

Факторы экспосома в патогенезе акне

И.О. Смирнова^{1,2✉}, driosmirnova@yandex.ru, А.О. Желонкина^{1,2}, А.Р. Желонкин^{1,2}, Я.Г. Петунова^{1,2}, Н.В. Шин¹, А.Ю. Бессалова³, Е.А. Куликова¹, Н.Е. Новикова¹, П.Д. Пташникова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

² Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Концепция экспосома, сформулированная более пятнадцати лет назад, все чаще обсуждается в современной научной литературе. Под термином «экспосом» понимают совокупную меру воздействия факторов окружающей среды на человека на протяжении всей его жизни (от пренатального периода до смерти) и связанной с ним биологической реакции. Сумма этих факторов оказывает существенное влияние на возникновение, характер течения и эффективность терапии мультифакториальных заболеваний. Кожа представляет собой пограничный орган и постоянно подвергается воздействию окружающей среды, т. е. является мишенью для экспосома. Влияние компонентов последнего описано при старении кожи, атопическом дерматите, злокачественных новообразованиях кожи. Акне является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости акне во всем мире, его раннее начало и затяжное течение с поражением взрослых мужчин и женщин. В обзоре представлен анализ данных об эффектах компонентов экспосома – характера питания, приема лекарственных препаратов, стресса, поллютантов – на характер течения акне. Особое внимание уделено немногочисленным данным о характере взаимодействия между компонентами экспосома и микробиома кожи, который, с одной стороны, участвует в патогенезе дерматозов, в т. ч. акне, а с другой – изменяется под влиянием факторов экспосома, выступая посредником между окружающей средой и организмом человека. Поиск факторов окружающей среды имеет под собой, по крайней мере, две цели: обнаружение потенциальных патогенетических звеньев, силы их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания для разработки новых методов терапии, нацеленных на новые мишени, а также создание и рекомендация охранительного режима в отношении факторов с доказанным действием на течение заболевания пациентам, страдающим акне.

Ключевые слова: экспосом, кожа, акне, микробиом, дерматоз

Для цитирования: Смирнова И.О., Желонкина А.О., Желонкин А.Р., Петунова Я.Г., Шин Н.В., Бессалова А.Ю., Куликова Е.А., Новикова Н.Е., Пташникова П.Д. Факторы экспосома в патогенезе акне. *Медицинский совет.* 2022;16(3):63–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-63-68>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Exposome factors in the acne pathogenesis

Irina O. Smirnova^{1,2✉}, driosmirnova@yandex.ru, Angelina O. Zhelonkina^{1,2}, Anton R. Zhelonkin^{1,2}, Yanina G. Petunova^{1,2}, Natalia V. Shin¹, Anna Y. Bessalova³, Evgenia A. Kulikova¹, Nadezhda E. Novikova¹, Polina D. Ptashnikova¹

¹ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Dermatovenerological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The concept of the exposome, formulated more than fifteen years ago, is increasingly discussed in the modern scientific literature. The term “exposome” is understood as a cumulative measure of the impact of environmental factors on an individual throughout his or her life (from the prenatal period to death) and the biological response associated with it. The sum of these factors has a significant impact on the occurrence, course, and treatment efficacy of multifactorial diseases. The skin is a border organ and is constantly exposed to environmental influences, i.e., it is a target for the exposome. The influence of the latter components has been described in skin aging, atopic dermatitis, and malignant skin neoplasms. Acne is one of the most common chronic inflammatory dermatoses. Over the past decade, the worldwide increase in the incidence of acne, its early onset and a prolonged course, affecting adult men and women, has been noted. The review presents an analysis of the data on the effects of the components of the exposome – diet, medications, stress, and pollutants - on the course of acne. Particular attention is paid to the few data on the nature of interaction between the components of the exposome and the skin microbiome, which, on the one hand, is involved in the pathogenesis of dermatoses, including acne, and, on the other hand, is changed under the influence of exposome factors, acting as an intermediary between the environment and the human body. The search for environmental factors has at least two objectives: the discovery of potential pathogenetic links, the strength of their relationship with the clinical manifestations of the disease to develop new therapies aimed at new targets; and the creation and recommendation of a protective regime for factors with a proven effect on the course of the disease, for patients suffering from acne.

Keywords: exposome, skin, acne, microbiome, dermatosis

For citation: Smirnova I.O., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R., Petunova Y.G., Shin N.V., Bessalova A.Y., Kulikova E.A., Novikova N.N., Ptashnikova P.D. Exposome factors in the acne pathogenesis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(3):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-63-68>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «экспосом» понимают совокупную меру воздействия факторов окружающей среды на человека на протяжении всей его жизни (от пренатального периода до смерти) и связанной с ним биологической реакции [1, 2]. Концепция экспосома была сформулирована более пятнадцати лет назад исследователем в области эпидемиологии рака С.Р. Wild [3]. Предпосылками для формирования концепции были полученные в ходе глобального проекта по исследованию генома человека данные о том, что большинство генетических или однонуклеотидных полиморфизмов в геноме человека имеют низкую пенетрантность, включая гены, участвующие в метаболизме химических веществ, регуляции иммунитета, липидного обмена, гемостаза и др. В связи с высокой распространенностью этих однонуклеотидных полиморфизмов они, несмотря на их низкую пенетрантность, могут вносить существенный вклад в бремя заболеваний населения. Однако в большинстве случаев это происходит под воздействием факторов окружающей среды, которые сами по себе также имеют низкую пенетрантность. Действительно, к настоящему времени стало ясно, что возникновение и течение хронических заболеваний лишь на 20% определяется генетическими факторами и на 80% – влиянием комплекса внешних воздействий [4]. Для обозначения совокупности последних и был предложен термин «экспосом» (от англ. exposure – экспозиция, воздействие извне). С.Р. Wild полагал, что исследования в области экспосома создадут предпосылки для понимания связей между различными экзогенными факторами и заболеваниями, а также позволят установить самостоятельную значимость факторов среды в патогенезе болезней или характере их взаимодействия с генетическими факторами [3]. При этом необходимо учитывать чрезвычайную вариабельность и динамичность экспосома, его изменчивость на протяжении жизни человека, наличие т. н. «окон экспозиции», когда эффекты воздействующих факторов наиболее значимы, а также влияние на фенотип индивида вследствие мутационной и модификационной изменчивости [3].

Количество публикаций, касающихся роли экспосома в развитии заболеваний – онкологических, респираторных, аллергических, а также болезней кожи, неуклонно растет [5–7]. Кожа представляет собой пограничный орган и постоянно подвергается воздействиям окружающей среды, т. е. является мишенью для экспосома. Влияние его компонентов описано при старении кожи [8], акне, atopическом дерматите [9], злокачественных новообразованиях кожи [10]. Наиболее значимыми из них считают солнечное излучение, загрязнители, характер питания, а также гормональное и психологическое влияния [8].

Акне является одним из наиболее распространенных воспалительных дерматозов. По данным на 2010 г., им страдает 9,4% населения [11]. Пик заболеваемости приходится на возраст 16–20 лет [12]. Вообще, в последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости дерматозом во всем мире, особенно в странах с высоким уровнем дохода [13]. При этом число женщин, больных акне, в три раза превышает количество мужчин, но также можно говорить о том, что гендерные различия уменьшаются из-за выраженного роста заболеваемости среди взрослых мужчин. Цель данного обзора – проанализировать данные об эффектах экспосома на характер течения и проявления акне.

АКНЕ И ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭКСПОСОМА

В 2018 г. В. Dréno et al. опубликовали результаты всестороннего поиска и анализа литературы, посвященного изучению влияния факторов экспосома на акне [14]. К наиболее значимым из них авторы отнесли характер питания, прием некоторых лекарственных препаратов, загрязнители и сигаретный дым, психологические факторы и образ жизни, профессиональные и климатические влияния. Помимо этого, в последнее время предметом изучения является микробиом кожи и желудочно-кишечного тракта, который, с одной стороны, участвует в патогенезе дерматозов, в т. ч. акне [15], а с другой – изменяется под влиянием факторов экспосома, выступая посредником между окружающей средой и организмом человека [16].

Акне и характер питания

Значение характера питания в патогенезе акне – один из наиболее противоречивых вопросов. В представлении пациентов характер питания влияет на возникновение, течение и эффективность лечения акне [17]. Однако в профессиональной среде долгое время доминировало представление о том, что дерматоз не зависит от особенностей диеты [18]. К настоящему времени получены данные, что употребление молока, пищи с высоким гликемическим индексом – сладкого, выпечки, шоколада – может влиять на течение акне [19–21]. В основе этого влияния лежат молекулярные механизмы, запускаемые инсулином и инсулиноподобным фактором [22]. Так, инсулин и инсулиноподобный фактор активируют внутриклеточный PI3K/AKT/mTOR-сигнальный путь, регулирующий пролиферацию клеток и их защиту от апоптоза, а также подавляет активность фактора транскрипции FoxO1, участвующего в негативной регуляции mTORC1. Повышение экспрессии mTORC1 обнаруживается в коже пациентов с акне, в т. ч. при сочетании дерматоза с инсулинорезистентностью [23]. Активация указанных сигнальных путей индуцирует дифференцировку себоцитов, синтез липидов, а также секрецию цитокинов, в т. ч. интер-

лейкинов 1, 6, 8, 12, и матриксных металлопротеиназ. Более того, некоторые авторы связывают высокую активность mTOR с наступлением раннего пубертата и ранним началом акне, персистирующим акне, а также других заболеваний – сахарного диабета 2-го типа, инсулинорезистентности, ожирения, некоторых нейродегенеративных заболеваний [24, 25]. С другой стороны, соблюдение диеты с низким содержанием углеводов (25% – белок и 45% – углеводы) сопровождается значимым снижением количества высыпаний у пациентов с акне, повышением чувствительности к инсулину, снижением массы тела [26].

Акне и сывороточные белки

Обогащение пищи сывороточными белками – распространенный подход к увеличению мышечной массы. По разным оценкам, до 11% пациентов с акне принимают белковые добавки, что существенно чаще, чем в общей популяции (7,3%) [20–22]. В ходе целого ряда исследований продемонстрировано, что с приемом белково-калорийных добавок (спортивного питания) ассоциировано как начало акне, так и усиление его тяжести [27]. Так, С. Pontes Tde et al. наблюдали 30 пациентов (19 мужчин и 11 женщин), получавших спортивное питание, содержащее сывороточные протеины, и отметили, что перед началом терапии 56% больных страдали акне легкой и средней степени тяжести, а через 3 мес. 30% из них имели тяжелое поражение кожи ($p < 0,0005$) [28]. Основным посредником этих эффектов считают инсулиноподобный фактор роста [29, 30]. Однако не исключается, что спортивное питание может содержать стероидоподобные ингредиенты или синтетические стероиды. По данным J. Tucker et al., они обнаруживаются в 89,1% биологически активных добавок для наращивания мышечной массы [31]. Спортивное питание рассматривают как один из наиболее значимых факторов персистирования акне у мужчин [29, 30]. Кроме того, биологически активные добавки – фактор риска развития лекарственной гепатотоксичности у пациентов, получающих лечение по поводу акне, в т. ч. изотретиноин [32].

Стресс и нарушения сна

Представления о том, что стресс может быть причиной обострения акне, распространены как среди пациентов, так и в медицинском сообществе [33]. Тем не менее роль психогенных факторов в манифестации или обострении акне представлялась сомнительной из-за недостатка данных. Доступные исследования в основном представляют описания одиночных наблюдений или небольших неконтролируемых серий случаев. Хрестоматийным является исследование J. Green, R.D. Sinclair, в котором они наблюдали значимое обострение акне у студентов-медиков во время сессии [34]. Хотя авторы и обнаружили зависимость частоты обострения дерматоза от уровня стресса ($r = 0,61$, $P < 0,1$), они не исключали влияния других факторов, например недостатка сна и употребления легких углеводов. Аналогичное наблюдение за школьниками выпускных классов позволило обнаружить зависимость тяжести папуло-пустулезного акне от уровня стресса ($r = 0,23$, $p = 0,029$) [35, 36].

Одним из факторов, связанных со стрессом, является нарушение сна – его продолжительность и качество [37]. По данным L. Misery et al. за 2015 г., акне ассоциировано с плохим качеством сна (усталость после сна) ($p < 0,0001$), уровнем стресса, нарушениями сна (OR = 1,975; $p < 0,0001$) [38]. С другой стороны, даже без сопутствующего стресса сон продолжительностью менее 8 ч является фактором риска акне [39–41]. В. Dreno et al. также относят значимый стресс (OR 1,15; $p < 0,0001$), нарушения сна (OR 1,15; $p < 0,0001$) к существенным факторам риска акне [19]. У взрослых женщин факторы стресса и нарушений сна предрасполагают к персистирующему акне [42–44].

Курение и поллютанты

Данные о влиянии курения на характер течения акне противоречивы. Одни исследования явно демонстрируют связь между активным курением или курением в анамнезе и акне [45–47], другие такую ассоциацию не обнаруживают [19, 21]. Возможные эффекты сигаретного дыма связывают с усилением продукции клетками цитокинов, например интерлейкина 1, и активизацией перекисного окисления липидов [48]. Кроме того, содержащиеся в сигаретном дыме полициклические углеводороды могут индуцировать формирование MADISH (metabolizing acquired dioxin-induced skin hamartomas) – крупных закрытых комедонов [45].

Кожа – непосредственный барьер, защищающий человека от факторов загрязнения окружающей среды [49]. Причем механизмы повреждающего действия различных поллютантов значительно варьируют. Например, озон, вырабатываемый при работе автотранспорта, домашнего и офисного оборудования, некоторых видов очистителей воздуха, может приводить к образованию продуктов озонирования, взаимодействующих с гидролипидной мантией на поверхности кожи. В результате образуются активные формы кислорода и альдегиды. Твердые частицы могут непосредственно проникать в кожу и индуцировать формирование активных форм кислорода, а переходные металлы – вступать в непосредственные химические реакции с образованием свободных гидроксил-радикалов. В целом воздействие факторов загрязнения среды на кожу приводит к оксидативному стрессу и воспалению, кроме того, по данным F. Ferrara et al., также стимулируется выработка инфламмасом – внутриклеточных олигомеров врожденного иммунного ответа, запускающих воспаление [50]. Активизация инфламмасом может быть одним из факторов, способствующих ухудшению течения многих дерматозов, в т. ч. акне [19, 51].

Нерациональный косметический уход

Средства дерматокосметики в рамках сопровождающей терапии позволяют достигнуть целого ряда эффектов: восстановить барьер кожи, оказать синергические эффекты с лекарственными препаратами, а также улучшить переносимость последних [52]. Однако пациенты с акне нередко нерационально используют косметические средства. По данным В. Dreno et al., более половины из них (58% по сравнению с 33,1% в контроле, OR: 4,99, CI 95%: 4,28–5,81, $P < 0,0001$) используют скрабы и пилинги несколько

раз в неделю, а 35% (по сравнению с 16,7% в контроле, OR: 0,44, CI 95%: 0,39–0,48, $P < 0,0001$) применяют различные приспособления (жесткие щетки, очищающие электроприборы) для очищения кожи [19]. Кроме того, пациенты с акне чаще используют растительные и эссенциальные масла (71% по сравнению с 43% в контроле).

Поэтому таким пациентам особое внимание нужно обратить на укрепление барьерной функции кожи, благодаря чему она будет более эффективно противостоять воздействию экспосом-факторов. В этой ситуации целесообразно рекомендовать пациентам с акне для ежедневного ухода NORMADERM PHYTOSOLUTION (Лаборатории VICHY) – корректирующий крем-гель для ухода за кожей лица двойного действия: против акне и для восстановления барьерной функции кожи. Уменьшение выраженности акне происходит за счет противовоспалительного и кератолитического действий салициловой кислоты, витамина СG (аскорбил глюкозид – устойчивая форма витамина С) и фикосахарида (комплекс, состоящий из *Laminaria digitata*, глицерина и сульфата цинка). В восстановлении барьерной функции кожи важную роль играют пробиотик Bifidus, гиалуроновая кислота и минерализирующая термальная вода Vichy.

Микробита кожи и акне

Кожный эпидермальный барьер и микробиота кожи работают как общий защитный механизм, предохраняя кожу от воздействия внешних неблагоприятных факторов. Между хозяином и бактериальными популяциями на коже складывается сбалансированное симбиотическое взаимодействие. На этот баланс влияют как внешние, так и внутренние факторы.

Исследования микробиоты при акне немногочисленны [15, 53, 54]. Известно, что при акне доминирует IA-филотип *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*, IA-1 α , штамм 266), для которого характерна высокая экспрессия гена *gehA*, кодирующего липазу триглицеридов, с активностью которой связан высокий уровень образования олеиновой и пальмитиновой кислот, выступающих как «сигнал опасности» для toll-подобных рецепторов 2-го типа (TLR-2), а также участвующих в формировании биопленок [55]. Кроме того, в ходе секвенирования микроорганизмов кожи человека установлено, что при акне нарушен баланс между *C. acnes* и *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) [54]. С активностью последнего связывают подавление адгезии *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), контроль пролиферации *C. acnes*. Его противовоспалительные эффекты осуществляются за счет высвобождения янтарной кислоты, блокады поверхностных TLR-2 на кератиноцитах и подавления продукции интерлейкина-6, индуцированного *C. acnes*, а также стимуляции секреции антимикробных пептидов.

Результаты исследований показывают, что экспосом может влиять на микробиом кожи при акне [16]. В двух разных по уровню загрязнения городах Китая провели исследование, которое показало различие в структуре микробиома кожи жителей сопоставляемых городов. Экспосом изменяет микробиом по нескольким направлениям: увеличивается индекс разнообразия Шеннона,

уменьшается доля комменсальных бактерий в пользу патогенных, потенциально вредных для кожи бактерий, снижается уровень метаболизма аминокислот/витаминов в коже, сети взаимодействия между представителями микробиоты обедняются, редуют [56]. Различия, возможно, вызваны разницей в предельных концентрациях ароматических углеводородов, а также очевидными различиями по распространенности акне и себорейного дерматита. Недавно было продемонстрировано, что постоянный психологический стресс может влиять на микробиоту кожи, что, вероятно, неудивительно, поскольку кожа является одним из основных нейроэндокринных органов, а многие кожные гормоны и нейrogормоны могут модулировать физиологию бактерий [57]. Общее количество коринебактерий, пропионобактерий и стафилококков увеличивается при стрессе на 59 и 67% и сочетается со снижением pH кожи [58]. Данных о влиянии сна на микробиом недостаточно, хотя есть сведения, показывающие его влияние на вариабельность состава микробиома кишечника [59].

Модуляция состава микробиоты кожи является инновационной стратегией в косметике для поддержания или восстановления микробного гомеостаза в случае дисбактериоза и, таким образом, для демонстрации здорового баланса микробиоты кожи [60]. Активные косметические ингредиенты, направленные на восстановление микробиоты кожи, можно разделить на следующие категории: активные ингредиенты на основе водорослей или растений, а также на основе термальной воды, которые не являются источником питательных веществ для микроорганизмов; пребиотики, которые предназначены для поддержания здоровой микробиоты кожи или улучшения состава микробиоты кожи путем ограничения или снижения роста патогенов и одновременного сохранения или стимулирования роста комменсальных бактерий; пробиотики, являющиеся фрагментированными бактериями, и постбиотики, бактериальные метаболиты и компоненты клеточной стенки, выделяемые пробиотическими микроорганизмами¹ [61, 62].

Выводы

На сегодняшний день представляется перспективным дальнейшее и более глубокое изучение экспосом акне. Поиск факторов окружающей среды имеет под собой, по крайней мере, две цели: обнаружение потенциальных патогенетических звеньев, силы их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания для разработки новых методов терапии, нацеленных на новые мишени, а также создание и рекомендация охранительного режима в отношении факторов с доказанным действием на течение заболевания пациентам, страдающим акне. Появление новых высокоточных методик может послужить толчком к развитию научной мысли и новым открытиям в этой области. 

Поступила / Received 13.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2022
Принята в печать / Accepted 11.02.2022

¹ Parlement Européen et du Conseil. Règlement (CE) No 1223/2009 du PARLEMENT Européen et du Conseil du 30 Novembre 2009 Relatif Aux Produits Cosmétiques. Office des publications de l'Union européenne; Luxembourg; 2009. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj>.

Список литературы / References

- Miller G.W., Jones D.P. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci.* 2014;137(1):1–2. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>.
- Wild C.P. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):24–32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>.
- Wild C.P. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847–1850. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>.
- Rappaport S.M. Genetic factors are not the major causes of chronic diseases. *PLoS ONE.* 2016;11:e0154387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154387>.
- Passeron T., Krutmann J., Andersen M.L., Katta R., Zouboulis C.C. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4 Suppl):4–25. <https://doi.org/10.1111/jdv.16614>.
- Moran T.P. The External Exposome and Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(8):37. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00936-2>.
- Subramanian A., Khatri S.B. The Exposome and Asthma. *Clin Chest Med.* 2019;40(1):107–123. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.017>.
- Krutmann J., Bouloc A., Sore G., Bernard B.A., Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci.* 2017;85(3):152–161. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.09.015>.
- Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(1):63–74. <https://doi.org/10.1111/all.13946>.
- Gracia-Cazaña T., González S., Parrado C., Juarranz Á., Gilaberte Y. Influence of the Exposome on Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(6):460–470. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.04.008>.
- Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–1534. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.446>.
- Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(1 Suppl):3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
- Chen H., Zhang T.C., Yin X.L., Man J.Y., Yang X.R., Lu M. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Br J Dermatol.* 2021;10.1111/bjd.20882. <https://doi.org/10.1111/bjd.20882>.
- Dréno B., Bettoli V., Araviiskaia E., Sanchez Viera M., Bouloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):812–819. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>.
- Lee Y.B., Byun E.J., Kim H.S. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med.* 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Khmaladze I., Leonardi M., Fabre S., Messaraa C., Mavon A. The Skin Interactome: A Holistic "Genome-Microbiome-Exposome" Approach to Understand and Modulate Skin Health and Aging. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:1021–1040. <https://doi.org/10.2147/CCID.S239367>.
- Kulkarni M., Keny D., Potey A.V., Tripathi R.K. A cross-sectional study to assess the incompatible dietary behavior of patients suffering from skin diseases: A pilot study. *J Ayurveda Integr Med.* 2016;7(2):113–118. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2016.06.001>.
- Fulton J.E. Jr., Plewig G., Kligman A.M. Effect of chocolate on acne vulgaris. *JAMA.* 1969;210:2071–2074. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4243053>.
- Dreno B., Shourick J., Kerob D., Bouloc A., Taieb C. The role of exposome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1057–1064. <https://doi.org/10.1111/jdv.16119>.
- Spencer E.H., Ferdowsian H.R., Barnard N.D. Diet and acne: a review of the evidence. *Int J Dermatol.* 2009;48(4):339–347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04002.x>.
- Wolkenstein P., Machovcová A., Szepletowski J.C., Tennstedt D., Veraldi S., Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(2):298–306. <https://doi.org/10.1111/jdv.14475>.
- Cong T.X., Hao D., Wen X., Li X.H., He G., Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(5):337–349. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>.
- Monfrecola G., Lembo S., Caiazzo G., De Vita V., Di Caprio R., Balato A., Fabbrocini G. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) expression is increased in acne patients' skin. *Exp Dermatol.* 2016;25(2):153–155. <https://doi.org/10.1111/exd.12885>.
- Melnik B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(1):20–32. <https://doi.org/10.4161/derm.19828>.
- Melnik B.C. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):29–40. <https://doi.org/10.1016/j.cldermtol.2017.09.006>.
- Smith R.N., Mann N.J., Braue A., Mäkeläinen H., Varigos G.A. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):107–115. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.107>.
- Marshall K. Therapeutic applications of whey protein. *Altern Med Rev.* 2004;9:136–156. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253675>.
- Pontes Tde C., Fernandes Filho G.M., Trindade Ade S., Sobral Filho J.F. Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein-calorie supplements in the city of João Pessoa–PB. *An Bras Dermatol.* 2013;88(6):907–912. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132024>.
- McCarty M. Evaluation and Management of Refractory Acne Vulgaris in Adolescent and Adult Men. *Dermatol Clin.* 2016;34(2):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.det.2015.11.007>.
- Chlebuec E., Chlebuec M. Factors affecting the course and severity of adult acne. Observational cohort study. *J Dermatol Treat.* 2017;28(8):737–744. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1329500>.
- Tucker J., Fischer T., Upjohn L., Mazzera D., Kumar M. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Netw Open.* 2018;1:e183337. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3337>.
- DeKlotz C.M.C., Roby K.D., Friedlander S.F. Dietary Supplements, Isotretinoin, and Liver Toxicity in Adolescents: A Retrospective Case Series. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20152940. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2940>.
- Tan J.K., Vasey K., Fung K.Y. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(3):439–445. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.111340>.
- Green J., Sinclair R.D. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001;42(2):98–101. <https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00489.x>.
- Yosipovitch G., Tang M., Dawn A.G., Chen M., Goh C.L., Huak Y., Seng L.F. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):135–139. <https://doi.org/10.2340/00015555-0231>.
- Chiu A., Chon S.Y., Kimball A.B. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):897–900. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.897>.
- Schroem K.P., Ahsanuddin S., Baechthold M., Tripathi R., Ramser A., Baron E. Acne Severity and Sleep Quality in Adults. *Clocks Sleep.* 2019;1(4):510–516. <https://doi.org/10.3390/clocks19040039>.
- Misery L., Wolkenstein P., Amici J.M., Maghia R., Brenaut E., Cazeau C. et al. Consequences of acne on stress, fatigue, sleep disorders and sexual activity: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(4):485–488. <https://doi.org/10.2340/00015555-1998>.
- Wei B., Pang Y., Zhu H., Qu L., Xiao T., Wei H.C. et al. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):953–957. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03590.x>.
- Suh D.H., Kim B.Y., Min S.U., Lee D.H., Yoon M.Y., Kim N.I. et al. A multicenter epidemiological study of acne vulgaris in Korea. *Int J Dermatol.* 2011;50(6):673–681. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04726.x>.
- Kubota Y., Shirahige Y., Nakai K., Katsuura J., Moriue T., Yoneda K. Community-based epidemiological study of psychosocial effects of acne in Japanese adolescents. *J Dermatol.* 2010;37(7):617–622. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00855.x>.
- Albuquerque R.G., Rocha M.A., Bagatin E., Tufik S., Andersen M.L. Could adult female acne be associated with modern life? *Arch Dermatol Res.* 2014;306(8):683–688. <https://doi.org/10.1007/s00403-014-1482-6>.
- Jović A., Marinović B., Kostović K., Čević R., Basta-Juzbašić A., Bukvić Mokos Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(2):1133–1141. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871928>.
- Aslan Kayiran M., Karadag A.S., Jafferany M. Psychodermatology of acne: Dermatologist's guide to inner side of acne and management approach. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14150. <https://doi.org/10.1111/dth.14150>.
- Ko J.S., Kang H., Woo Choi S., Kim H.O. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *Int J Derm.* 2002;41(1):21–27. <https://doi.org/10.1046/j.1565-4362.2002.01352.x>.
- Shen Y., Wang T., Zhou C., Wang X., Ding X., Tian S. et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: a community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):40–44. <https://doi.org/10.2340/00015555-1164>.
- Schäfer T., Nienhaus A., Vieluf D., Berger J., Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):100–104. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04290.x>.
- Yang Y.S., Lim H.K., Hong K.K., Shin M.K., Lee J.W., Lee S.W., Kim N.I. Cigarette smoke-induced interleukin-1 alpha may be involved in the pathogenesis of adult acne. *Ann Dermatol.* 2014;26(1):11–16. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.1.11>.
- Schraufnagel D.E., Balmes J.R., Cowl C.T., De Matteis S., Jung S.H., Mortimer K. et al. Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest.* 2019;155(2):417–426. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.041>.
- Ferrara F., Prieux R., Woody B., Valacchi G. Inflammation Activation in Pollution-Induced Skin Conditions. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1S-2):15S–24S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007617>.
- Liu W., Pan X., Vierkötter A., Guo Q., Wang X., Wang Q. et al. A time-series study of the effect of air pollution on outpatient visits for acne vulgaris in Beijing. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(2):107–113. <https://doi.org/10.1159/000484482>.
- Araviiskaia E., Lopez Esteban J.L., Pincelli C. Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* 2021;32(1):3–10. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1628173>.
- Dreno B., Martin R., Moyal D., Henley J.B., Khammari A., Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: *Staphylococcus*, a new actor in acne. *Exp Dermatol.* 2017;26(9):798–803. <https://doi.org/10.1111/exd.13296>.
- Kelhala H.L., Aho V.T.E., Fyhrquist N., Pereira P.A.B., Kubin M.E., Paulin L. et al. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne. *Exp Dermatol.* 2018;27(1):30–36. <https://doi.org/10.1111/exd.13397>.

55. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2 Suppl):5–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>.
56. Leung M.H.Y., Tong X., Bastien P., Guinot F., Tenenhaus A., Appenzeller B.M.R. et al. Changes of the human skin microbiota upon chronic exposure to polycyclic aromatic hydrocarbon pollutants. *Microbiome*. 2020;8(1):100. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00874-1>.
57. Borrel V, Thomas P, Catovic C, Racine PJ, Konto-Ghiorgi Y, Lefeuve L. et al. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on *Cutibacterium acnes*. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:155. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00155>.
58. Morvan P.Y., Vaille R. Evaluation of the effects of stressful life on human skin microbiota. *Appl Microbiol Open Access*. 2018;4:01. <https://doi.org/10.4172/2471-9315.1000140>.
59. Smith R.P., Eason C., Lyle S.M., Kapoor R., Donnelly C.P., Davidson E.J. et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS ONE*. 2019;14(10):e0222394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>.
60. Fournière M., Latire T., Souak D., Feuilloley M.G.J., Bedoux G. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms*. 2020;8(11):1752. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111752>.
61. Sfriso R., Egert M., Gempeler M., Voegeli R., Campiche R. Revealing the secret life of skin – with the microbiome you never walk alone. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(2):116–126. <https://doi.org/10.1111/ics.12594>.
62. Holland K.T., Bojar R.A. Cosmetics: what is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(7):445–449. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203070-00001>.

Информация об авторах:

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог Городского центра дерматологии и венерологии, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; driosmirnova@yandex.ru

Желонкина Ангелина Олеговна, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; lina.zhelonkina@gmail.com

Желонкин Антон Романович, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; good.tony@yandex.ru

Петунова Янина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач-дерматовенеролог Городского центра дерматологии и венерологии, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, Набережная реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; yaninapetunova@yandex.ru

Шин Наталья Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>; shinataly@mail.ru

Бессалова Анна Юрьевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, врач-патологоанатом, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>; doctor.bessalova@gmail.com

Куликова Евгения Александровна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-6592-1914>; dr.e.kulikova@yandex.ru

Новикова Надежда Евгеньевна, ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1551-8115>; nadyalekseev@yandex.ru

Пташников Полина Дмитриевна, студент медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; enternita7@yandex.ru

Information about the authors:

Irina O. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; City Dermatovenerological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; driosmirnova@yandex.ru

Angelina O. Zhelonkina, Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Dermatovenerologist, City Dermatovenerological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; lina.zhelonkina@gmail.com

Anton R. Zhelonkin, Postgraduate Student of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Dermatovenerologist, City Dermatovenerological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; good.tony@yandex.ru

Yanina G. Petunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Dermatovenerologist of the City Center of Dermatology and Venereology, City Dermatovenerological Dispensary; 3, Volkovka river Emb., St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; yaninapetunova@yandex.ru

Natalia V. Shin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>; shinataly@mail.ru

Anna Y. Bessalova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Pathologist, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1744-7610>; doctor.bessalova@gmail.com

Evgenia A. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Cosmetologist, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6592-1914>; dr.e.kulikova@yandex.ru

Nadezhda E. Novikova, Resident of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1551-8115>; nadyalekseev@yandex.ru

Polina D. Ptashnikova, Student of the Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; enternita7@yandex.ru