

Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне

Немчанинова О.Б.¹, Черникова Е.В.¹, Максимова Ю.В.¹, Решетникова Т.Б.¹, Спицына А.В.¹, Максимов В.Н.^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Genetic predisposition to the formation of acne scars

Nemchaninova O.B.¹, Chernikova E.V.¹, Maksimova Yu.V.¹, Reshetnikova T.B.¹, Spitsyna A.V.¹, Maksimov V.N.^{1, 2}

¹Novosibirsk State Medical University

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

Обзор литературы посвящен ассоциациям молекулярно-генетических маркеров с процессом образования рубцов у пациентов с акне. С учетом высокой распространенности заболевания и долгосрочных негативных эстетических последствий проблема постакне представляется очень актуальной. Однако обнаружение надежных прогностических маркеров повышенного риска формирования рубцов на фоне акне остается на сегодняшний день нерешенной задачей. В обзоре рассмотрено большинство современных публикаций с результатами анализа ассоциации молекулярно-генетических маркеров с рубцами постакне, из которых следует, что изучение генетических аспектов формирования рубцов у пациентов с акне находится практически на самом начальном этапе. Отсутствие эффективных средств профилактики и лечения рубцов постакне обуславливает необходимость дальнейшего поиска.

Ключевые слова: рубец, келоид, акне, ген, полиморфизм, однонуклеотидный полиморфизм.

ABSTRACT

The paper presents a literature review on the associations of molecular genetic markers with scar formation in patients with acne. Given the high prevalence of the disease and long-term negative aesthetic consequences, the problem of post-acne is very relevant. However, the detection of reliable prognostic markers of an increased risk of scar formation due to acne is remaining an unsolved problem. The paper reviews most recent publications devoted to the analysis of molecular genetic markers with post-acne scars and concluded that the study of the genetic aspects of scar formation in patients with acne is almost at the initial stage. The lack of effective means for the prevention and treatment of acne scars necessitates a further search.

Keywords: scar, keloid, acne, gene, polymorphism, single nucleotide polymorphism.

Акне (*acne vulgaris*, обыкновенные угри) — хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи

Acne (*acne vulgaris*, or common acne) is a chronic inflammatory disease characterized by open or closed comedones and inflammatory skin lesions in the form of papules, pustules, nodes. Acne

Поступила 10.12.2019
Принята 25.01.2020

*Автор, ответственный за переписку
Черникова Евгения Васильевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: evchernikova@mail.ru

Received 10.12.2019
Accepted 25.01.2020

*Corresponding author
Chernikova Evgeniya Vasilievna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: evchernikova@mail.ru

в виде папул, пустул, узлов. Это самое распространенное хроническое заболевание кожи, которое встречается у 40–50 % пациентов второго и третьего десятилетия жизни, при этом до 80–85 % случаев фиксируется у пациентов подросткового возраста [1, 2]. В то же время в последние годы отмечается рост заболеваемости поздними формами акне, диагностируемыми чаще у женщин в возрастном интервале 25–45 лет [3, 4].

Возможными последствиями акне могут быть атрофические, гипертрофические и келоидные рубцы. Рубцы постакне, пожизненно сопровождая больных, вызывают серьезные психологические расстройства.

Клиническая форма, размер рубца постакне и степень выраженности дефекта не всегда коррелируют с тяжестью кожного патологического процесса. Рубцы могут возникать даже при легком варианте течения заболевания. Образование атрофического рубца после угревой сыпи является самым распространенным явлением и отмечается более чем у 80 % пациентов с акне легкой и средней степени тяжести [5]. Тем не менее относительно мало известно о патофизиологии рубцов от вульгарных угрей.

Недавнее исследование распространенности и факторов риска появления рубцов постакне показало, что более всего на формирование рубцов влияют степень тяжести патологического процесса, длительность периода времени между началом заболевания и стартом медикаментозной терапии, а также развитие рецидива заболевания. Так, у пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей вероятность развития рубцов в 3.4–6.8 раза выше, чем у пациентов с менее тяжелыми формами [2].

Патофизиологические пути реализации механизмов рубцевания находятся в процессе изучения. В проведенном в 2018 г. крупномасштабном исследовании I. Carlván et al. [6] с помощью профилирования экспрессии генов и иммуногистохимического анализа изучали атрофические рубцы в разные периоды их формирования, чтобы определить молекулярные и клеточные пути, которые позволят разработать новые методы профилактики рубцевания при акне. Анализ экспрессии генов и иммуногистохимический анализ показали очень сходный иммунный ответ в 48-часовых папулах независимо от склонности к рубцеванию (повышенное количество Т-клеток, нейтрофилов и макрофагов). Однако в 3-недельных папулах иммунный ответ сохранялся только у пациентов со склонностью к рубцеванию и характеризовался значительным

is the most common chronic skin disease that occurs in 40–50% of patients in the second and third decades of life, with up to 80–85% of cases recorded in adolescent patients [1, 2]. At the same time, in recent years there has been an increase in the incidence of adult forms of acne, diagnosed more often in women in the age range of 25–45 years [3, 4].

Possible consequences of acne may be atrophic, hypertrophic, and keloid scars. Acne scars, accompanying patients for life, cause severe psychological distress.

The clinical form, post-acne scar size and severity of the defect do not always correlate with the severity of the pathological skin process. Scars can occur even with a mild course of the disease. The formation of an atrophic scar after acneiform rash is the most common complication that affects more than 80% of patients with mild to moderate acne [5]. Nevertheless, researchers know relatively little about the pathophysiology of scars from acne vulgaris.

A recent study of post-acne scar prevalence and risk factors has shown that the severity of the pathological process, the length of time between the onset of the disease and the start of drug therapy, and the development of relapse of the disease influence the formation of scars most of all. So, in patients with severe forms of acne vulgaris, the probability of scarring is 3.4–6.8 times higher than in patients with less severe forms [2].

Pathophysiological scarring mechanisms are under study. I. Carlván et al. [6] in 2018 performed large-scale research using gene expression profiling and immunohistochemistry of atrophic scars. They studied scars at different time points of their formation to identify the molecular and cellular pathways that allow developing new methods for acne scarring prevention. Gene expression and immunohistochemistry analysis showed a very similar immune response in 48-hour papules, regardless of the tendency to scarring (increased number of T-cells, neutrophils and macrophages). However, in 3-week-old papules, the immune response persisted only in patients with a tendency to scarring and was characterized by significant B-cell infiltrate. Another important difference was a temporary decrease in the sebaceous glands markers related to lipid metabolism. There was a decrease in the 48-hour papules in non-scar-prone patients with subsequent normalization of parameters after three weeks. On the contrary, in patients with a tendency to scarring, a sharp decrease in the level

В-клеточным инфильтратом. Еще одно важное отличие — временное снижение уровня маркеров сальных желез, связанных с метаболизмом липидов — наблюдалось в 48-часовых папулах у пациентов без склонности к рубцеванию с последующей нормализацией показателей через 3 нед. Напротив, у пациентов со склонностью к рубцеванию резкое снижение уровня этих маркеров сохранялось в папулах и через 3 нед, что свидетельствует о необратимом разрушении структур сальной железы после воспалительного ремоделирования у пациентов этой категории. Авторы сделали следующие выводы: длительно существующие папулы при акне характеризуются В-клеточным инфильтратом; существует связь между продолжительностью и тяжестью воспаления и изменением структур сальных желез, что приводит к образованию атрофических рубцов при акне [6].

Рубцов при акне можно избежать, если лечение начинается рано, а выбранный метод терапии соответствует степени тяжести заболевания и оказывается эффективным. Оценка риска развития рубцов постакне у конкретного пациента является важным этапом выбора терапии. На основе анализа литературы по клиническим факторам риска развития рубцов после акне и опроса специалистов по лечению акне был разработан способ оценки риска развития атрофических рубцов при угревой сыпи у молодых людей с чувствительностью 82 % и специфичностью 43 %. Он включает в себя четыре фактора риска: тяжелое течение акне, длительность акне, семейная история атрофических рубцов от угревой сыпи и индивидуальный ответ организма на какое-либо повреждение, если такое было в анамнезе. Это дает дихотомический результат: более низкий или более высокий риск развития рубцов. В клинической практике этот инструмент может помочь выявлять пациентов с риском атрофического или других видов рубцевания и определять их потребность в раннем и максимально эффективном лечении угревой болезни [7, 8].

Проспективное исследование взаимосвязи между первичными (папулы, пустулы, комедоны) и вторичными (атрофические рубцы, поствоспалительная эритема и поствоспалительная гиперпигментация) поражениями в течение 6 месяцев ($n = 32$) показало, что почти все рубцы возникли на месте вторичных поражений из поствоспалительных эритематозных пятен или на месте поствоспалительной гиперпигментации, которые, в свою очередь, сформировались на месте

of these markers persisted in papules after three weeks, which indicates irreversible destruction of the sebaceous gland structures after inflammatory remodelling in patients of this category. The researchers made the following conclusions: long-existing papules with acne are characterized by B-cell infiltrate; there is a relationship between the duration and severity of inflammation and structural changes in the sebaceous glands, which lead to the formation of atrophic scars in acne [6].

Acne scars can be avoided if treatment begins early, and the chosen method of therapy corresponds to the severity of the disease and is effective. An assessment of the risk of post-acne scars in a particular patient is an essential step in the choice of therapy. Based on the analysis of the research literature on clinical risk factors for post-acne scarring and a survey of acne treatment specialists, a method was developed to assess the risk of atrophic scars in acne in young people, with a sensitivity of 82% and a specificity of 43 %. It includes four risk factors: severity of acne, duration of acne, family history of atrophic acne scars, and the body's response to any damage if there is a history of acne. This gives a dichotomous result: a lower or higher risk of scarring. In clinical practice, this tool can help identifying patients at risk of atrophic or other types of scarring and determine their need for early and most effective treatment of acne [7, 8].

A prospective study of primary (papules, pustules, comedones) and secondary (atrophic scars, post-inflammatory erythema and post-inflammatory hyperpigmentation) lesions over six months ($n = 32$) showed that almost all scars developed at the site of secondary lesions from post-inflammatory erythematous macules or post-inflammatory hyperpigmentation which, in turn, formed at the site of papules (83%) or developed (only 17%) directly from papules and pustules bypassing the stage of post-inflammatory erythema or hyperpigmentation. The duration of papules has been a critical risk factor for scarring. Consequently, patients with post-inflammatory erythema and hyperpigmentation have an increased risk of scarring [9].

Hypertrophic scars and keloids are not only a cosmetic problem. Being combined with the subjective sensations (increased sensitivity, pain, burning, and itching in case of keloid scarring), they significantly affect the patients' quality of life. Quite a lot of studies have been conducted on hypertrophic scars and keloids, but mechanisms of their forma-

папулы (83 %) либо (всего 17 %) развивались непосредственно из папул и пустул, минуя стадию поствоспалительной эритемы или гиперпигментации. Длительность существования папул была ключевым фактором риска рубцевания. Следовательно, повышенный риск рубцевания имеют пациенты с поствоспалительными эритемой и гиперпигментацией [9].

Гипертрофические рубцы и келоиды являются не только косметической проблемой. В сочетании с субъективными ощущениями (повышенной чувствительностью, болью, жжением и зудом в случае келоидного рубцевания) они значительно влияют на качество жизни пациентов. Проведено достаточно много исследований гипертрофических рубцов и келоидов, но механизмы их формирования еще окончательно не установлены, а стратегии профилактики и лечения остаются неудовлетворительными.

Известно, что келоидные и гипертрофические рубцы при акне являются результатом хронического воспаления в ретикулярном слое дермы, сопровождающегося увеличением количества аномальных фибробластов, новообразованием кровеносных сосудов и гиперпродукцией и нарушением процессов ремоделирования межклеточного матрикса (ECM) с повышенной экспрессией коллагена I и III типов [10].

Образование рубцовой ткани включает три фазы, которые следуют в определенной временной последовательности: воспалительную, пролиферативную и фазу ремоделирования [11]. Основные структурные единицы, активные воспалительную и пролиферативную фазу — фибробласты, эндотелий капилляров, трансформирующий фактор роста (TGF) β_1 и β_2 , тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и эпидермальный фактор роста (EGF). Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который продуцируется эпидермальными клетками, выступает в качестве положительного регулятора ангиогенеза. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) являются эндогенными ингибиторами матриксных металлопротеиназ (MMP). Таким образом, повышенные уровни TIMP предположительно связаны с гипертрофическим образованием рубцов. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) представляет собой воспалительный цитокин, продуцируемый моноцитами и макрофагами во время воспалительной фазы. Известно, что этот цитокин вызывает деградацию коллагена и способствует минимизации чрезмерного рубцевания [12].

tion has not yet been fully established, while prevention and treatment strategies remain unsatisfactory.

It is known that keloid and hypertrophic scars in acne are the result of chronic inflammation in the reticular layer of the dermis, accompanied by an increase in abnormal fibroblasts number, vascularization, hyperproduction and impaired processes of the extracellular matrix (ECM) remodelling with increased expression of collagen types I and III [10].

The formation of scar tissue includes three phases that go in a certain time sequence: inflammatory, proliferative, and remodelling phase [11]. The main structural units of the active inflammatory and proliferative phases are fibroblasts, capillary endothelium, transforming growth factor (TGF) β_1 and β_2 , platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF). Vascular endothelial growth factor (VEGF) which is produced by epidermal cells acts as a positive regulator of angiogenesis. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) are endogenous inhibitors of matrix metalloproteinases (MMP). Thus, elevated TIMP levels are presumably associated with hypertrophic scarring. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) is an inflammatory cytokine produced by monocytes and macrophages during the inflammatory phase. It is known that this cytokine causes collagen degradation and minimizes excessive scarring [12].

In the remodelling phase, the excess extracellular matrix is degraded, and type III collagen, being an immature form of collagen, is replaced by mature type I collagen. It is believed that TGF- β_3 plays a leading role in this process. Also, members of MMP family have a significant effect on the ECM degradation and remodelling, and mediate the degradation of collagen I and III types, reducing inflammation and neutralizing the effects of chemokines [13].

Decorin is a proteoglycan component of dermal connective tissue. It binds to type I collagen fibrillae and affects TGF- β . By binding and neutralising TGF- β , decorin reduces the stimulatory effect of TGF- β on the synthesis of collagen, fibronectin and glycosaminoglycan. Decorin levels decrease in keloids and hypertrophic scars, and its anti-fibrotic properties draw attention to it as a possible therapeutic agent [14, 15].

The role of periostin (extracellular matrix protein) is also actively discussed, the level of which is

В фазе ремоделирования избыточный межклеточный матрикс деградирует, и коллаген типа III, незрелая форма коллагена, замещается на зрелый коллаген типа I. Полагают, что в этом процессе TGF- β 3 играет ведущую роль. Также представители семейства ММР оказывают существенное влияние на деградацию и ремоделирование ЕСМ и опосредуют деградацию коллагенов I и III типов, уменьшая воспаление и нейтрализуя эффекты хемокинов [13].

Декорин является протеогликановым компонентом кожной соединительной ткани, который связывается с коллагеновыми фибриллами I типа и влияет на TGF- β . Связывая и нейтрализуя TGF- β , декорин снижает стимулирующее действие TGF- β на синтез коллагена, фибронектина и гликозаминогликана. Уровень декорина уменьшается при келоидах и гипертрофированных рубцах, а его антифиброзные свойства привлекают внимание к нему как возможному терапевтическому средству [14, 15].

Также активно обсуждается роль периостина (белка внеклеточного матрикса), уровень которого резко повышен при гипертрофических рубцах и келоидах по сравнению с нормальными тканями [16, 17].

Провоспалительные факторы, такие как интерлейкины IL-1 α , IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа, активируются в келоидных тканях, что говорит о том, что у пациентов с келоидами повышена экспрессия провоспалительных генов в коже. Это может способствовать хроническому воспалению, которое, в свою очередь, может вызывать инвазивный рост келоидов, хотя по результатам исследования, которое было проведено в Турции (90 чел. в основной и 30 в контрольной группе), полиморфные варианты *TNF- α* (-308 G/A) и *IL-1 β* (-511 C/T) оказались не связаны с предрасположенностью к угревой сыпи, рубцеванию после акне или тяжестью акне [18]. Возможно, вклад этих отдельных полиморфизмов в развитие изучаемых фенотипов не столь велик, чтобы его можно было обнаружить в таких небольших группах.

Повышенная экспрессия провоспалительных факторов означает, что келоидные и гипертрофические рубцы являются следствием воспалительных процессов в ретикулярном слое дермы. Различные внешние и внутренние стимулы (местные, системные и генетические) после повреждения могут способствовать воспалению. Природа этих раздражителей, скорее всего, определяет характеристики, количество и развитие келоидов и гипертрофических рубцов. Ин-

sharply increased in hypertrophic scars and keloids as compared to normal tissues [16, 17].

Pro-inflammatory factors, such as interleukins IL-1 α , IL-1 β , IL-6 and tumour necrosis factor alpha, are activated in keloid tissues, which suggests that patients with keloids have increased expression of pro-inflammatory genes in the skin. These factors may contribute to chronic inflammation which, in turn, can cause invasive growth of keloids. However, a study in Turkey (90 individuals in the study group and 30 in the control group) revealed that polymorphic variants of *TNF- α* (-308 G/A) and *IL-1 β* (-511 C/T) were not associated with disposition to acne, post-acne scarring or severity of acne [18]. It is possible that the contribution of these individual polymorphisms to the development of the studied phenotypes is not so significant that it could be found in such small groups.

Increased expression of pro-inflammatory factors means that keloid and hypertrophic scars are the results of inflammatory processes in the reticular layer of the dermis. Various external and internal stimuli (local, systemic and genetic) after damage can contribute to inflammation. The nature of these stimuli most likely determines the characteristics, quantity and development of keloids and hypertrophic scars. The intensity, frequency and duration of these stimuli affect the rate of appearance and growth of scars. It is likely that the clinical differences between keloids and hypertrophic scars reflect differences in the intensity, frequency and duration of the reticular dermis inflammation. Doctors cannot control the systemic and genetic risk factors for the development of keloids and hypertrophic scars, nevertheless, a number of treatment methods that reduce inflammation can be used [19].

Although most keloids occur sporadically, a genetic disposition to their development is supported by both familial aggregation of some keloids and large differences in risk between populations. Keloid scars are known to be 20 times more often in African versus Caucasian descent individuals [20]. According to the latest findings, only about 30 genes were studied for association with keloid disease [21], while, for example, 650 genes were studied for association with psoriasis.

Transforming growth factor TGF- β 1 is a well-known fibrogenic cytokine produced by many types of cells, including skin fibroblasts. To investigate whether this fibrogenic cytokine is involved in the development of a hypertrophic scar, *TGF- β 1* gene

тенсивность, частота и продолжительность этих раздражителей влияют на скорость появления и роста рубцов. Вполне вероятно, что клинические различия между келоидами и гипертрофическими рубцами отражают различия в интенсивности, частоте и продолжительности воспаления ретикулярной дермы. Врачи не могут контролировать системные и генетические факторы риска развития келоидных и гипертрофических рубцов, тем не менее можно использовать ряд методов лечения, которые обеспечивают уменьшение воспаления [19].

Хотя большинство келоидов встречаются спорадически, генетическая предрасположенность к их развитию поддерживается как семейной агрегацией некоторых келоидов, так и большими различиями в риске между популяциями. Известно, что келоидные рубцы в 20 раз чаще встречаются у негроидов по сравнению с европеоидами [20]. По последним данным всего около 30 генов изучались на ассоциацию с келоидной болезнью [21], тогда как, например, на ассоциацию с псориазом изучено 650 генов.

Трансформирующий фактор роста $TGF-\beta 1$ является хорошо известным фиброгенным цитокином, продуцируемым многими типами клеток, включая фибробласты кожи. Чтобы исследовать, вовлечен ли этот фиброгенный цитокин в развитие гипертрофического рубца, экспрессию гена $TGF-\beta 1$ оценивали на небольших образцах кожи (в гипертрофической рубцовой ткани и в нормальной коже) и обнаружили, что в рубцовой ткани экспрессия $TGF-\beta 1$ в 5 раз выше, чем в нормальной коже [22].

Другие исследователи изучали частоты генотипов полиморфизма -509C/T гена $TGF-\beta 1$ у 169 пациентов с келоидами и у 119 здоровых людей. С помощью иммуноферментного анализа определяли плазменный уровень $TGF-\beta 1$ у всех исследуемых и анализировали плазменный уровень $TGF-\beta 1$ у пациентов с различными генотипами полиморфизма -509 C/T гена $TGF-\beta 1$ в группе пациентов с келоидами. Риск развития келоида у пациентов с аллелем С оказался в 1.4 раза выше (95% доверительный интервал (ДИ) = 1.1–1.9, $p < 0.05$). Уровень $TGF-\beta 1$ в плазме крови пациентов с келоидами составил 42 ± 9 мкг/л, что было значительно выше, чем в контрольной группе (34 ± 8 мкг/л, $p < 0.05$). В группе с келоидами уровень $TGF-\beta 1$ в плазме крови пациентов с генотипами СС и СТ был схожим ($40-43 \pm 9$ мкг/л) и значимо выше, чем у пациентов с генотипом ТТ (34 ± 8 мкг/л) [23].

expression was evaluated on small skin samples (in hypertrophic scar tissue and normal skin) and found that $TGF-\beta 1$ expression was five times higher in scar tissue than in normal skin [22].

Other researchers studied the distribution frequency of the -509C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene in 169 patients with keloids and 119 healthy people. The enzyme-linked immunosorbent assay determined the plasma level of $TGF-\beta 1$ in all the subjects and analyzed the plasma level of $TGF-\beta 1$ in patients with different genotypes of the -509 C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene in the group of patients with keloids. The risk of keloid formation in patients with allele C was 1.4-fold higher (95% confidence interval (CI) = 1.1–1.9, $p < 0.05$). The level of $TGF-\beta 1$ in the blood plasma of patients with keloids was 42 ± 9 $\mu\text{g/l}$, which was significantly higher than in the control group (34 ± 8 $\mu\text{g/l}$, $p < 0.05$). In the keloid group, the level of $TGF-\beta 1$ in the blood plasma of patients with CC and CT genotypes was similar ($40-43 \pm 9$ $\mu\text{g/l}$) and significantly higher than in patients with TT genotype (34 ± 8 $\mu\text{g/l}$) [23].

A meta-analysis of five studies (564 cases of keloid scars and 620 individuals in the control group) did not reveal a significant association of the -509 C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene with keloids in five genetic models (comparison of alleles, heterozygotes and homozygotes, dominant and recessive models), both in general analysis and in the analysis of subgroups. In 3 studies, the risk of developing keloid scars was higher for carriers of the T allele (C compared to T: odds ratio (OR) = 0.80, 95% CI = 0.65–0.98, $p = 0.03$; CC compared to TT: OR = 0.62, 95% CI = 0.41–0.94, $p = 0.02$). And in 2 studies, the risk was higher for carriers of the C allele (C compared to T: OR = 1.52, 95% CI = 1.15–2.01, $p = 0.004$; CC compared to TT: OR = 2.14, 95% CI = 1.24–3.70, $p = 0.02$; CC in comparison with CT + TT: OR = 2.04, 95% CI = 1.29–3.24, $p = 0.002$). Thus, there is still no clarity regarding the role of the -509C/T polymorphism of the $TGF-\beta 1$ gene in the development of keloid disease [24].

In the Chinese Han population, GG genotype of the polymorphism C -572 G gene $IL-6$ was associated with an increased risk of keloid scars (GG versus CC: OR = 2.097, 95% CI = 1.100–3.995, $p = 0.025$). G allele is also associated with an increased risk of keloid scars (G versus C: OR = 1.317, 95% CI = 1.002–1.730, $p = 0.048$). Moreover, the authors of this study revealed an increase in $IL-6$ levels in the serum of patients with keloids who

Метаанализ пяти исследований (564 случая с келоидными рубцами и 620 чел. в группе контроля) не выявил значимой связи полиморфизма -509 C/T гена *TGF-β1* с келоидами по пяти генетическим моделям (сравнение аллелей, гетерозигот и гомозигот, доминантная и рецессивная модели), как в общем анализе, так и при анализе подгрупп. В 3 исследованиях риск развития келоидных рубцов был выше у носителей аллеля Т (С в сравнении с Т: отношение шансов (ОШ) = 0.80, 95% ДИ = 0.65–0.98, $p = 0.03$; СС в сравнении с ТТ: ОШ = 0.62, 95% ДИ = 0.41–0.94, $p = 0.02$). А в 2 исследованиях риск был выше у носителей аллеля С (С в сравнении с Т: ОШ = 1.52, 95% ДИ = 1.15–2.01, $p = 0.004$; СС в сравнении с ТТ: ОШ = 2.14, 95% ДИ = 1.24–3.70, $p = 0.02$; СС в сравнении с СТ + ТТ: ОШ = 2.04, 95% ДИ = 1.29–3.24, $p = 0.002$). Таким образом, пока нет ясности относительно роли полиморфизма -509C/T гена *TGF-β1* в развитии келоидной болезни [24].

В китайской популяции Хань носительство генотипа GG полиморфизма -572 CG гена *IL-6* было ассоциировано с повышенным риском развития келоидных рубцов (GG в сравнении с СС: ОШ = 2.097, 95% ДИ = 1.100–3.995, $p = 0.025$). Аллель G также ассоциирована с повышенным риском развития келоидных рубцов (G в сравнении с C: ОШ = 1.317, 95% ДИ = 1.002–1.730, $p = 0.048$). Кроме того, авторы данного исследования выявили увеличение уровня IL-6 в сыворотке у пациентов с келоидными рубцами — носителей генотипа GG по сравнению с пациентами — носителями генотипа СС [25].

В Англии при изучении небольшой группы пациентов с келоидными рубцами (в том числе и после акне) обнаружили, что присутствие *HLA-DRB5* и *HLA-DRB1*15* было ассоциировано с келоидной болезнью [26].

В метаанализ ассоциации полиморфизма Arg72Pro гена *P53* с келоидными рубцами в китайской популяции включены результаты 6 исследований, в которых участвовали 359 пациентов с келоидными рубцами и 493 чел. в качестве контроля. Определено, что Pro аллель полиморфизма Arg72Pro гена *P53* является фактором риска развития келоидов в китайской популяции по сравнению с аллелем Arg (ОШ = 2.29, 95% ДИ = 1.45–3.60) [27].

В Китае было проведено исследование, в котором на первом этапе проанализировали 1056 пациентов с акне и 1056 лиц в группе контроля с использованием чипов высокой плотности. На втором этапе исследования на независимой когорте (1860 пациентов и 3660 чел. в груп-

were carriers of genotype GG compared with carriers of genotype CC [25].

In England, when studying a small group of patients with keloid scars (including post-acne), it was found that the presence of *HLA-DRB 5* and *HLA-DRB1*15* was associated with keloid disease [26].

The meta-analysis of the Arg72Pro polymorphism association of the *P53* gene with keloid scars in the Chinese population included the results of 6 studies in which participated 359 patients with keloid scars and 493 individuals as a control group. The meta-analysis found that the Pro allele of the Arg72Pro polymorphism of the *P53* gene is a risk factor for keloids in the Chinese population compared to the Arg allele (OR = 2.29, 95% CI = 1.45–3.60) [27].

In China, a genome-wide association study of severe acne in which, at the first stage, 1056 patients with acne and 1056 individuals in the control group were analyzed using high-density chips. At the second stage of the study, in the independent cohort (1860 patients and 3660 individuals in the control group) researchers tested 101 single-nucleotide polymorphisms, of which 3 showed consistent association: rs747650 of the *DDB2* gene and rs1060573 (11p11.2), rs7531806 of the *SELL* gene (1q24.2) which participate in androgen metabolism, inflammation and scarring in severe acne [28].

Japanese multi-stage genome-wide association study (824 individuals with keloid scars and 3205 individuals — the control group) revealed 4 polymorphisms in 3 chromosome regions: 1q41, 3q22.3-23 and 15q21.3. The most significant associations were with rs873549 (OR = 1.77) on the chromosome 1. Associations on the chromosome 3 were obtained for rs1511412 in the *FOXL2* gene (OR = 1.87) and rs940187 in the *BPESC1* gene (OR = 1.98). Besides, researchers found an association with rs8032158 located in the *NEDD4* gene on the chromosome 15 (OR = 1.51) [29].

In the Chinese Han population, to replicate the results obtained in Japan, were analysed 714 cases with keloid and 2944 cases in the control group using the Sequenom MassARRAY System. The authors found 3 single-nucleotide polymorphisms in two regions associated with keloid scars: 1q41 (rs873549 and rs1442440) and 15q21.3 (rs2271289, *NEDD4*). The researchers also found one risk haplotype AG (OR = 2.02) and 2 protective haplotypes GA and AA consisting of rs873549 and rs1442440. Thus, the researchers confirmed the association of two loci 1q41 and 15q21.3 in the Chinese Han popu-

пе контроля) проверен 101 однонуклеотидный полиморфизм, из которых 3 показали ассоциацию: rs747650 гена *DDB2* и rs1060573 (11p11.2), rs7531806 гена *SELL* (1q24.2), которые участвуют в метаболизме андрогенов, процессах воспаления и образовании рубцов при акне тяжелой степени [28].

В ходе многоступенчатого японского исследования полногеномных ассоциаций (824 чел. с келоидными рубцами и 3205 чел. — группа контроля) выявили 4 полиморфизма в 3 хромосомных областях: 1q41, 3q22.3–23 и 15q21.3. Наиболее значимые ассоциации наблюдались с rs873549 (ОШ = 1.77) на 1-й хромосоме. Ассоциации на 3-й хромосоме получены для rs1511412 в гене *FOXL2* (ОШ = 1.87) и rs940187 в гене *BPES1* (ОШ = 1.98). Кроме того, обнаружена ассоциация с rs8032158, расположенном в гене *NEDD4* на 15-й хромосоме (ОШ = 1.51) [29].

В китайской популяции Хань для репликации результатов, полученных в Японии, провели анализ 714 случаев с келоидом и 2944 случаев в контрольной группе с помощью системы Sequenom MassARRAY. Авторы нашли 3 однонуклеотидных полиморфизма в двух регионах, ассоциированных с келоидными рубцами: 1q41 (rs873549 и rs1442440) и 15q21.3 (rs2271289, *NEDD4*). Авторы также обнаружили один гаплотип риска AG (ОШ = 2.02) и 2 защитных гаплотипа GA и AA, состоящих из rs873549 и rs1442440. Таким образом, авторы подтвердили ассоциацию двух локусов 1q41 и 15q21.3 в китайской популяции Хань, что позволяет говорить об общем генетическом факторе, предрасполагающем к развитию келоидных рубцов в японской и китайской популяциях [30].

Келоиды развиваются при фибропролиферативных нарушениях на фоне хронических воспалительных процессов в коже. Полногеномное исследование ассоциаций показало связь с rs8032158 в гене *NEDD4*. Этот ген экспрессируется нервными клетками-предшественниками, имеет шесть разных транскриптов. Носительство аллеля риска C rs8032158 у пациентов с келоидными рубцами связано с избирательно более высокой экспрессией транскрипта 3-го типа (TV3 *NEDD4*) и активацией NF-κB пути. Анализ показал, что *NEDD4* TV3 участвует в активации NF-κB посредством его ассоциации с адаптерным белком RIP. Эти результаты свидетельствуют о том, что *NEDD4* TV3 является потенциальным диагностическим маркером и терапевтической мишенью при хронических заболеваниях кожи, включая келоид [31].

lation, which suggests a common genetic factor predisposing to keloid scars in Japanese and Chinese populations [30].

Keloids develop in fibro-proliferative disorders with chronic inflammatory processes in the skin. A genome-wide association study showed the link with rs8032158 polymorphism in the *NEDD4* gene. This gene is expressed by neural precursor cells and has six different transcripts. The presence of the risk allele C rs8032158 in patients with keloid scars is associated with selectively higher expression of type 3 transcript (TV3 *NEDD4*) and the NF-κB pathway activation. The analysis showed that *NEDD4* TV3 is involved in the activation of NF-κB through its association with the adapter protein RIP. These results suggest that *NEDD4* TV3 is a potential diagnostic marker and therapeutic target for chronic skin diseases, including keloid [31].

Genome-wide association study of 478 African Americans (122 cases, 356 individuals in the control group) was conducted in the United States in 2014. An association with the q21.2–22.3 locus on chromosome 15, which includes the *NEDD4* gene, was detected. Previously, an association with keloid scars in Japanese and Chinese populations was shown for this gene. However, among African Americans, a more significant association was identified with the *MYO1E* gene. Besides, an association with the q13.5 locus on the chromosome 11 was established (*MYO7A* gene, rs35641839, OR = 4.71, 95% CI 2.38–9.32, $p = 8.34 \cdot 10^{-6}$). The researchers consider that the identification of polymorphisms associated with the formation of keloid scars in two myosin genes suggests that the altered cytoskeleton contributes to the enhanced migratory and invasive properties of keloid fibroblasts [20].

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are thought to play a significant role in the occurrence of human diseases. Studies have shown that overexpression of the long non-coding RNA AC067945.2 did not affect cell proliferation in hypertrophic scar tissues, but contributed to early apoptosis in normal skin fibroblasts. Also, overexpression of AC067945.2 inhibited the expression of the COL1A1, COL1A2, COL3A1 and α-SMA proteins. In turn, TGF-β1 can inhibit the expression of AC067945.2. Compared with mRNAs in the control group, in the AC067945.2 overexpression group, the 138 mRNAs were differentially expressed, of which 14 were up-regulated and 124 — down-regulated. Overexpression of AC067945.2 correlated with developmental processes, binding, extracellular region and the VEGF and Wnt signalling pathways. The

Полногеномное ассоциативное исследование 478 афроамериканцев (122 случая, 356 чел. в группе контроля) провели в США в 2014 г. Была обнаружена ассоциация с локусом q21.2-22.3 на 15-й хромосоме, который включает ген *NEDD4*. Ранее для этого гена была показана ассоциация с келоидными рубцами в японской и китайской популяциях. Но у афроамериканцев более значимая связь выявлена с геном *MYO1E*. Кроме того, установлена ассоциация с локусом q13.5 на 11-й хромосоме (ген *MYO7A*, rs35641839, ОШ = 4.71, 95% ДИ 2.38–9.32, $p = 8.34 \cdot 10^{-6}$). Авторы предполагают, что идентификация полиморфизмов, ассоциированных с образованием келоидных рубцов в двух генах миозина, свидетельствует о том, что измененный цитоскелет способствует усилению миграционных и инвазивных свойств келоидных фибробластов [20].

Считается, что длинные некодирующие РНК (lncRNAs) играют значимую роль в возникновении заболеваний человека. Исследования показали, что сверхэкспрессия длинной некодирующей РНК AC067945.2 не влияла на клеточную пролиферацию в гипертрофированных тканях рубца, но способствовала раннему апоптозу в нормальных фибробластах кожи. Кроме того, сверхэкспрессия AC067945.2 ингибировала экспрессию белков COL1A1, COL1A2, COL3A1 и α -SMA. В свою очередь, TGF- β 1 может ингибировать экспрессию AC067945.2. В группе со сверхэкспрессией AC067945.2 у 138 мРНК экспрессия отличалась от группы контроля, из них у 14 она была повышена и у 124 понижена. Сверхэкспрессия AC067945.2 коррелировала с процессами развития, связыванием, внеклеточной областью и сигнальными путями VEGF и Wnt. Исследование выявило функции новой lncRNA AC067945.2, которые могут помочь понять механизмы, регулируемые AC067945.2, в патогенезе гипертрофических рубцов [32].

Обнаружена сверхэкспрессия длинной некодирующей РНК ncRNA8975-1 в гипертрофических рубцах и кожных фибробластах. Сверхэкспрессия lncRNA8975-1 препятствует пролиферации клеток и снижает экспрессию COL1A2, COL1A1, COL3A1 и α -SMA в фибробластах гипертрофических рубцов, тогда как нокдаун lncRNA8975-1 дает обратный эффект. Дальнейшие исследования механизмов, которыми регулируется экспрессия lncRNA8975-1, возможно приведут к лучшему пониманию патогенеза гипертрофических рубцов [33].

При гиперэкспрессии малой информационной РНК miR-155 тормозится пролиферация кле-

study revealed the functions of the new lncRNA AC067945.2, which may help to understand the mechanisms regulated by AC067945.2 in the pathogenesis of hypertrophic scars [32].

Overexpression of long non-coding RNA ncRNA8975-1 was detected in hypertrophic scars and skin fibroblasts. Overexpression of lncRNA8975-1 inhibits cell proliferation and down-regulates the expression of COL1A2, COL1A1, COL3A1 and α -SMA in fibroblasts of hypertrophic scars, while knockdown of lncRNA8975-1 has the opposite effect. Further studies of the mechanisms that regulate the expression of lncRNA8975-1 may lead to a better understanding of the hypertrophic scars pathogenesis [33].

Overexpression of micro-RNA miR-155 inhibits cell proliferation, reduces the collagens expression *in vitro*, and inhibits the collagen fibers arrangement *in vivo*, i.e. miR-155 is a critical regulator in the formation and development of hypertrophic scars which can be a potential target for their molecular therapy [34]. Another small messenger RNA, miR31-5p, is essential in the formation of hypertrophic scars by inhibiting FIH (factor-inhibiting HIF-1) and regulating the HIF-1 α pathway. Knockdown of miR31-5p effectively suppresses the formation of hypertrophic scars. Thus, miR31-5p may be another target for hypertrophic scars therapy [35].

Wound healing and scar formation are well described at the cellular and molecular levels, but truly effective molecular or cellular modern therapies still do not exist. Recent discoveries have shown the role of skin stem cells and fibroblasts in the regeneration of injuries and scar formation. These findings can help develop a therapy that prevents and reduces scarring in people without significant side effects. New methods of treatment associated with the use of human stem cells, as well as agents that target specific cells and modulate the immune response to trauma, are currently at different stages of research [36, 37].

CONCLUSION

The study of the genetic aspects of scar formation after acne, as well as the determination of molecular genetic markers of this condition, is almost at the very initial stage. It is likely that in the years to come this gap will be filled, which will give impetus to the development of new effective means of preventing and treating this disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ток, снижается выработка коллагенов *in vitro* и подавляется расположение волокон коллагена *in vivo*, т.е. miR-155 — это критически важный регулятор в становлении и развитии гипертрофических рубцов, который может быть потенциальной мишенью в их молекулярной терапии [34]. Другая малая информационная РНК — miR31-5p — играет важную роль в формировании гипертрофических рубцов путем ингибирования FIH (factor-inhibiting HIF-1) и регулирования HIF-1α пути. Нокдаун miR31-5p эффективно подавляет формирование гипертрофических рубцов. Таким образом, miR31-5p может быть еще одной терапевтической мишенью при гипертрофических рубцах [35].

Лечение ран и образование рубцов достаточно хорошо описаны на клеточном и молекулярном уровнях, но действительно эффективных молекулярных или клеточных современных методов лечения все еще не существует. Недавние открытия показали роль стволовых клеток кожи и фибробластов в регенерации травм и образова-

нии рубцов. Это может помочь в разработке терапии, которая предотвращает и уменьшает рубцевание у людей без существенных побочных эффектов. Новые методы лечения, связанные с использованием стволовых клеток человека, а также агенты, которые нацелены на конкретные клетки и модулируют иммунный ответ на травму, в настоящее время находятся на разных стадиях исследований [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение генетических аспектов проблемы формирования рубцов после акне, а также определение молекулярно-генетических маркеров этого состояния находится практически на самом начальном этапе. Вероятно, в ближайшие годы этот пробел будет заполнен, что даст толчок к разработке новых эффективных средств профилактики и лечения этого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хёгер П.Г. Детская дерматология: пер. с нем. / под ред. А.А. Кубановой, А.Н. Львова. М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ, 2013. 648 с.
2. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. Vol. 78 (2, 1). P. S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
3. Dréno B., Bagatin E., Blume-Peytavi U. et al. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2018 Oct. Vol. 16 (10). P. 1185–1194.
4. Harper J.C., Stein Gold L.F., Alexis A.F., Tan J.K.L. Treating acne in adult women // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2018 Jun. Vol. 37 (3S). P. S67–S70.
5. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., Saedi N. Acne scarring — pathogenesis, evaluation, and treatment options // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2017. Vol. 10 (9). P. 12–23.
6. Carlván I., Bertino B., Rivier M. et al. Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands // *Br. J. Dermatol.* 2018 Oct. Vol. 179 (4). P. 906–917. doi: 10.1111/bjd.16680.
7. Tan J., Thiboutot D., Gollnick H. et al. Development of an atrophic acne scar risk assessment tool // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017 Sep. Vol. 31 (9). P. 1547–1554. doi: 10.1111/jdv.14325.
8. Kang S., Lozada V.T., Bettoli V. et al. New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number // *J. Drugs Dermatol.* 2016 Jun 1. Vol. 15 (6). P. 693–702.
9. Tan J., Bourdès V., Bissonnette R. et al. Prospective study of pathogenesis of atrophic acne scars and

REFERENCES

1. Höger P.G. (2013). *Pediatric Dermatology*. (A.A. Kubanova, A.N. Lvova, Trans.). Moscow: Publishing House of Panfilov; BINOM, 648 p. In Russ.
2. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A. (2018). Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 78 (2, 1), S1–S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
3. Dréno B., Bagatin E., Blume-Peytavi U. et al. (2018, Oct). Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 16 (10), 1185–1194. In Germ.
4. Harper J.C., Stein Gold L.F., Alexis A.F., Tan J.K.L. (2018, Jun). Treating acne in adult women. *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 37 (3S), S67–70.
5. Connolly D., Vu H.L., Mariwalla K., Saedi N. (2017). Acne scarring — pathogenesis, evaluation, and treatment options. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 10 (9), 12–23.
6. Carlván I., Bertino B., Rivier M. et al. (2018, Oct). Atrophic scar formation in patients with acne involves long-acting immune responses with plasma cells and alteration of sebaceous glands. *Br. J. Dermatol.*, 179 (4), 906–917. doi: 10.1111/bjd.16680.
7. Tan J., Thiboutot D., Gollnick H. et al. (2017, Sep). Development of an atrophic acne scar risk assessment tool. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 31 (9), 1547–1554. doi: 10.1111/jdv.14325.
8. Kang S., Lozada V.T., Bettoli V. et al. (2016, Jun 1). New atrophic acne scar classification: reliability of assessments based on size, shape, and number. *J. Drugs Dermatol.*, 15 (6), 693–702.
9. Tan J., Bourdès V., Bissonnette R. et al. (2017, Jun 1). Prospective study of pathogenesis of atrophic acne

- role of macular erythema // *J. Drugs Dermatol.* 2017 Jun 1. Vol. 16 (6). P. 566–572.
10. Lee H.J., Jang Y.J. Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (3). P. 711. doi: 10.3390/ijms19030711.
 11. Tan S., Khumalo N., Bayat A. Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1810. doi: 10.3389/fimmu.2019.01810.
 12. Zhu Z., Ding J., Tredget E.E. The molecular basis of hypertrophic scars // *Burns & Trauma.* 2016. Vol. 4. P. 2. doi: 10.1186/s41038-015-0026-4.
 13. Tuan T.L., Nichter L.S. The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation // *Mol. Med. Today.* 1998. Vol. 4. P. 19–24. doi: 10.1016/S1357-4310(97)80541-2.
 14. Krumdieck R., Hook M., Rosenberg L.C., Volanakis J.E. The proteoglycan decorin binds C1q and inhibits the activity of the C1 complex // *J. Immunol.* 1992. Vol. 149. P. 3695–3701.
 15. Wang P., Liu X., Xu P. et al. Decorin reduces hypertrophic scarring through inhibition of the TGF- β 1/Smad signaling pathway in a rat osteomyelitis model // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 12 (4). P. 2102–2108. doi: 10.3892/etm.2016.3591.
 16. Yokota K., Kobayakawa K., Saito T. et al. Periostin promotes scar formation through the interaction between pericytes and infiltrating monocytes / macrophages after spinal cord injury // *Am. J. Pathol.* 2017 Mar. Vol. 187 (3). P. 639–653. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.11.010.
 17. Crawford J., Nygard K., Gan B.S., O’Gorman D.B. Periostin induces fibroblast proliferation and myofibroblast persistence in hypertrophic scarring // *Exp. Dermatol.* 2015 Feb. Vol. 24 (2). P. 120–126. doi: 10.1111/exd.12601.
 18. Akoglu G., Tan C., Ayvaz D.C., Tezcan I. Tumour necrosis factor α -308 G/A and interleukin 1 β -511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne // *J. Cosmet. Dermatol.* 2019 Feb. Vol. 18 (1). P. 395–400. doi: 10.1111/jocd.12558.
 19. Ogawa R. Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Mar 10. Vol. 18 (3). pii: E606. doi: 10.3390/ijms18030606.
 20. Velez Edwards D.R., Tsosie K.S., Williams S.M. et al. Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2–22.3 associated with keloid formation in African Americans // *Hum. Genet.* 2014 Dec. Vol. 133 (12). P. 1513–1523. doi: 10.1007/s00439-014-1490-9.
 21. HuGE Navigator. URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>.
 22. Wang R., Ghahary A., Shen Q. et al. Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells // *Wound Repair Regen.* 2000 Mar-Apr. Vol. 8 (2). P. 128–137.
 23. Song M., Liu Y. Analysis on polymorphism at -509 C/T site of TGF- β 1 gene in patients with keloids // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2014 Dec. Vol. 30 (6). P. 482–486.
 - scars and role of macular erythema. *J. Drugs Dermatol.*, 16 (6), 566–572.
 10. Lee H.J., Jang Y.J. (2018). Recent understandings of biology, prophylaxis and treatment strategies for hypertrophic scars and keloids. *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (3), 711. doi: 10.3390/ijms19030711.
 11. Tan S., Khumalo N., Bayat A. (2019). Understanding keloid pathobiology from a quasi-neoplastic perspective: less of a scar and more of a chronic inflammatory disease with cancer-like tendencies. *Front. Immunol.*, 10, 1810. doi: 10.3389/fimmu.2019.01810.
 12. Zhu Z., Ding J., Tredget E.E. (2016). The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns & Trauma*, 4, 2. doi: 10.1186/s41038-015-0026-4.
 13. Tuan T.L., Nichter L.S. (1998). The molecular basis of keloid and hypertrophic scar formation. *Mol. Med. Today*, 4, 19–24. doi: 10.1016/S1357-4310(97)80541-2.
 14. Krumdieck R., Hook M., Rosenberg L.C., Volanakis J.E. (1992). The proteoglycan decorin binds C1q and inhibits the activity of the C1 complex. *J. Immunol.*, 149, 3695–3701.
 15. Wang P., Liu X., Xu P. et al. (2016). Decorin reduces hypertrophic scarring through inhibition of the TGF- β 1/Smad signalling pathway in a rat osteomyelitis model. *Exp. Ther. Med.*, 12 (4), 2102–2108. doi: 10.3892/etm.2016.3591.
 16. Yokota K., Kobayakawa K., Saito T. et al. (2017, Mar). Periostin promotes scar formation through the interaction between pericytes and infiltrating monocytes/macrophages after spinal cord injury. *Am. J. Pathol.*, 187 (3), 639–653. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.11.010.
 17. Crawford J., Nygard K., Gan B.S., O’Gorman D.B. (2015, Feb). Periostin induces fibroblast proliferation and myofibroblast persistence in hypertrophic scarring. *Exp. Dermatol.*, 24 (2), 120–126. doi: 10.1111/exd.12601.
 18. Akoglu G., Tan C., Ayvaz D.C., Tezcan I. (2019, Feb). Tumour necrosis factor α -308 G/A and interleukin 1 β -511 C/T gene polymorphisms in patients with scarring acne. *J. Cosmet. Dermatol.*, 18 (1), 395–400. doi: 10.1111/jocd.12558.
 19. Ogawa R. (2017, Mar). Keloid and hypertrophic scars are the result of chronic inflammation in the reticular dermis. *Int. J. Mol. Sci.*, 18 (3), pii: E606. doi: 10.3390/ijms18030606.
 20. Velez Edwards D.R., Tsosie K.S., Williams S.M. et al. (2014, Dec). Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2–22.3 associated with keloid formation in African Americans. *Hum. Genet.*, 133 (12), 1513–1523. doi: 10.1007/s00439-014-1490-9.
 21. HuGE Navigator. URL: <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePhenoPedia.action>.
 22. Wang R., Ghahary A., Shen Q. et al. (2000, Mar-Apr). Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells. *Wound Repair Regen.*, 8 (2), 128–137.
 23. Song M., Liu Y. (2014, Dec). Analysis on polymorphism at -509 C/T site of TGF- β 1 gene in patients with keloids. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 30 (6), 482–486.

24. Tu Y., Lineaweaver W.C., Zhang F. TGF- β 1 -509C/T polymorphism and susceptibility to keloid disease: a systematic review and meta-analysis // *Scars, Burns & Heal.* 2017 May 29. Vol. 3. doi: 10.1177/2059513117709943.
25. Zhu X.J., Li W.Z., Li H. et al. Association of interleukin-6 gene polymorphisms and circulating levels with keloid scars in a Chinese Han population // *Genet. Mol. Res.* 2017 Apr 20. Vol. 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029110.
26. Shih B., Bayat A. Comparative genomic hybridisation analysis of keloid tissue in Caucasians suggests possible involvement of HLA-DRB5 in disease pathogenesis // *Arch. Dermatol. Res.* 2012 Apr. Vol. 304 (3). P. 241–249. doi: 10.1007/s00403-011-1182-4.
27. Wu Y., Wang B., Li Y.H. et al. Meta-analysis demonstrates association between Arg72Pro polymorphism in the *P53* gene and susceptibility to keloids in the Chinese population // *Genet. Mol. Res.* 2012 Jun 29. Vol. 11 (2). P. 1701–1711. doi: 10.4238/2012.
28. He L., Wu W.J., Yang J.K. et al. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5: 2870.
29. Nakashima M., Chung S., Takahashi A. et al. A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population // *Nat. Genet.* 2010 Sep. Vol. 42 (9). P. 768–771. doi: 10.1038/ng.645.
30. Zhu F., Wu B., Li P. et al. Association study confirmed susceptibility loci with keloid in the Chinese Han population // *PLoS One*. 2013 May 7. Vol. 8 (5): e62377. doi: 10.1371/journal.pone.0062377.
31. Fujita M., Yamamoto Y., Jiang J.J. et al. NEDD4 is involved in inflammation development during keloid formation // *J. Invest. Dermatol.* 2019 Feb. Vol. 139 (2). P. 333–341. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.044.
32. Chen L., Li J., Li Q. et al. Overexpression of lncRNA ACO67945.2 down-regulates collagen expression in skin fibroblasts and possibly correlates with the VEGF and Wnt signalling pathways // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 45 (2). P. 761–771. doi: 10.1159/000487167.
33. Li J., Chen L., Cao C. et al. The long non-coding RNA lncRNA8975-1 is upregulated in hypertrophic scar fibroblasts and controls collagen expression // *Cell. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 40 (1–2). P. 326–334.
34. Wu X., Li J., Yang X. et al. miR-155 inhibits the formation of hypertrophic scar fibroblasts by targeting HIF-1 α via PI3K/AKT pathway // *J. Mol. Histol.* 2018 Aug. Vol. 49 (4). P. 377–387. doi: 10.1007/s10735-018-9778-z.
35. Wang X., Zhang Y., Jiang B.H. et al. Study on the role of Hsa-miR-31-5p in hypertrophic scar formation and the mechanism // *Exp. Cell. Res.* 2017 Dec 15. Vol. 361 (2). P. 201–209. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.09.009.
36. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T. et al. Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2018 Feb 1. Vol. 7 (2). P. 29–45. doi: 10.1089/wound.2016.0696.
37. Chen L., Li J., Li Q. et al. Non-coding RNAs: the new insight on hypertrophic scar // *J. Cell. Biochem.* 2017 Aug. Vol. 118 (8). P. 1965–1968. doi: 10.1002/jcb.25873.
24. Tu Y., Lineaweaver W.C., Zhang F. (2017, May 29). TGF- β 1 -509C/T polymorphism and susceptibility to keloid disease: a systematic review and meta-analysis. *Scars, Burns & Heal*, 3. doi: 10.1177/2059513117709943.
25. Zhu X.J., Li W.Z., Li H. et al. (2017, Apr 20). Association of interleukin-6 gene polymorphisms and circulating levels with keloid scars in a Chinese Han population. *Genet. Mol. Res.*, 16 (2). doi: 10.4238/gmr16029110.
26. Shih B., Bayat A. (2012, Apr). Comparative genomic hybridisation analysis of keloid tissue in Caucasians suggests a possible involvement of HLA-DRB5 in disease pathogenesis. *Arch. Dermatol. Res.*, 304 (3), 241–249. doi: 10.1007/s00403-011-1182-4.
27. Wu Y., Wang B., Li Y.H. et al. (2012, Jun 29). Meta-analysis demonstrates an association between Arg72Pro polymorphism in the *P53* gene and susceptibility to keloids in the Chinese population. *Genet. Mol. Res.*, 11 (2), 1701–1711. doi: 10.4238/2012.
28. He L., Wu W.J., Yang J.K. et al. (2014). Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat. Commun.*, 5, 2870.
29. Nakashima M., Chung S., Takahashi A. et al. (2010, Sep). A genome-wide association study identifies four susceptibility loci for keloid in the Japanese population. *Nat. Genet.*, 42 (9), 768–771. doi: 10.1038/ng.645.
30. Zhu F., Wu B., Li P. et al. (2013, May 7). Association study confirmed susceptibility loci with keloid in the Chinese Han population. *PLoS One*, 8 (5): e62377. doi: 10.1371/journal.pone.0062377.
31. Fujita M., Yamamoto Y., Jiang J.J. et al. (2019, Feb). NEDD4 is involved in inflammation development during keloid formation. *J. Invest. Dermatol.*, 139 (2), 333–341. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.044.
32. Chen L., Li J., Li Q. et al. (2018). Overexpression of lncRNA ACO67945.2 down-regulates collagen expression in skin fibroblasts and possibly correlates with the VEGF and Wnt signalling pathways. *Cell. Physiol. Biochem.*, 45 (2), 761–771. doi: 10.1159/000487167.
33. Li J., Chen L., Cao C. et al. (2016). The long non-coding RNA lncRNA8975-1 is upregulated in hypertrophic scar fibroblasts and controls collagen expression. *Cell. Physiol. Biochem.*, 40 (1–2), 326–334.
34. Wu X., Li J., Yang X. et al. (2018, Aug). MiR-155 inhibits the formation of hypertrophic scar fibroblasts by targeting HIF-1 α via PI3K/AKT pathway. *J. Mol. Histol.*, 49 (4), 377–387. doi: 10.1007/s10735-018-9778-z.
35. Wang X., Zhang Y., Jiang B.H. et al. (2017, Dec 15). Study on the role of Hsa-miR-31-5p in hypertrophic scar formation and the mechanism. *Exp. Cell. Res.*, 361 (2), 201–209. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.09.009.
36. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T. et al. (2018, Feb 1). Cutaneous scarring: basic science, current treatments, and future directions. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 7 (2), 29–45. doi: 10.1089/wound.2016.0696.
37. Chen L., Li J., Li Q. et al. (2017, Aug). Non-coding RNAs: the new insight on hypertrophic scar. *J. Cell. Biochem.*, 118 (8), 1965–1968. doi: 10.1002/jcb.25873.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Немчанинова Ольга Борисовна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Черникова Евгения Васильевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Максимова Юлия Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Решетникова Татьяна Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Спицына Ася Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (Новосибирск).

Образец цитирования: Немчанинова О.Б., Черникова Е.В., Максимова Ю.В., Решетникова Т.Б., Спицына А.В., Максимов В.Н. Генетическая предрасположенность к формированию рубцов при акне // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 2. С. 98–110.

ABOUT THE AUTHORS

Nemchaninova Olga Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Chernikova Evgeniya Vasiliyevna — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Maksimova Yuliya Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University.

Reshetnikova Tatyana Borisovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Spitsyna Asya Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University.

Maksimov Vladimir Nikolayevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Citation example: Nemchaninova O.B., Chernikova E.V., Maksimova Yu.V., Reshetnikova T.B., Spitsyna A.V., Maksimov V.N. (2020). Genetic predisposition to the formation of acne scars. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2, 98–110.