

## КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ, СОПРОВОЖДАЮЩИМИСЯ АТРОФИЕЙ КОЖИ ЛИЦА

Костюк С. А., Руденкова Т. В., Шиманская И. Г.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

*Введение.* Взаимосвязь между структурными изменениями кожи и уровнем активности генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, у пациентов с хроническими дерматозами не изучена.

*Цель исследования.* На основании комплексного анализа установить ассоциации между клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими маркерами в биоптатах кожи.

*Материал и методы.* В качестве материала для исследования использовали панч-биопсии кожи диаметром от 1 до 4 мм. Для оценки морфологических характеристик кожи проводили гистологическое исследование; для оценки уровня экспрессии генов – ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией.

*Результаты.* Установлено, что наличие морфологических изменений в коже пациентов с хроническими дерматозами ассоциировано с уровнями нормализованной экспрессии гена COL1A1 менее 100% и/или гена COL1A2 менее 200% и/или гена LOX менее 50%.

*Выводы.* Метод ПЦР-РВ можно использовать для объективной оценки степени изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами.

**Ключевые слова:** хронический дерматоз, морфотип кожи, морфологическая характеристика, гены.

### Введение

Увеличение в последние годы количества пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи, а также наличие нерешенных вопросов, связанных с этиологией, патогенезом и методами лечения, обуславливает значимость проблемы современного здравоохранения [1-2].

Одна из актуальных задач – определение перечня молекулярно-генетических маркеров для стандартизированной и объективной оценки изменений в глубоких слоях кожи у пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией. Изучение и комплексный анализ клинических данных, морфологических характеристик и уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина в коже пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией, позволят установить наличие возможной ассоциации между данными маркерами и выделить молекулярно-генетические критерии для оценки состояния кожи пациентов.

**Цель исследования** – на основании комплексного анализа установить ассоциации между клинико-морфологическими и молекулярно-генетическими маркерами в биоптатах кожи.

### Материал и методы

Группу исследования составили пациенты (n=224) со следующими нозологическими формами заболеваний: L90 (атрофические поражения кожи), L93 (красная волчанка), L94 (другие локализованные изменения соединительной ткани), L43 (лишай красный плоский), L57.4 (возрастная атрофия кожи).

В ходе исследования пациенты были разделены на группы с учетом нозологических форм заболевания следующим образом: группа 1 – пациенты с ограниченными формами склеродер-

мии (n=101), группа 2 – пациенты с дискоидной красной волчанкой (n=32), группа 3 – пациенты с возрастной атрофией кожи (n=91).

В ходе клинико-морфологических исследований проводили оценку характера атрофических изменений кожи, а также изучение морфологических маркеров патологических процессов, сопровождающихся атрофией кожи.

Во время исследования для визуальной оценки степени атрофии кожи применялась разработанная ранее оценочная шкала [3], в которой учитывались следующие показатели: морфотип кожи, толщина подкожно-жировой клетчатки, степень проявлений птоза.

С целью оценки морфологических характеристик атрофических изменений кожи проводилось гистологическое исследование. Объектом исследования послужил материал кожи, полученный при выполнении панч-биопсий, диаметром от 1 до 4 мм. Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Leica DC 200», при увеличениях ×50, 100, 200, 400.

Полученный биопсийный материал фиксировали и заключали в парафин. Из парафиновых блоков выполняли ступенчатые гистологические срезы толщиной 4 мкм, которые депарафинировали в ксилоле, обезжировали в спиртах возрастающей концентрации и окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Помимо рутинной окраски гематоксилином и эозином выполняли дополнительные гистохимические методики окраски по Харт-Вейгерту (для оценки изменений эластических волокон), по Массону (для выявления изменений коллагеновых волокон) [4].

При микроскопии срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и дополнительными методиками оценивали характер выявленных изме-

нений в эпидермисе, а также в дерме (состояние коллагеновых и эластических волокон, наличие эластола).

При проведении молекулярно-генетических исследований в качестве биологического материала использовали панч-биоптаты кожи, которые хранили с применением реагента RNA later (Sigma). Выделение РНК проводили с применением набора реагентов PureLink RNA Micro Kit (Invitrogen). Далее РНК подвергали обратной транскрипции с использованием набора SuperScript III reverse transcriptase (Invitrogen), dNTP (Invitrogen) и Ribonuclease inhibitor (Invitrogen). Полученную кДНК использовали для постановки TaqMan ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ).

ПЦР-РВ вели с применением Quick-Load Taq 2X Master Mix (Праймтех, РБ), специально подобранных пар праймеров и зондов для каждого гена, включая house-keeping ген (HGUS), на термоциклере «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия). В каждой пробирке проводили амплификацию одного из исследуемых генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина (COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN), и house-keeping гена HGUS, относительно которого проводилась нормализация, по значениям пороговых циклов (Ct) исследуемых генов, для сравнения уровней экспрессии [5].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы «Statistica 10». Применены непараметрические методы статистического анализа, однофакторный и многофакторный анализ.

### Результаты и обсуждение

В обследованных группах пациентов были выявлены смешанный, мелкоморщинистый и гравитационный морфотипы кожи (табл. 1). У пациентов всех групп преобладал смешанный морфотип кожи (от 69,23% у пациентов группы 3 до 86,14% у пациентов группы 1).

В ходе дальнейшего анализа оценивали степень выраженности изменений морфотипа кожи, изменение толщины подкожно-жировой клетчатки, степень проявлений птоза. Все показатели оценивали по шкале от 0 до 3 баллов.

У всех пациенток группы 1 (n=101) степень выраженности изменений морфотипа кожи была оценена в 2 балла. Степень выраженности изменений подкожно-жировой клетчатки в данной группе оценена в 2 балла у 4,95% пациенток (n=5); у остальных 95,05% (n=96) степень выраженности подкожно-жировой клетчатки составляла от 0,5 до 1,5 см и была в среднем оценена в 1 балл. Сте-

пень птоза у 4,95% пациенток (n=5) оценена в 0 баллов; у 95,05% пациенток (n=96) – в 1 балл.

В группе 2 (n=32) степень выраженности изменений морфотипа кожи оценена в 2 балла у 90,63% пациенток (n=29); у 9,38% (n=3) – в 3 балла. Степень выраженности изменений подкожно-жировой клетчатки у всех пациенток (n=32) оценена в 1 балл. Степень птоза у 18,75% пациенток (n=6) оценена в 1 балл; у 81,25% (n=26) – в 2 балла.

Степень выраженности изменений морфотипа кожи у пациенток группы 3 (n=91) оценена в 2 балла у 89,01% пациенток (n=81); в 3 балла – у 10,99% (n=10). Степень выраженности изменений подкожно-жировой клетчатки у 14,29% пациенток данной группы (n=13) оценена в 1 балл; у 82,42% (n=75) – в 2 балла и у 3,29% (n=3) – в 3 балла. Степень птоза у 95,61% пациенток (n=87) оценена в 2 балла; у 4,39% (n=4) – в 3 балла.

В ходе оценки морфологических характеристик кожи проводилось изучение явлений атрофии кожи в виде истончения эпидермиса и сглаженности дермальных сосочков. Результаты, полученные в ходе данного этапа, представлены в таблице 2.

Признаки атрофии эпидермиса выявлены у 12,05% (n=27) среди всех обследованных пациентов, из них 9 пациенток – в группе 1; 4 пациентки – в группе 2; 14 пациенток – в группе 3.

Для характеристики состояния коллагеновых волокон оценивали их утолщение и гомогенизацию с учётом локализации в определённых отделах дермы (на всем протяжении, очагово) при окраске гематоксилином и эозином, а также при дополнительной окраске по Массону.

У всех обследованных выявлены изменения в состоянии коллагеновых волокон. В ходе исследований установлено преимущественно оча-

**Таблица 1.** – Частота выявления разных морфотипов кожи в обследованных группах пациентов

**Table 1.** – The frequency of detection of various morphotypes of the skin in the examined groups of patients

| Морфотип кожи    | Частота выявления признака (% (n)) |                 |                 |
|------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                  | Группа 1 (n=101)                   | Группа 2 (n=32) | Группа 3 (n=91) |
| смешанный        | 86,14 (87)                         | 81,25 (26)      | 69,23 (63)      |
| мелкоморщинистый | 10,89 (11)                         | 12,5 (4)        | 20,88 (19)      |
| гравитационный   | 2,97 (3)                           | 6,25 (2)        | 9,89 (9)        |

**Таблица 2.** – Наличие признаков атрофии эпидермиса у обследованных пациентов (n=224)

**Table 2.** – The presence of signs of atrophy of the epidermis in the examined patients (n=224)

| Морфологическая характеристика          | Частота выявления |       |
|---|-------------------|-------|
|   | n                 | %     |
| Наличие признаков атрофии эпидермиса    | 27                | 12,05 |
| Отсутствие признаков атрофии эпидермиса | 197               | 87,95 |

говое утолщение коллагеновых волокон в дерме у пациентов всех групп (от 61,54 до 84,38%) (табл. 3). Утолщение коллагеновых волокон на всем протяжении было характерно для пациентов группы 3 – 38,46% случаев (n=35).

В результате оценки солярного эластога в дерме у пациентов группы 1 отсутствие явлений солярного эластога отмечено в 21,78% случаев (n=22); минимальные явления солярного эластога отмечены в 67,39% случаев (n=61); явления солярного эластога умеренной степени имели место в 17,82% случаев (n=18). У пациенток группы 2 явления солярного эластога в той или иной степени отмечались во всех случаях: минимальные явления солярного эластога отмечены в 25,0% случаев (n=8); явления солярного эластога умеренной степени – в 46,88% случаев (n=15); выраженные явления солярного эластога

за – в 28,13% случаев (n=9). Среди пациенток группы 3 явления солярного эластога отмечены в 100% случаев: в 7,69% случаев (n=7) – минимальные явления солярного эластога; в 92,31% случаев (n=84) – явления солярного эластога умеренной степени.

При использовании дополнительной гистохимической окраски по Харт-Вейгерту для объективной оценки состояния эластических волокон установлено, что у пациентов встречались: фрагментация и уменьшение эластических волокон, уменьшение количества эластических волокон вплоть до исчезновения, уплотнение эластических волокон в верхней трети дермы (табл. 4). В группе 1 преимущественно выявлены фрагментация и уменьшение эластических волокон, однако имелись также случаи исчезновения или уплотнения эластических волокон. У пациентов групп 2 и 3 преимущественно отмечена фрагментация эластических волокон, частота других изменений была значительно ниже. Все это позволяет сделать вывод о существенных нарушениях процессов синтеза и созревания эластина именно у пациентов группы 1.

При проведении оценки уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина с использованием разработанного метода мультиплексной ПЦР-РВ определены значения для генов COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN (табл. 5). Рассчитанные значения УНЭ колебались от 0 для гена ELN до 1422,6 для гена COL1A2. На основании значений УНЭ правомерен вывод о снижении экспрессии гена ELN у всех обследованных пациентов, т. к. все рассчитанные значения УНЭ были менее 100% и находились в пределах от 0 до 84,1%. Достоверных различий в значениях УНЭ всех изученных генов между группами об-

следованных пациентов не выявлено (критерий Манна-Уитни,  $p > 0,05$ ).

Анализ наличия связи между клиническими признаками поражения кожи (морфотип  $\geq 2$  балла, изменения в подкожно-жировой клетчатке  $\geq 1$  балл, птоз  $\geq 1$  балл) и морфологическими изменениями (атрофия эпидермиса, утолщение и гомогенизация коллагеновых волокон, эластоз, изменение эластических волокон) проводи-

**Таблица 3.** – Частота выявления изменений коллагеновых волокон в дерме в обследованных группах пациентов

**Table 3.** – The frequency of detection of changes in collagen fibers in the dermis in the examined groups of patients

| Вид поражения      | Группа 1 (n=101) |       | Группа 2 (n=32) |       | Группа 3 (n=91) |       |
|--------------------|------------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                    | n                | %     | n               | %     | n               | %     |
| Очаговое утолщение | 81               | 80,19 | 27              | 84,38 | 56              | 61,54 |
| На всём протяжении | 10               | 9,91  | 5               | 15,62 | 35              | 38,46 |

**Таблица 4.** – Частота выявления изменений эластических волокон дермы в обследованных группах пациентов

**Table 4.** – The frequency of detection of changes in the elastic fibers of the dermis in the examined groups of patients

| Характер изменений  | Частота выявления изменений (n (%)) |                 |                 |
|---|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
|   | Группа 1 (n=101)                    | Группа 2 (n=32) | Группа 3 (n=91) |
| Фрагментация эластических волокон                                 | -                                   | 50,0 (16)       | 86,81 (79)      |
| Фрагментация и уменьшение количества эластических волокон         | 76,24 (77)                          | 28,13 (9)       | 5,49 (5)        |
| Уменьшение количества эластических волокон вплоть до исчезновения | 10,89 (11)                          | 21,88 (7)       | -               |
| Уплотнение эластических волокон в верхней трети дермы             | 12,87 (13)                          | -               | 7,69 (7)        |

**Таблица 5.** – Значения уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез и созревание коллагена и эластина, в обследованных группах пациентов

**Table 5.** – Values of levels of normalized expression of genes controlling the synthesis and maturation of collagen and elastin in the examined groups of patients

| Ген    | % УНЭ гена (Me (Q <sub>25</sub> / Q <sub>75</sub> )) |                      |                    |
|--------|--|----------------------|--------------------|
|        | Группа 1 (n=101)                                     | Группа 2 (n=32)      | Группа 3 (n=91)    |
| COL1A1 | 124,5 (17,9/576,2)                                   | 137,2 (22,6/614,2)   | 95,7 (12,4/427,6)  |
| COL1A2 | 451,7 (92,1/1283,2)                                  | 463,1 (103,7/1422,6) | 254,3 (71,4/862,7) |
| LOX    | 78,6 (8,7/267,4)                                     | 84,1 (22,6/308,7)    | 73,1 (7,2/221,5)   |
| P3H1   | 15,3 (10,2/63,4)                                     | 16,1 (9,4/67,2)      | 14,8 (7,9/55,6)    |
| ELN    | 34,3 (0,0/61,4)                                      | 42,1 (0,0/84,1)      | 26,1 (0,0/56,9)    |

ли с использованием таблиц сопряженности и критерия  $\chi^2$ -Пирсона. В результате выявлена достоверная ассоциация между клиническими проявлениями и морфологическими характеристиками у пациенток с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи ( $p < 0,05$ ).

Далее был проведен анализ взаимосвязи уровней нормализованной экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина (COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN), и морфологических характеристик кожи у обследованных пациентов с хроническими дерматозами по двум направлениям: наличие изменений (атрофия эпидермиса; утолщение или гомогенизация коллагеновых волокон; эластоз; состояние эластических волокон) любой степени против отсутствия изменений. Для гена ELN признак рассматривался как номинальный, т. к. его экспрессия в 43,75% случаев была равна 0. По ре-

зультатам проведенного однофакторного анализа можно сделать вывод, что шанс наличия атрофии эпидермиса у пациентов с хроническими дерматозами достоверно выше при снижении экспрессии генов COL1A1, COL1A2, LOX (табл. 6). Для других генов не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии на наличие атрофии эпидермиса ( $p > 0,05$ ).

Далее в качестве ранжирующего фактора был использован критерий наличия или отсутствия утолщения или гомогенизации коллагеновых волокон. По результатам статистического анализа можно сделать вывод, что шанс наличия изменений в структуре коллагеновых волокон у пациентов с хроническими дерматозами достоверно выше при снижении экспрессии генов COL1A1, COL1A2, LOX (табл. 7). Для других генов не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии на наличие утолщения или гомогенизации коллагеновых волокон ( $p > 0,05$ ).

На следующем этапе в качестве ранжирующего фактора использован критерий наличия или отсутствия эластоза у пациентов. По результатам статистического анализа можно сделать вывод, что шанс наличия эластоза у пациентов с хроническими дерматозами достоверно выше при снижении экспрессии генов COL1A1, COL1A2, LOX (табл. 8). Для других генов не выявлено влияния уровня нормализованной экспрессии на наличие утолщения или гомогенизации коллагеновых волокон ( $p > 0,05$ ).

При использовании состояния эластических волокон в качестве ранжирующего фактора не установлено влияния уровня нормализованной экспрессии генов COL1A1, COL1A2, LOX, P3H1, ELN на данный морфологический показатель ( $p > 0,05$ ).

При проведении многофакторного анализа выяснилось, что шанс наличия морфологических изменений (атрофия эпидермиса и/или изменение коллагеновых волокон и/или эластоз) в коже у

**Таблица 6.** – Ассоциация экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, с атрофией эпидермиса

**Table 6.** – Association of expression of genes controlling the synthesis of collagen and elastin, with atrophy of the epidermis

| Ген          | Атрофия эпидермиса        |                             | p     |
|--------------|---------------------------|-----------------------------|-------|
|              | Наличие изменений (n=197) | Отсутствие изменений (n=27) |       |
| COL1A1       | 87,1 (16,3/133,4)         | 286,2 (149,7/627,6)         | 0,047 |
| COL1A2       | 145,6 (84,3/227,1)        | 621,6 (352,1/1520,8)        | 0,042 |
| LOX          | 54,7 (3,4/67,9)           | 62,5 (49,7/311,4)           | 0,039 |
| P3H1         | 15,4 (10,2/62,7)          | 16,3 (11,5/30,8)            | 0,243 |
| ELN>0, n (%) | 109 (55,33%)              | 17 (62,96%)                 | 0,511 |

**Таблица 7.** – Ассоциация экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, с утолщением или гомогенизацией коллагеновых волокон

**Table 7.** – Association of expression of genes controlling the synthesis of collagen and elastin, with thickening or homogenization of collagen fibers

| Ген          | Изменения в коллагеновых волокнах |                             | p     |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------|
|              | Наличие изменений (n=214)         | Отсутствие изменений (n=10) |       |
| COL1A1       | 85,2 (13,3/137,2)                 | 289,2 (151,7/626,6)         | 0,044 |
| COL1A2       | 141,6 (82,3/215,3)                | 630,1 (349,1/1489,4)        | 0,047 |
| LOX          | 52,9 (3,7/69,5)                   | 63,5 (47,6/315,6)           | 0,032 |
| P3H1         | 14,8 (10,1/64,3)                  | 15,6 (12,5/32,5)            | 0,415 |
| ELN>0, n (%) | 124 (57,94%)                      | 6 (60,0%)                   | 0,324 |

**Таблица 8.** – Ассоциация экспрессии генов, контролирующих синтез коллагена и эластина, с эластозом

**Table 8.** – Association of expression of genes controlling the synthesis of collagen and elastin with elastosis

| Ген          | Эластоз                   |                             | p     |
|--------------|---------------------------|-----------------------------|-------|
|              | Наличие изменений (n=202) | Отсутствие изменений (n=22) |       |
| COL1A1       | 84,8 (14,1/134,6)         | 290,1 (153,4/627,1)         | 0,031 |
| COL1A2       | 142,1 (83,3/217,1)        | 632,1 (347,1/1491,6)        | 0,027 |
| LOX          | 54,7 (3,9/67,5)           | 65,2 (49,1/314,2)           | 0,044 |
| P3H1         | 14,6 (10,4/64,8)          | 14,2 (13,7/35,2)            | 0,357 |
| ELN>0, n (%) | 109 (53,96%)              | 13 (59,09%)                 | 0,241 |

пациенток с хроническими дерматозами возрастал со снижением экспрессии генов COL1A1 менее 100% и/или гена COL1A2 менее 200%, и/или гена LOX менее 50% (табл. 9).

**Таблица 9.** – Результаты многофакторного анализа влияния экспрессии генов COL1A1, COL1A2, LOX на шанс наличия морфологических изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами

**Table 9.** – Results of a multivariate analysis of the effect of COL1A1, COL1A2, LOX gene expression on the chance of morphological changes in the skin in patients with chronic dermatoses

| Переменная | b    | ОШ (95% ДИ ОШ)   | p     |
|------------|------|------------------|-------|
| COL1A1     | 0,11 | 1,20 (1,03-1,34) | 0,026 |
| COL1A2     | 1,12 | 6,13 (1,07-9,04) | 0,034 |
| LOX        | 2,42 | 6,31 (2,57-9,55) | 0,027 |

### Литература

1. Fett, N. Update on morphea : part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis / N. Fett, V. P. Werth // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64, iss. 2. – P. 217-228. – doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.
2. Волнухин, В. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных локализованной склеродермией / В. А. Волнухин // Дерматовенерология / под ред. А. А. Кубановой. – Москва, 2010. – С. 52-68.
3. Сравнительная оценка морфологических признаков атрофических изменений соединительной ткани дермы при заболеваниях, сопровождающихся атрофией кожи / Н. В. Клименкова [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 170-178.
4. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – Москва : Медицина, 1969. – 422 с.
5. Метод определения уровней экспрессии генов, обеспечивающих синтез коллагена и эластина, в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи / С. А. Костюк [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 179-187.

### References

1. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011;64(2):217-228. doi: 10.1016/j.jaad.2010.05.045.

### Выводы

В ходе выполнения исследований определена достоверная ассоциация клинических проявлений и морфологических характеристик биоптатов кожи у пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи лица. Установлено, что наличие морфологических изменений в коже пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи лица, ассоциировано с уровнями нормализованной экспрессии гена COL1A1 менее 100% ( $p < 0,05$ ) и/или гена COL1A2 менее 200% ( $p < 0,05$ ), и/или гена LOX менее 50% ( $p < 0,05$ ). Это позволяет рекомендовать применение метода ПЦР-РВ для объективной оценки степени изменений в коже у пациентов с хроническими дерматозами без проведения трудоемких и субъективных исследований с использованием гистологического метода.

2. Volnuhin VA. Federalnye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bolnyh lokalizovannoj sklerodermiej [Federal clinical recommendations for treatment of patients with localized sclerodermia]. In: Kubanova AA, editor. *Dermatovenerologija* [Dermatovenerology]. Moskva: DEKS-Press; 2010. p. 52-68. (Russian).
3. Klimenkova NV, Bich TA, Shimanskaja IG, Kostjuk SA. Sravnitel'naja ocenka morfologicheskikh priznakov atroficheskikh izmenenij soedinitelnoj tkani dermy pri zabolovanijah, soprovozhdajushhihsja atrofiej kozhi [Comparative evaluation morphological features of derma connective tissue atrophic alterations during illnesses occurred with skin atrophy]. *Dermatovenerologija. Kosmetologija* [Dermatovenerology. Cosmetology]. 2017;3(2):170-178. (Russian).
4. Merkulov GA. Kurs patologistologicheskoi tehniky [Histopathologic technique course]. Moskva: Medicina; 1969. 422 p. (Russian).
5. Kostjuk SA, Rudenkova TV, Shimanskaja IG, Klimenkova NV, Polujan OS, Glinkina TV. Metod opredelenija urovnej jekspressii genov, obespechivajushhih sintez kollagena i jelastina, v biopтатаh kozhi pacientov s hronicheskimi dermatozami, soprovozhdajushhimisja atrofiej kozhi [Method for expression levels estimation of genes provided collagen and elastin synthesis in skin biopsy of patients with chronic dermatosis occurred with skin atrophy]. *Dermatovenerologija. Kosmetologija* [Dermatovenerology. Cosmetology]. 2017;3(2):179-187. (Russian).

## COMPLEX ANALYSIS OF CLINICAL-MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC DERMATOSIS ASSOCIATED WITH FACIAL SKIN ATROPHY

**Kostiuk S. A., Rudenkova T. V., Shimanskaya I. G.**

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus*

*Background. The relationship between skin structural alterations and activity variations of genes controlling collagen and elastin synthesis in patients with chronic dermatosis associated with facial skin atrophy is not well known.*

*Objective. To clarify associations between clinical-morphological and molecular genetic markers in skin biopsy samples by using complex analysis.*

*Material and methods.* Skin punch-biopsies with the diameter from 1 to 4 mm were used as research material. Histological analysis was carried out for morphological features estimation; real-time PCR with reverse transcription was performed for evaluation of the gene expression level.

*Results.* Morphological alterations in the skin of patients with chronic dermatosis are associated with the level of normalized expression of genes: gene COL1A1 less than 100% and/or gene COL1A2 less than 200% and/or gene LOX less than 50%.

*Conclusions.* Real-time PCR with reverse transcription can be used for objective estimation of the degree of skin alterations in patients with chronic dermatosis.

**Keywords:** Chronic dermatosis, skin morphotype, morphological feature, genes

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

Костюк Светлана Андреевна / Kostiuk Svetlana, e-mail: s.kostiuk@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3252-2626

\*Руденкова Татьяна Владимировна / Rudenkova Tatiana, e-mail: t.rudenkova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8917-6816

Шиманская Ирина Григорьевна / Shimanskaya Irina, e-mail: shimanskayai@yahoo.com

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.09.2018

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.01.2019



Дерматозы, ассоциированные с микробной контаминацией : пособие для студентов лечебного (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело"), педиатрического (специальность 1-79 01 02 "Педиатрия"), медико-психологического (специальность 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело") факультетов и факультета иностранных учащихся с русским языком обучения (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело") / Е. С. Ярмолик, Н. В. Хворик ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра дерматовенерологии, Кафедра акушерства и гинекологии. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 111 с. : табл., рис. – Библиогр.: с. 108-111. – ISBN 978-985-558-926-7.

В пособии изложен современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию заболеваний кожи, связанных с микробной контаминацией (пиодермии, розацеа, вульгарные угри). Представлена информация о клинических разновидностях, современных классификациях пиодермий, вульгарных и розовых угрей. Данное пособие предназначено для студентов лечебного, педиатрического, медико-психологического факультетов, факультета иностранных учащихся с русским языком обучения, а также может использоваться клиническими ординаторами, аспирантами, широким кругом врачей.