М. Демина, Н.Н. Потекаев, А.В. Картелишев // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14., № 6. – С. 98-102.

48. Демина, О.М. Патологическое значение уровня эндогенных порфиринов в коже у больных акне / О.М. Демина, А.В. Картелишев, Н.Н. Потекаев, Е.И. Карпова // *Дерматология в России*. – 2017. – № S1. – С. 17–34.
49. Дзугкоева, Ф.С. Механизмы влияния экотоксикантов на здоровье населения города Владикавказа / Ф.С. Дзугкоева, Л.Г. Хетагурова, С.Г. Дзугкоев, Л.В. Чопикашвили, Е.А. Такоева, Ж.Р. Битарова, А.И. Тедтоева, А.Б. Касохов // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2010. – Т. 12., № 1-8. – С. 1964-1969.
50. Дзугкоева, Ф.С. Анализ токсического влияния солей цветных тяжелых металлов на основные медико-биологические показатели здоровья в эксперименте и клинике / Ф.С. Дзугкоева, Л.В. Чопикашвили, Л.Г. Хетагурова, А.Б. Касохов, С.Г. Дзугкоев // *Устойчивое развитие горных территорий*. – 2011. – Т. 3., № 1. – С. 11-17.
51. Доброхотова, Ю.Э. Синдром поликистозных яичников: современные возможности гормональной терапии / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, Л.А. Филатова, М.Ю. Герасимович // *Гинекология*. – 2007. – Т. 9., № 1. – С. 57–59.
52. Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство / В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 806 с.
53. Дрынова, М.В. Психологические особенности подростков, страдающих акне / М.В. Дрынова // «Молодежная наука и современность, мат-лы 71-й итоговой межвуз. конф. студентов и молодых ученых». – 2006. – С. 212–214.
54. Дубровина, С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор / С.О. Дубровина // *Гинекология*. – 2016. – Т. 18., № 5. – С. 14–19.
55. Дьяконов, С.А. Некоторые патогенетические аспекты синдрома поликистозных яичников / С.А. Дьяконов, Т.М. Долина, Д.Н. Баканова, Ю.Е.

- Мосесова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 2., № 4. – С. 34-37.
56. Епимахов, В.Г. Прижизненная оценка накопления тяжелых металлов в организме сельскохозяйственных животных (обзор) / В.Г. Епимахов, В.Я. Саруханов // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т 6., №4. – С. 205-213.
57. Жильцова, Е.Е. Психосоматические аспекты качества жизни у больных акне / Е.Е. Жильцова, Н.П. Ермошина // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № S1. – С. 79–84.
58. Загртдинова, Р.М. Иммунологические аспекты формирования акне / Р.М. Загртдинова, Р.Н. Загртдинова, М.В. Лекомцева, Е.Г. Редькина // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 4. – С. 29–32.
59. Загртдинова, Р.М. Показатели социальной адаптации и качества жизни пациентов с акне / Р.М. Загртдинова, Р.Н. Загртдинова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 1. – С. 25–27.
60. Загртдинова, Р.Н. Особенности акне среди школьников города и села в Удмуртии / Р.Н. Загртдинова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2011. – № 2. – С. 20–21.
61. Заднипряная, О.И. Медико-социальные проблемы акне у подростков и современные пути их коррекции / О.И. Заднипряная, О.С. Третьякова // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (11). – С. 68–79.
62. Залепкина, С.А. Исследование содержания селена в мицелии и действия гетероциклических соединений селена на рост микроскопических грибов / С.А. Залепкина, М.М. Артемьева // Научные исследования и разработки молодых ученых. – 2016. – № 9-1. – С. 12–15.
63. Захарова, И.Н. Метаболический синдром у детей и подростков принципы лечения / И.Н. Захарова, С.И. Малявская, Т.М. Творогова, С.В. Васильева, Ю.Д. Дмитриева, И.И. Пшеничникова // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 204-211.

64. Захарова, Л.А. Пластичность нейроэндокринной и иммунной систем в раннем развитии / Л.А. Захарова // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2014. – № 5. – С. 437–447.
65. Захарова, Н.Н. Синдром поликистозных яичников / Н.Н. Захарова, С.А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 3-
66. Зорилэ, В.В. Можно ли лечить акне у детей в косметологических клиниках? / В.В. Зорилэ // Косметика и медицина. – 2017. – № 2. – С. 14–18.
67. Иваненко, Н.Б. Определение токсических и фоновых содержаний ртути в крови атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией и Зеemanовской модуляционной поляризационной коррекцией фона / Н.Б. Иваненко, А.А. Иваненко, Е.Б. Носова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Физика и химия. – 2010. – № 4. – С. 97–104.
68. Измеров, Н.Ф. Молекулярно-генетические исследования в медицине труда / Н.Ф. Измеров, Л.П. Кузьмина, М.М. Коляскина и др. // Гигиена и санитария. – 2011. – № 5. – С. 11-15.
69. Ильчевская, Е.А. Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов с экскорирированными акне / Е.А. Ильчевская, Ю.М. Криницына, И.Г. Сергеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 5. – С. 64–69.
70. Ионеску, М.А. Акне, микробиом и врожденный иммунитет / М.А. Ионеску, М. Фейолей, Д. Эно, П. Волькенштейн, Ж. Роберт, Л. Лефёвр // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 5. – С. 279–282.
71. Исаева, М.С. Угревая болезнь: характеристика микробной флоры, антибиотикочувствительность / М.С. Исаева, З.Т. Буриева // Вестник Авиценны. – 2010. – № 1 (42). – С. 86–93.
72. Калетина, И.И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие под ред. проф. И.И. Калетиной / И.И. Калетина, ред. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 797-820.

73. Карамова, Л.М., Критерии экологической безопасности тяжелых металлов в крови человека / Л.М. Карамова, Т.К. Ларионова, Г.Р. Башарова // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 6. – С. 21–23.
74. Караулов, А.В. Клиническая иммунология в дерматовенерологии и косметологии / А.В. Караулов, А.Д. Юцковский. – Владивосток, 2013. – 234 с.
75. Карзакова, Л.М. Роль апоптоза в угнетении т-клеточного иммунитета, обусловленного естественным дефицитом цинка / Л.М. Карзакова // В сборнике: Патофизиология и современная медицина. Мат-лы конф. – 2004. – С. 183-185.
76. Карымов, О.Н. Акне зрелого возраста: молекулярно-генетический анализ / О.Н. Карымов, Л.И. Кутуева, В.В. Ашапкин, С.Б. Ткаченко, Н.Н. Потекаев // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – № 1. – С. 25–32.
77. Касихина, Е. Возможности использования комплекса пробиотических штаммов с микроэлементами в дерматовенерологии / Е. Касихина // Врач. – 2014. – № 12. – С. 17-21.
78. Катунина, О.Р. Функции TOLL-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии / О.Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 2. – С. 18–25.
79. Ключева, Т.Д. Исследование цитокинового статуса у пациентов, перенесших акне / Т.Д. Ключева, А.С. Симбирцев, Т.Н. Королькова, Е.Н. Минаева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2008. – № 6. – С. 14–15.
80. Козлов, В.К. Введение в системную медицину: общие вопросы и методология, аспекты диагностики, профилактики и лечения / под общей ред. В.К. Козлова и В.Г. Радченко / В.К. Козлов, С.В. Ярилов. – СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2010. – 550 с.

81. Козлов, В.К. и др. Основы иммунотоксикологии. Том 2. Частная иммунотоксикология. Объекты химической опасности: иммунотоксикологические аспекты / под ред. В.К. Козлова. / В.К.Козлов [и др.]. – М.: Комментарий. – 2019. – 384 с.
82. Козлов, В.К. Иммунореактивность организма и иммунитет / В.К. Козлов, А.С. Симбирцев // В кн.: Основы иммунотоксикологии. Том 1. Общая иммунотоксикология. Иммунотоксичность химических соединений. Иницируемые токсикантами иммунопатологические состояния и заболевания / под ред. В.К. Козлова. – М.: Комментарий. – 2019. – С. 24-62.
83. Корецкая, Е.Ю. Иммунный статус у больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи / Е.Ю. Корецкая // Патология. – 2013. – № 3 (29). – С. 90–93
84. Корнева, Е.А. Иммунитет и нервная регуляция / Е.А. Корнева // Наука и жизнь. – 1986. – № 3. – С. 14–18.
85. Корнева, Л.В. Акне / Л.В. Корнева // Дерматология. Consilium Medicum (прилож.). – 2006. – № 1. – С. 33–36
86. Корсунская, И.М. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии акне у женщин / И.М. Корсунская, Ю.Э. Доброхотова, З.Э. Рагимова, М.В. Горячкина, Е.В. Дворянкова, Б. Баджелан // Гинекология. – 2007. – Т. 9., № 2. – С. 9–11.
87. Костяев, А.И. Проблемы продовольственной безопасности северных регионов страны / А.И. Костяев, М.У. Тимофеев // Проблемы Севера и Арктики Российской Федерации. – М., 2009. – № 10. – С. 43–52.
88. Кривоногова, П.Л. Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные / П.Л. Кривоногова, О.А. Биткина, А.К. Мартусевич // Медицинский альманах. – 2017. – № 2 (47). – С. 122–126.
89. Криницына, Ю.М. Акне: патогенез и современные методы лечения / Ю.М. Криницына, И.Г. Сергеева // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 18–23.

90. Кубенкулова, Ж.Е. Распространенность акне и ее влияние на качество жизни среди подростков средних школ города Актобе / Ж.Е. Кубенкулова, Г.М. Изтлеуова, Р.К. Алиева, Е.М. Изтлеуов // *Дерматология в России*. – 2018. – № S1. – С. 92-93.
91. Кунгуров, Н.В. Угревая сыпь – как медико-социальная проблема юношества / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.Н. Курилко, Т.Н. Жукова, Ю.В. Кениксфест, А.Г. Ивашкевич, Е.Н. Хосева, Я.В. Кашеева, О.В. Шабардина // *Уральский медицинский журнал*. – 2004. – № 3. – С. 4-8.
92. Кусая, Н.В. Особенности иммунного и цитокинового статуса у пациентов с демодекозом кожи / Н.В. Кусая // автореф. дисс. канд. мед. наук... – Владивосток, 2009 – 24 с.
93. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб. – 2004. – 720 с.
94. Лавров, А.А. Вопросы комплаентности и психоэмоциональных проблем в терапии акне / А.А. Лавров, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская // *Дерматология. Consilium Medicum (прилож.)*. – 2015. – № 3. – С. 27–31.
95. Лебедев, А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии / А.Т. Лебедев. – М.: Бинوم. Лаборатория знаний, 2003. – 494 с.
96. Ледина, А.В. Гормональный статус и кожа / А.В. Ледина, М.Б. Хамошина, Т.Н. Бебнева, А.В. Аграновская // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – № 30. – С. 22–26.
97. Литвинцев, Б.С. Неврологические последствия воздействия соединений ртути у пациентки х., 60 лет / Б.С. Литвинцев, А.В. Фомичев, В.Д. Великова, Е.В. Малышева // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. – 2020. – № S3. – С. 136-137.
98. Луковникова, Л.В. Влияние никеля и его нерастворимых неорганических соединений на репродуктивную функцию белых крыс / Л.В. Луковникова, Л.А. Лельбикс, Е.Е. Лесиовская // В сб.: Мат. 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием «Профессия и здоровье». ФГБНУ «Научно-исследовательский институт

медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ). – 2021. – С. 326-329.

99. Луковникова, Л.В. Особенности биомониторинга загрязнения урбанизированных территорий / Л.В. Луковникова, Л.А. Аликбаева, И.Ш. Якубова, А.М. Малов, Г.И. Сидорин, М.В. Фомин, Р.И. Волкова, Я.Ю. Серикова, А.В. Дейнега // В сборнике: Актуальные вопросы гигиены. Электронный сборник научных трудов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. – 2020. – С. 141-147.

100. Луковникова, Л.В. Система биомониторинга химических загрязнений и оценка влияний токсикантов на здоровье человека: проблемы и пути их решения / Л.В. Луковникова, А.В. Фомичев, Н.Б. Иваненко, Е.Б. Шустов, М.Б. Иванов, И.К. Журкович, А.М. Малов, А.А. Ганеев // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. – 2020. – № 4. – С. 111-124.

101. Лукьянова, Н.Н. Ежегодник. Загрязнение почв Российской Федерации токсикантами промышленного происхождения в 2020 году / Н.Н. Лукьянова, Н.Н. Павлова, Н.И. Башилова, В.Е. Попов. – Обнинск: ФГБУ «НПО «Тайфун». – 2021. – 128 с.

102. Маврова, Д.И. Роль коррекции дисбаланса микроэлементов при лечении больных, страдающих акне / Д.И. Маврова // Дерматология та венерология. – 2009. – № 2 (44). – С. 50–54.

103. Мазитова, Л.П. Современные аспекты патогенеза и подходы к терапии акне у подростков / Мазитова Л.П. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 1. – С. 53–58.

104. Малышева, Е.В. Современные представления и перспективы применения энтеросорбентов в профилактике и лечении неблагоприятного воздействия соединений тяжелых металлов / Е.В. Малышева, А.В. Фомичев,

- А.Е. Сосюкин, Н.В. Лапина, Б.С. Литвинцев, В.Ф. Пимбурский // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – № S3. – С. 137.
105. Малявская, С.И. Уровень оксидативного стресса и нарушения антиоксидантной способности крови у детей и подростков с метаболическим синдромом / С.И. Малявская, А.В. Лебедев, Г.Н. Кострова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 1 (161). – С. 81-87.
106. Мамашева, Г.Д. Заболеваемость акне подростков приморских и неприморских городов республики Дагестан / Г.Д. Мамашева, А.М. Магомедова, А.С. Мугутдинова, М.Г. Атаев // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 1 (156). – С. 95–99.
107. Мансурова, Г.Н. Гиперандрогения у девочек-подростков / Г.Н. Мансурова, Л.М. Тухватуллина // Практическая медицина. – 2008. – № 3 (27). – С. 66–68.
108. Мельникова, Е.В. Иммунологические нарушения у мужчин – акне / Е.В. Мельникова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 141–142.
109. Мельникова, Е.В. К вопросу о патогенетической роли TNF-а при угревой болезни / Е.В. Мельникова, Н.Б. Метляева, Н.В. Кусая // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 61–62.
110. Меньшиков, В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. / под ред. проф. В.В.Меньшикова / В.В. Меньшиков, ред. – М.: Лабинформ. – РАМЛД, 1999. – 352 с.
111. Методические указания. Определение массовой доли металлов в пробах почв и донных отложений / Методика измерений методом атомно-абсорбционной спектрометрии, Нижний Новгород. – 2007. – 31 с.
112. Микшевич, Н.В. К вопросу о конкуренции в организме эссенциальных металлов и металла-токсиканта / Н.В. Микшевич, Л.А. Ковальчук // Микроэлементы в медицине. – 2011. – Т. 12., № 3-4. – С. 88-89.

113. Мирсаидова, М.А. Угревая болезнь – актуальная проблема современной молодежи / М.А. Мирсаидова, Б.С. Иноятлов // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 1. – С. 127–130.
114. Монахов, С.А. Антиандрогенные препараты: современная терапия акне у женщин / С.А. Монахов, О.Л. Иванов, М.А. Самгин // Гинекология. – 2005. – Т. 7., № 5-6. – С. 276–282.
115. Монахов, С.А. Психоэмоциональные расстройства у пациентов, страдающих акне / С.А. Монахов, О.Л. Иванов, М.А. Самгин, А.Н. Львов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 4. – С. 45–52.
116. МР 2000/140. Методика ранней диагностики и прогнозирования течения токсического действия ртути в дозах малой интенсивности у детей: методические рекомендации № 2000/140 от 28.05.2001 г. [Электронный ресурс] // Hippocratic.ru: медицинский информационный ресурс. – URL: http://www.hippocratic.ru/medtext1/medtext_8833.htm (дата обращения: 21.11.2017)
117. Мурашкин, Н.Н. Детский дерматологический индекс качества жизни у детей с легким и средним течением акне / Н.Н. Мурашкин, О.А. Носачева, А.К. Геворкян, Р.М. Торшхоева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14., № S1. – С. 157–158.
118. Намазова-Баранова, Л.С. Качество жизни детей с легким и средним течением акне / Л.С. Намазова-Баранова, О.А. Носачева, А.К. Геворкян, Р.М. Торшхоева // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14., № S1. – С. 164–172.
119. Нелюбова, О.И. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии / О.И. Нелюбова, Е.Е. Тальникова, А.В. Моррисон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19., № 2. – С. 97–106.
120. Нерсесян, А.К. Микроядерный тест в эксфолиативных клетках человека как метод изучения действия мутагенов канцерогенов / А.К. Нерсесян // Цитология и генетика. – 1996. – Т. 30., № 5. – С. 91-96.

121. Нефедьева, Ю.В. Показатели качества жизни у студентов больных акне / Ю.В. Нефедьева, О.Р. Зиганшин // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 125–134.
122. Новоселов, А.В. Акне как междисциплинарная проблема / А.В. Новоселов, В.С. Новоселов, Е.А. Соснова, В.А. Капительный // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4., № 1. – С. 29–35.
123. Новоселов, А.В. Оптимизация терапии акне на фоне сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, обусловленной инфекцией *Helicobacter Pylori* / А.В. Новоселов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 2. – С. 59–64.
124. Нониашвили, Е.М. Особенности развития доимплантационных зародышей мышей в присутствии малых доз хлористого кадмия *in vitro* / Е.М. Нониашвили, В.Ч. Чан, Н.А. Грудинина, Г.А. Софронов, А.Т. Епринцев, Е.Л. Паткин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2019. – № 1. – С. 48-55.
125. Островская, С.С. Различные аспекты токсического воздействия тяжелых металлов на организм детей и пожилых людей (обзор иностранной литературы) / С.С. Островская, В.Ф.Шаторная, И.И.Колосова, В.В. Майор // Вестник проблем биологии и медицины. – 2016. – Т. 3, № 2 (130). – С. 101-102.
126. Петраченко, А.С. Психологические аспекты акне / А.С. Петраченко, А.А. Василенко // Молодежная наука и современность. Мат–лы 71-й итог. межвуз. конф. студентов и молодых ученых. – 2006. – С. 143–144.
127. Петренко, А.В. Сопоставление генетической составляющей в семьях больных акне / А.В. Петренко // Дерматология та венерология. – 2017. – Т. 1., № 1 (75). – С. 20–23.
128. Петрова, К.С. Акне и эпидермальный барьер / К.С. Петрова, М.С. Колбина // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 13., № 1. – С. 90–93.

129. Петрова, К.С. Комплексный уход за кожей с помощью средств лечебной косметики у больных акне / К.С. Петрова, М.С. Колбина // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 9. – С. 10–14.
130. Писарев, Д.И. Классические и современные методы масс-спектрометрии / Д.И. Писарев // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – № 10 (129). – С. 5-11.
131. Племенков, В.В. Природные соединения селена и здоровье человека / В.В. Племенков // Вестник РГУ им. И. Канта. Вып. 1. Естественные науки. – 2007. – С. 51-63.
132. Пономарева, Ж.В. Психологическое сопровождение лечения подростков, страдающих угревой сыпью / Ж.В. Пономарева // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 1. – С. 53–56.
133. Попова, О.В. Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психосоматическая коррекция в практике врача-терапевта / О.В. Попова, С.И. Кузнецов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3. – С. 122–125.
134. Попович, Ю.Г. Вторичный иммунодефицит у детей с дисбалансом тяжелых металлов / Ю.Г. Попович // Педиатрия и детская хирургия. – 2014. – № 2 (76). – С. 27-31.
135. Порядок прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них. Утвержден Приказом Министерства здравоохранения РФ № 1346н от 21 декабря 2012 г. – Росс. газета (спец. Вып.). – № 6066, 25.04.2013
136. Поспелова, С.В. Изучение защитных антибактериальных механизмов у детей, проживающих в условиях воздействия выбросов предприятия черной металлургии / С.В. Поспелова, Э.С. Горовиц, А.В. Кривцов, О.В. Долгих // Лабораторная служба. – 2021. – Т. 10., № 2. – С. 22-27.

137. Постников, С.С. Педиатрические аспекты клинической фармакологии / С.С. Постников, А.Н. Грацианская, П.А. Татаринов, М.Н. Костылева, А.Е. Ермилин // Лечебное дело. – 2012. – № 3. – С. 4–13.
138. Прасад, А.С. Цинк для человека: терапевтическое действие и токсичность / А.С. Прасад // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 6. – С. 9-13.
139. Проскурина, А.С. Изучение влияния антропогенных факторов и табакокурения на распределение катионов кадмия в биологических средах организма / А.С. Проскурина, Е.В. Невзорова, А.В. Гулин // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22., № 6 (ч.2). – С. 1717-1721.
140. Раева, Т.В. Когнитивные механизмы совладания с болезнью при акне / Т.В. Раева // Вестник Тюменского государственного университета. – 2006. – № 1. – С. 247–254.
141. Ревич, Б.А. К определению перечня приоритетных загрязняющих веществ в окружающей среде городов России Б.А. / Ревич // Токсикологический вестник. – 2002. – №5. – С.6-12.
142. Решетник, Л.А. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2., № 2. – С. 2-8.
143. Решетник, Л.А. Селен и здоровье человека (обзор литературы) / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова // Экология моря. – 2000. – С. 20-25.
144. Родин, А.Ю. Значимость полиненасыщенных жирных кислот в комплексной терапии акне / А.Ю. Родин, Т.Н. Заклякова // Фарматека. – 2015. – № 10 (303). – С. 70–73.
145. Родин, А.Ю. Применение полиненасыщенных незаменимых жирных кислот и антиоксидантов в терапии акне / А.Ю. Родин, Т.Н. Заклякова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17., № 2. – С. 44–48.

146. Рябова, В.В. Характер изменений иммунологических показателей у пациентов с тяжелыми формами акне / В.В. Рябова, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева, А.Л. Евсеева // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 4 (56). – С. 23–27.
147. Рябова, В.В. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне / В.В. Рябова, С.В. Кошкин, Г.А. Зайцева, А.Л. Евсеева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 3. – С. 75–78.
148. Савицкая, В.С. К вопросу о кожных проявлениях эндокринных заболеваний: внимание к деталям / В.С. Савицкая, О.И. Царенко, К.М. Ломоносов // Вестник последипломного медицинского образования. – 2015. – № 4. – С. 4–9.
149. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов – М.: ООО «Ютком». – 2009. – 288 с.
150. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы / А.В. Самцов. – М., 2014. – 134 с.
151. Самцов, А.В. Новое в изучении акне у женщин / А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 1. – С. 64–68.
152. Самцов, А.В. Состояние эндокринной системы у больных Акне Vulgaris. методы гормональной коррекции / А.В. Самцов, С.В. Бескровный, В.Н. Гурьев // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 52., № 4. – С. 38–43.
153. Санакоева, Э.Г. Заболеваемость акне лиц молодого возраста / Э.Г. Санакоева // Медицинский вестник МВД. – 2015. – Т. 79., № 6 (79). – С. 51–53.
154. СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания" (вместе с "СанПиН 1.2.3685-21).
155. Свирид-Дзядикевич, А.С. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и лечении и определение перспективных

направлений повышения эффективности терапии / А.С. Свирид-Дзядикевич // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. – 2016. – № 4 (63). – С. 41–49.

156. Семейкин, А.В. Исследование действия тестостерона, метандростенолона и экдистена на клетки тимуса и лимфоциты крови / А.В. Семейкин // автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 1993. – 26 с.

157. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.

158. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.

159. Синявский, Ю.А. Влияние алиментарного фактора на тяжесть течения угревой болезни у лиц молодого возраста / Ю.А. Синявский, Н.О. Цой // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 1. – С. 41–47.

160. Скальный, А.В. Медицинская элементология / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, А.А. Киричук, А.А. Тиньков // учебное пособие (Издание второе, исправленное и дополненное). М.: РУДН, 2021. – 199 с.

161. Скорогудаева, И.Н. Патогенетическое обоснование комплексной терапии вульгарных угрей / И.Н. Скорогудаева // автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 23 с.

162. Скосырева, Г.А. Состояние здоровья девочек-подростков с повышенным уровнем дегидроэпиандростерона сульфата / Г.А. Скосырева, Т.И. Рябиченко, Е.П. Тимофеева, Т.В. Карцева, Т.Г. Косьянова, В.Г. Селятицкая, А.Н. Трунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59., № 5. – С. 77–81.

163. Скугорева, С.Г. Химические основы токсического действия тяжёлых металлов (обзор) / С.Г. Скугорева, Т.Я. Ашихмина, А.И. Фокина, Е.И. Лялина // Теоретическая и прикладная экология. – 2016. – № 1. – С. 4-13.

164. Слива, Е.И. Заболевания гепатобилиарно-панкреатической системы у пациентов с конглобатной формой угревой болезни / Е.И. Слива, С.В.

- Ключарева // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15., № 5. – С. 32–33.
165. Смаль, Т.А. Акне у подростков как фактор качества жизни, связанного со здоровьем / Т.А. Смаль, Е.М. Тищенко, М.Ю. Сурмач, Д.Ф. Хворик // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2009. – № 1 (58). – С. 26–34.
166. Смулевич, А.Б. Современная психодерматология: анализ проблемы / А.Б. Смулевич, О.Л. Иванов, А.Н. Львов, И.Ю. Дороженок // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 33–40.
167. Снарская, Е.С. Рациональная терапия угревой болезни и профилактика симптомокомплекса постакне / Е.С. Снарская, О.А. Вишневская, М.Н. Острцова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19., № 2. – С. 108–109.
168. Соболевская, И.С. Липидсинтезирующие и липиднакапливающие структуры кожи человека / И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин // Морфология. – 2012. – Т. 142., № 4. – С. 78–82.
169. Сормолотова, И.Н. Структура гендерных различий при оценке качества жизни у подростков с акне / И.Н. Сормолотова, В.В. Шабельская, Н.М. Иванова // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 149–150.
170. Сорокина, Е.В. Роль микробиоты кожи при инверсных акне / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова, В.Г. Арзуманян, Т.В. Рубашева // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 154–155.
171. Сорокина, Е.В. Роль микробиоты кожи при инверсных акне / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова, В.Г. Арзуманян, Т.В. Рубашева // Дерматология в России. – 2018. – № S1. – С. 154–155.
172. Сотникова, Е.В. Техносферная токсикология / Е.В. Сотникова, В.П. Дмитренко. Санкт-Петербург, 2015. – 216 с.
173. Софронов, Г.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование / Г.А.

- Софронов, В.Р. Рембовский, А.С. Радилов, Л.А. Могиленкова // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 17-28.
174. Старская, И.С. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И.С. Старская, В.Н. Полевщиков // Иммунология. – 2013. – Т. 34., № 5. – С. 271–277.
175. Сысоева, Т.А. Особенности обследования и местного патогенетического лечения ювенильных акне / Т.А. Сысоева // автореф. дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 20 с.
176. Сысоева, Т.А. Принципы обследования и лечения пациентов с ювенильными акне / Т.А. Сысоева // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4., № 1. – С. 81–83.
177. Сычева, Л.А. Методика формирования знаний и умений косметического ухода за подростковой кожей лица / Л.А. Сычева, И.Е. Шарабарин, А.А. Спичак // Символ науки. – 2017. – Т. 3., № 4. – С. 23–25.
178. Тарханова, А.Э. Влияние антропогенных факторов на формирование гипоксии плода и новорожденного у жительниц крупного промышленного центра / А.Э. Тарханова // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Самарский государственный медицинский университет. Самара, 2004. – 29 с.
179. Татевосян, А.А. Современные аспекты патогенеза акне / А.А. Татевосян, С.Б. Ткаченко, Н.Н. Потеев, С.Н. Ахтямов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – № 4. – С. 46–50.
180. Тихонова, А.А. Исследование некоторых психосоматических аспектов кожных заболеваний у подростков / А.А. Тихонова, С.В. Гречаный // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21., № 2. – С. 139–145.
181. Тишевская, Н.В. Роль Т-Лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов / Н.В. Тишевская, Н.М. Геворкян, Н.И.

- Козлова // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135., № 2. – С. 189–202.
182. Тишевская, Н.В. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста / Н.В. Тишевская, Н.М. Геворкян, Н.И. Козлова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101., № 8. – С. 865–884.
183. Трахтенберг, И.М. Тяжелые металлы во внешней среде / И.М. Трахтенберг, В.С. Колесников, В.П. Луковенко // Минск: Навука і Тэхніка. – 1994. – 288 с.
184. Троценко, А.А. Особенности формирования иммунитета на разных этапах жизненного цикла человека / А.А. Троценко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 6-2 (37). – С. 40–42.
185. Тулупов, П.Е. Массовая доля кислоторастворимых форм металлов в пробах почв, грунтов и донных отложений / П.Е. Тулупов, Н.Н. Лукьянова, Т.Н. Моршина, Т.Б. Мамченко, Е.П. Вирченко, Л.П. Копылова // Методика измерений методом атомно-абсорбционной спектрометрии, Обнинск. – 2019. – 26 с.
186. Учакин, П.Н. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П.Н. Учакин, О.Н. Учакина, Б.В. Тобин, Ф.И. Ершов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2007. – № 9. – С. 26–32.
187. Фурсов, Н.А. Бюллетень загрязнения окружающей среды Московского региона / Н.А. Фурсов, Г.В. Плешакова, Е.Г. Стукалова, О.Д. Маркина, Н.Н. Костогладова, Е.А. Ракчеева, Н.А. Терешонок // Росгидромет 2019 года. – 22 с.
188. Фурсов, Н.А. Бюллетень загрязнения окружающей среды Московского региона / Н.А. Фурсов, Г.В. Плешакова, Е.Г. Стукалова, О.Д. Маркина, Н.Н. Костогладова, Е.А. Ракчеева, Н.А. Терешонок // Росгидромет 2020 года. – 19 с.
189. Фурсов, Н.А. Бюллетень загрязнения окружающей среды Московского региона / Н.А. Фурсов, Г.В. Плешакова, Е.Г. Стукалова, О.Д. Маркина, Д.С. Крюков // Росгидромет 2021 года. – 40 с.

190. Фурсов, Н.А. Бюллетень загрязнения окружающей среды Московского региона / Н.А. Фурсов, Г.В. Плешакова, Е.Г. Стукалова, О.Д. Маркина, Д.С. Крюков // Росгидромет 2022 года. – 22 с.
191. Халдеева, Е.В. Микотические осложнения угревой болезни / Е.В. Халдеева, Н.И. Глушко, С.А. Лисовская, А.А. Баязитова // Успехи медицинской микологии. – 2014. – Т. 12. – С. 172–173
192. Цой, Н.О. Иммунорегуляторная функция патогенетически значимых при угревой болезни гормонов / Н.О. Цой, О.Г. Цой // Клиническая Медицина Казахстана. – 2014. – № 2 (32). – С. 26–32.
193. Чеканина, А.А. Изменение психофизиологического статуса у пациентов военно-спортивной группы, страдающих акне в процессе лечения / А.А. Чеканина, А.О. Курьянович // «Студенческая наука – 2016» Мат-лы форума, посвящ. 80-летию профессора А. В. Папаяна. – 2016. – С. 258–281.
194. Шавловская, О.А. Психодерматология: взгляд на проблему / О.А. Шавловская // Дерматология. Consilium Medicum. (прилож.). – 2015. – № 4. – С. 27–32.
195. Шавловская, О.А. Тревожные расстройства в дерматологической практике / О.А. Шавловская // Дерматология. Consilium Medicum. (прилож.). – 2014. – № 3. – С. 33–35.
196. Щуров, Ю.А. Физико-химические методы исследования. газовая хроматография / Ю.А. Щуров // Учебное пособие для студентов химического факультета, обучающихся по специальности и направлению "Химия". – Пермь, 2010. – 36 с.
197. Эльбекьян, К.С. Влияние антропогенных факторов на микроэлементный состав слюны К.С. Эльбекьян, А.Б. Ходжаян // Проблемы региональной экологии. 2008. – № 3. – С. 175-177.
198. Юцковская, Я.А. Оценка состояния психоэмоциональной сферы у больных акне / Я.А. Юцковская, Е.В. Мельникова, Н.Б. Метляева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 48–49

199. Юцковская, Я.А. Постпубертатное акне у женщин / Я.А. Юцковская, М.Г. Таран, А.С. Суханова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – Т. 12., № 5. – С. 117–123.
200. Юцковская, Я.А. Терапия акне в зависимости от степени тяжести заболевания: клинический опыт / Я.А. Юцковская, И.Е. Еременко, Е.В. Ковальчук, И.А. Юцковская // Вестник эстетической медицины. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 86–93.
201. Юцковский, А.Д. К проблеме психогенных дерматозов / А.Д. Юцковский, Н.С. Дубняк, Е.Б. Федорова, А.А. Фронек // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 4. – С. 29–32.
202. Яakuби, Р. Особенности иммунного статуса у больных угревой болезнью, осложненной сопутствующей кандидозной инфекцией / Р. Яakuби, В.П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – Т. 1-4. – С. 42–46.
203. Яakuби, Р. Особенности микробного пейзажа кожи у больных угревой болезнью / Р. Яakuби // Дерматология та венерология. – 2017. – Т. 1., № 1 (75). – С. 30–33.
204. Ярилин, А.А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин. // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
205. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
206. Ярилин, А.А. Т-клетки – недавние эмигранты из тимуса / А.А. Ярилин, А.Д. Донецкова // Иммунология. – 2012. – Т. 33., № 6. – С. 326–334.
207. Яурова, А.С. Взаимосвязь жизнестойкости и самоотношения у подростков с акне (угревой болезнью) / А.С. Яурова // Педиатр. – 2017. – Т. 8., № 5. – С. 110–116.
208. Яурова, А.С. Суицидальный риск у подростков с акне / А.С. Яурова // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2017. – № S2 (17). – С. 280–286.

209. Яурова, А.С., Изучение взаимосвязей качества жизни и самооценки подростков с акне / А.С. Яурова, И.А. Горьковая // «Ананьевские чтения – 2017»: Мат. традиц. междунар. науч. конф. – 2017. – С. 82–83.
210. Abdou, H.M. Protective role of omega-3 polyunsaturated fatty acid against lead acetate-induced toxicity in liver and kidney of female rats. / H.M. Abdou, M.A. Hassan // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – N10. – P. 435857. doi:10.1155/2014/435857.
211. Achmad, R.T. Effects of chromium on human body / R.T. Achmad, B. Budiawan, I.E. Auerkari // *Annu. Res. Rev.* – 2017. – N 13. – P. 1–8; doi:10.9734/arrb/2017/33462.
212. Agak, G.W. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D / G.W. Agak, M. Qin, J. Nobe, M.H. Kim, S.R. Krutzik // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2014. – Vol. 134, Is. 2. – P. 366–373.
213. Aggarwal, V. Role of reactive oxygen species in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements. / V. Aggarwal, H. Tuli, A. Varol, F. Thakral, M. Yerer, K. Sak, et al. // *Biomolecules.* – 2019. – N 9 (11). – P. 735. doi:10.3390/biom9110735.
214. Akgül, N. Inhalation of mercury vapor can cause the toxic effects on rat kidney / N. Akgül, B.Z. Altunkaynak, M.E. Altunkaynak, Ö.G. Deniz, D. Ünal, H.M. Akgül // *Ren. Fail.* 2016. – N 38(3). – P. 465–473. doi:10.3109/0886022x.2016.1138832
215. Aragão, W.A.B. Hippocampal dysfunction provoked by mercury chloride exposure: evaluation of cognitive impairment, oxidative stress, tissue injury and nature of cell death / W.A.B. Aragão, F.B. Teixeira, N.C.F.F agundes, R.M. Fernandes, L.M.P. Fernandes, M.C.F. Da Silva, et al. // *Oxid. Med. Cell. Longev.* –2018. – N 10. – P.787 8050. doi:10.1155/2018/7878050.
216. Beylot, C. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne / C. Beylot, N. Auffret, F. Poli, J. - P. Claudel, M. - T.

- Leccia, P. del Giudice, B. Dreno // *J. European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – Vol 28., Is. 3. – P. 271–278.
217. Boer, J. Mechanical stress and the development of pseudo - comedones and tunnels in Hidradenitis suppurativa. Acne inversa / J. Boer, G.B.E. Jemec // *Experimental dermatology*. – 2016. – Vol. 25., Is. 5. – P. 396–397.
218. Camera, E. Use of lipidomics to investigate sebum dysfunction in juvenile acne / E. Camera, M. Ludovici, S. Tortorella, J.L. Sinagra // *J. Lipid Res*. – 2017. – Vol. 58 (3). – P. 586–599.
219. Cameron, N. The methods of auxological anthropometry / N. Cameron, F. Falkner, J.M. Tanner // *Human Growth. Neurobiology* New York: Plenum, 1986. – Vol. 2. – P. 35–90.
220. Cao, Z.R. Effects of occupational cadmium exposure on workers' cardiovascular system / Z.R. Cao, S.M. Cu, X.X. Lu, X.M. Chen, X. Yang, J.P. Cu, et al. // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. – 2018. – N. 36(6). – P. 474–477. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2018.06.025.
221. Chen, J. Inhibition of tyrosinase by mercury chloride: spectroscopic and docking studies / J. Chen, Y. Ye, M. Ran, Q. Li, Z. Ruan, N. Jin // *Front. Pharmacol*. – 2020. – N. 11. – P. 81. doi:10.3389/fphar.2020.00081.
222. Clancy, H.A. Gene expression changes in human lung cells exposed to arsenic, chromium, nickel or vanadium indicate the first steps in cancer / H.A. Clancy, H. Sun, L. Passantino, T. Kluz, A. Muñoz, J. Zavadi et al. // *Metallomics*. – 2012. – N 4 (8). – P. 784–793. doi:10.1039/c2mt20074k
223. Coleman, J. The Importance of Recognizing Yeast Acne *Malessezia* versus *Propionibacterium* / J. Coleman, S.M. Johnson // *The Journal of the Arkansas Medical Society*. – 2017. – Vol. 113 (7). – P. 164–165.
224. Dadpour, B. Clinical and laboratory findings of lead hepatotoxicity in the workers of a car battery manufacturing factory/ B. Dadpour, R. Afshari, S.R. Mousav, S. Kianoush, M.R. Keramati, V.A. Moradi // *Iranian J. Toxicol*. 2016. – N. 10 (2). – P. 1–6.

225. Deng, Y. The effect of hexavalent chromium on the incidence and mortality of human cancers: a meta-analysis based on published epidemiological cohort studies / Y. Deng, M. Wang, T. Tian, S. Lin, P. Xu, L. Zhou // *Front. Oncol.* – 2019. – N. 9. – P. 24. doi:10.3389/fonc.2019.00024.
226. Dréno, B. Large - scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females / B. Dréno, D. Thiboutot, Layton A.M., Berson D., Perez S., Kang M. // *J. European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2015. – Vol. 29, Is. 6. – P. 1096–1106.
227. Dreno, B. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management / B. Dreno, H.P.M. Gollnick, S. Kang, D. Thiboutot, V. Bettoli, V. Torres, J. Leyden // *J. European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2015. – Vol. 29., Is. S4. – P. 3–11.
228. Element analysis of biological materials. Current problems and techniques with special reference to trace elements. App. II. Technical reports series. № 197. – Vienna: IAEA, 1980. – P. 351–367.
229. Fay, M.J. Cadmium nephrotoxicity is associated with altered microRNA expression in the rat renal cortex / M.J. Fay, L.A.C. Alt, D. Ryba, R. Salamah, R. Peach, A. Papaeliou, et al. // *Toxics.* – 2018. – N 6 (1). – P. 16. doi:10.3390/toxics6010016.
230. Ferreira, L.M.R. Impact of carcinogenic chromium on the cellular response to proteotoxic stress / L.M.R. Ferreira, T. Cunha-Oliveira, M.C. Sobra, P.L. Abreu, M.C. Alpoim, A.M. Urbano // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – N. 20 (19). – P. 4901. doi:10.3390/ijms20194901
231. Fimmel ,S. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa) / S. Fimmel, C.C. Zouboulis // *Dermatoendocrinology.* – 2010. – N 2. – P. 9–16.
232. Gao, Y. Acne, sexual orientation, and mental health among young adults in the United States: A population-based, cross-sectional study / Y. Gao, E.K. Wei, S.T. Arron, E. Linos, D.J. Margolis // *J. of the Am. Acad. of Dermatol.* – 2017. – Vol. 77., Is. 5. – P. 971–973.

233. Gieler, U. Acne and quality of life—impact and management / U. Gieler, T. Gieler, J.P. Kupfer // *J. Eur. Acad. of Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29., Is. S4. – P. 12–14.
234. Gollnick, H.P.M. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment / H.P.M. Gollnick // *J. European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2015. – Vol. 29., Is. S5. – P. 1–7.
235. Gorini, F. The role of heavy metal pollution in neurobehavioral disorders: a focus on autism / F. Gorini, F. Muratori, M.A. Morales // *Rev. J. Autism Dev. Disord.* – 2014. – 1 (4). – 354–372. doi:10.1007/s40489-014-0028-3.
236. Grossi, E. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach / E. Grossi, S. Cazzaniga, S. Crotti, et al // *J. Eur. Acad. of Dermatol. Venereol.* – 2016 – Vol. 30, Is. 1. – P. 96–100.
237. Gulliver, W. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa. Acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa / W. Gulliver, C.C. Zouboulis, E. Prens, G.B.E. Jemec, Th. Tzellos // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* – 2016. – Vol. 17., Is. 3. – P. 343–35.1
238. Halvorsen, J.A. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study / J.A. Halvorsen, R.S. Stern, F. Dalgard, et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131., Is. 3. – P. 63–70.
239. Hazarika, N. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris Indian / N. Hazarika, M. Archana // *J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 61(5). – P. 515–520.
240. Jacob, B.H. Isolation and identification of the follicular microbiome: implications for acne research / B.H. Jacob, C. Zhaoyuan, Y.B. Imamura-Kawasawa, A.J. Kidd, T. Dudley, M. Diane, A.M. Nelson // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2018. – Vol. 138., Is. 9. – P. 2033–2040.
241. Jacob, C.I. Acne scarring: A classification system and review of treatment options / C.I. Jacob et al. // *J Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 45. – P. 109–17.

242. Jakubczyk, K. State of knowledge and the prevalence of acne (*Acne vulgaris*) among young people in Szczecin / K. Jakubczyk, K. Janda, M. Chwiłkowska, J. Wolska // *Pomeranian Journal of Life Sciences*. – 2015. – Vol. 61(3). – P. 303–309.
243. Kianoush, S. Recent advances in the clinical management of lead poisoning / S. Kianoush, M. Sadeghi, M. Balali-Mood // *Acta Med. Iran*. – 2015. – N 53 – P. 327–336.
244. Kim, H.S. An overview of carcinogenic heavy metal: molecular toxicity mechanism and prevention / H.S. Kim, Y.J. Kim, Y.R. Seo // *J. Cancer Prev.* – 2015. – N 20 (4). – P. 232. doi:10.15430/jcp.2015.20.4.232
245. Kistowska, M. Propionibacterium acnes Promotes Th17 and Th17/Th1 Responses in Acne Patients / M. Kistowska, B. Meier, T. Proust, L. Feldmeyer // *J. of Investigative Dermatology*. – 2015. – Vol. 135., Is. 1. –P. 110–118.
246. Koedrith, P. Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity / P. Koedrith, H. Kim, J.-I. Weon, Y.R. Seo // *Int. J. Hyg. Environ. Health*. – 2013. – N 216 (5). – 587–598. doi:10.1016/j.ijheh.2013.02.010.
247. LaRosa, C.L. Consumption of dairy in teenagers with and without acne / C.L. LaRosa, K.A. Quach, K. Koons, A.R. Kunselman et al // *J. of the American Acad. of Dermatol.* – 2016. – Vol. 75., Is. 2. – P. 318–322.
248. Layton, A. Use of antibiotics should be rationalised for acne / A. Layton // *J. of Aesthetic Nursing*. – 2016. – N 3. – P. 318–323.
249. Leaute-Labreze, C. *Dermatologia pediatrica* / C. Leaute-Labreze // *EMC – AKOS – Trattato di Medicina*. – 2017. – Vol. 19., Is. 3. – P. 1–13.
250. Lech, T. Cadmium concentration in human autopsy tissues / T. Lech, J.K. Sadlik, // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2017. – 179 (2), – P. 172–177. doi:10.1007/s12011-017-0959-5.
251. Lee, M.-R. Blood mercury concentrations are associated with decline in liver function in an elderly population: a panel study / M.-R. Lee, Y.-H. Lim, B.-E. Lee,

- Y.-C. Hong // *Environ. Health.* – 2017. – N16 (1). – P. 17. doi:10.1186/s12940-017-0228-2.
252. Li, H. Smoking-induced risk of future cardiovascular disease is partly mediated by cadmium in tobacco: Malmö Diet and Cancer Cohort Study / H. Li, B. Fagerberg, G. Sallsten, Y. Borné, B. Hedblad, G. Engström, et al. // *Environ. Health.* – 2019. – N. 18 (1). – P.56. doi:10.1186/s12940-019-0495-1.
253. Lie, P. Human inorganic mercury exposure, renal effects and possible pathways in Wanshan mercury mining area, China / P. Lie, B. Du, H.M. Chan, X. Feng // *Environ. Res.* – 2015. – N140. – P. 98–204. doi:10.1016/j.envres.2015.03.033.
254. Lin, X. Connecting gastrointestinal cancer risk to cadmium and lead exposure in the Chaoshan population of Southeast China/ X. Lin, L. Peng, X. Xu, Y. Chen, Y. Zhang, X. Huo // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* – 2018. – N 25 (18). – P. 17611–17619. doi:10.1007/s11356-018-1914-5.
255. Linos, A. Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece-an ecological study / A. Linos, A. Petralias, C.A. Christophi, E. Christoforidou, P. Kouroutou, M. Stolidis, et al. // *Environ. Health.* – 2011. – N10 (1). – P. 50. doi:10.1186/1476-069x-10-50
256. Lucky, A.W. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone / A.W. Lucky, [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1994. – № 130 (3). – P. 308–314.
257. Ma, L. Specific histone modification responds to arsenic-induced oxidative stress / L. Ma, J. Li, Z. Zhan, L. Chen, D. Li, Q. Bai, et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016. – N 302. – P. 52–61. doi:10.1016/j.taap.2016.03.015.
258. Mahto, A. Acne vulgaris / A. Mahto // *Medicine.* – 2017. – Vol. 45 (6). – P. 386–389.
259. Melnik, B.C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis / B.C. Melnik // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2015. – N 8. – P. 371–388.

260. Meyer, K. Evaluation of seasonal changes in facial skin with and without Acne / K. Meyer, A. Pappas, K. Dunn, G.O. Cula, I. Seo, E. Ruvolo, N. Batchvarova // *J. of Drugs in Dermatology*. – 2015. – Vol. 14(6). – P. 593–601.
261. Moriarity, R.J. Subsistence fishing in the Eeyou Istchee (James Bay, Quebec, Canada): a regional investigation of fish consumption as a route of exposure to methylmercury / R.J. Moriarity, E.N. Liberda, L.J.S. Tsuji // *Chemosphere* 2020. – N258. – P. 127413. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.127413.
262. Nast, A. European evidence - based (S3) guideline for the treatment of acne / A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli, Z. Bukvic Mokos, K. Degitz, C. Dressler, A.Y. Finlay, M. Haedersdal, J. Lambert, A. Layton, H.B. Lomholt, J.L. López - Estebarez, F. Ochsendorf // *J. European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2016. – Vol. 30., Is. 8. – P. 1261–1268.
263. Neal, A.P. Molecular neurobiology of lead (Pb²⁺): effects on synaptic function / A.P. Neal, T.R. Guilarte // *Mol. Neurobiol.* – 2010. – N 42 (3). – P. 151–160. doi:10.1007/s12035-010-8146-0.
264. O'Neill, A. Cutibacterium acnes strains isolated from lesional and non-lesional regions of acne promote differential immune responses / A. O'Neill, J.A. Sanford, T. Yun, T. Hata, R.L. Gallo // *J. of Investigative Dermatology*. – 2018. – Vol. 38(5). – P. 225–232.
265. Pang, Y. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China / Y. Pang, et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2009. – Vol. 23(1). – P. 113–121.
266. Pavesi, T. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans / T.Pavesi, J.C. Moreira // *J. Appl. Toxicol.* – 2020. – N 40. – P. 1183–1197. doi:10.1002/jat.3965.

267. Perricone, N.V. Systems and methods for treatment of acne vulgaris and other conditions with a topical nitric oxide delivery system / N.V. Perricone // US Patent, 2015. – US9205043B2.
268. Peter, G. Method and system for non-ablative acne treatment and prevention / G. Peter, P.G. Barthe, M.H. Slayton, I.R.S. Makin // US Patent, 2017. – US20080294073A1.
269. Richter, P. Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities / P. Richter, O. Faroon, R.S. Pappas // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2017 – N14 (10) – P. 1154. doi:10.3390/ijerph14101154.
270. Ramrakha, S. Cumulative mental health consequences of acne: 23 - year follow - up in a general population birth cohort study / S. Ramrakha, D.M. Fergusson, L.J. Horwood, F. Dalgard, A. Ambler, J. Kokaua, B.J. Milne, R. Poulton // *British journal of dermatology*. – 2016. – Vol. 175, Is 5. – P. 1079–1081.
271. Rebelo-Neves, C. Acne and Psychological Characteristics / C. Rebelo-Neves, S.S. Dias, C.A. Dias, J. Torgal // *European Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30, Suppl. 1. – Page 1949–1952.
272. Riveria, A.E. Acne scarring: A review and current treatment modalities / A.E. Riveria // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 59. – P. 659–676
273. Ross, J.I. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe / J.I. Ross, A.M. Snelling, E. Carnegie [et al] // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 148(3). – P. 467–472.
274. Singh, M. Zinc for the common cold / M. Singh, R.R. Das // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – N 6. – P. CD001364. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub4>.
275. Tahir, C.M. Pathogenesis of acne vulgaris / C.M. Tahir // *J. of Pakistan Association of Dermatologists* – 2010. – Vol. 20. – P. 93–97.

276. Tan, J.K.L. A global perspective on the epidemiology of acne / J.K.L. Tan, K. Bhate // *British J. of Dermatology*. – 2015. – Vol. 172., Is. S1. – P. 3–12
277. Tanner, J.M. Normal growth and techniques of growth assessment : Review / J.M. Tanner // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – Vol. 15., N 3. – P. 411–451.
278. Tasoula, E. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey / E. Tasoula, S. Gregoriou, J. Chalikias, [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 862–869.
279. Tchounwou, P.B. Heavy metal toxicity and the environment / P.B. Tchounwou, C.G. Yedjou, A.K. Patlolla, D.J. Sutton // *Mol. Clin. Environ. Toxicol.* – 2012. – N. 101. – P. 133–164. doi:10.1007/978-3-7643-8340-4_6.
280. Tsaousi, A. MMP8 Is Increased in Lesions and Blood of Acne Inversa Patients: A Potential Link to Skin Destruction and Metabolic Alterations / A. Tsaousi, E. Witte, K. Witte, H.-J. Röwert-Huber, H.-D. Volk, W. Sterry, K. Wolk, S. Schneider-Burrus, R. Sabat // *Mediators of Inflammation*. – 2016. – Vol. 2016., Article ID 4097574. – 8 p.
281. Uhlenhake, E. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination / E. Uhlenhake, B.A. Yentzer, S.R. Feldman // *J. Cosmet Dermatol.* – 2010. – N 9. – P. 59–63.
282. Vallerand, I.A. Is depression screening in patients with acne critical?: reply from authors / I.A. Vallerand, R.T. Lewinson, L.M. Parsons, M.W. Lowerison, A.D. Frolkis, G.G. Kaplan, C. Barnabe, A.G.M. Bulloch, S.B. Patten // *British J. of Dermatology*. – 2018. – Vol. 179., Is. 1. – P. 227–228.
283. Wang, Y. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris / Y. Wang, S. Kuo, M. Shu, J. Yu, S. Huang, A. Dai // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2014. – Vol. 98., Is. 1. – P. 411–424.

284. Wang, Z. Upregulation of histone-lysine methyltransferases plays a causal role in hexavalent chromium-induced cancer stem cell-like property and cell transformation / Z. Wang, J. Wu, B. Humphries, K. Kondo, Y. Jiang, X. Shi, et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2018. – N 342. – P. 22–30. doi:10.1016/j.taap.2018.01.022.
285. Wilhelm, M. Reassessment of critical lead effects by the German Human Biomonitoring Commission results in suspension of the human biomonitoring values (HBM I and HBM II) for lead in blood of children and adults / M. Wilhelm, B. Heinzow, J. Angerer, C. Schulz // *Int. J. Hyg. Environ. Health.* – 2010. – N. 213(4). – P. 265–269.
286. Wise, S.S. Hexavalent chromium-induced chromosome instability drives permanent and heritable numerical and structural changes and a DNA repair-deficient phenotype / S.S. Wise, A.E.-M. Aboueissa, J. Martino, J.P. Wise // *Cancer Res.* – 2018. – N. 78 (15) – P. 4203–4214. doi:10.1158/0008-5472.can-18-0531.
287. Wolkenstein, P. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross - sectional online survey of adolescents / young adults in 7 European countries / P. Wolkenstein, A. Machovcová, J.C. Szepietowski, D. Tennstedt, S. Veraldi, A. Delarue // *J. European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2018. – Vol. 32, Is. 2. – P. 298–306.
288. Zaenglein, A.L. Acne vulgaris / A.L. Zaenglein // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 1343–1352.
289. Zaenglein, A.L. Guidelines of care for the management of acne vulgaris / A.L. Zaenglein, A.L. Pathy, B.J. Schlosser, A. Alikhan // *J. of the Am. Academy of Dermatology.* – 2016. – Vol. 74, Is. 5, P. 945–973.
290. Zhang, C. Maternal inorganic mercury exposure and renal effects in the Wanshan mercury mining area, southwest China / C. Zhang, C. Gan, L. Ding, M.

Xiong, A. Zhang, P. Li / *Ecotox. Environ. Safe.* – 2020. – N. 189. – P. 109987.
doi:10.1016/j.ecoenv.2019.109987.

291. Zouboulis, C.C. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions / C.C. Zouboulis, E. Jourdan, M. Picardo // *J. European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2014. – Vol. 28, Is. 5. – P. 527–532.

292. Zouboulis, C.C. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa (acne inversa) / C.C. Zouboulis, N. Desai, L. Emtestam, R.E. Hunger, D. Ioannides, I. Juhász, J. Lapins, L. Matusiak, E.P. Prens, S. Revuz J., Schneider-Burrus, J.C. Szepietowski, H.H. van der Zee, G.B.E. Jemec // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 619–644.

293. Zouboulis, C.C. The sebocyte culture: a model to study the pathophysiology of the sebaceous gland in seborrhoea and acne / C.C. Zouboulis, S. Schagen, T. Alestas // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Res. 300. – P. 397–413.