© Румянцев А.Г., Демина О.М., 2021

Румянцев А.Г.^{1,2}, Демина О.М.^{1,2}

Молекулярные пути JAK в патогенезе воспаления при акне

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Акне – мультифакториальное заболевание, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит воспалительной реакции, которая развивается на всех стадиях заболевания, иногда и субклинически. Установлено, что *Cutibacterium acne* (*C. acne*) активирует компонент врожденной иммунной системы TLR2 и на ранних, и на поздних стадиях течения акне. Индукция TLR вызывает экспрессию генов иммунного ответа, которые кодируют цитокины и хемокины, вызывающих хемотаксис клеток иммунной системы. Показано, что среди нерецепторных тирозинкиназ описаны янус-киназы (JAK), которые обеспечивают фосфорилирование факторов транскрипции – STAT (signal transducer and activator of transcription; преобразователь сигнала и активатор транскрипции) сигнального пути JAK-STAT. Установлено, что цепи цитокиновых рецепторов I и II типа взаимосвязаны с сигнальным путем JAK-STAT, который регулирует действие более 50 цитокинов, интерферонов, факторов роста.

Цель настоящего исследования – определение и анализ различия частот SNP-полиморфизмов генов семейства JAK (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2*) у российских пациентов с тяжелым течением акне.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 70 пациентов (42 мужчины и 28 женщин) в возрасте от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 год). В основную группу были включены 50 пациентов (29 мужчин и 21 женщина) с тяжелой формой акне. Группу сравнения составили 20 условно здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин). Молекулярно-генетическая диагностика была проведена всем участникам исследования методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS).

Результаты. Анализ выявленных в нашем исследовании генетических дефектов показал, что тяжелая форма акне ассоциирована с 16 полиморфными локусами гена *JAK1* (5 SNPs в экзонах, 11 SNPs в интронах), 22 SNPs гена *JAK2* (3 SNPs в экзонах, 16 SNPs в интронах, 1 SNP в 3'UTR и 2 SNPs в 5'UTR), 19 SNPs гена *JAK3* (4 SNPs в экзонах, 12 SNPs в интронах, 2 SNPs – в 3'UTR и 1 SNP – в 5'UTR) и 26 SNPs гена *TYK2* (7 SNPs в экзонах, 17 SNPs в интронах, 1 SNP в регионе 5'UTR и 1 SNP – в upstream-регионе).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о вероятной активации генов семейства JAK (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2*), что обуславливает избыточную активность цитотоксических клеток, стимулирует апоптоз и повышение секреции интерферонов, которые вызывают угнетение дифференцировки и активности всех иммунных эффекторов. Это, по-видимому, ведет к замедлению активности ответной реакции иммунитета и к затяжному течению акне.

Ключевые слова: акне; JAK; сигнальные пути JAK-STAT; гены; воспаление

Статья поступила: 07.11.2020. Принята в печать: 16.01.2021.

Для цитирования: Румянцев А.Г., Демина О.М. Молекулярные пути JAK в патогенезе воспаления при акне. Иммунология. 2021; 42 (1): 38–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-38-48>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Иммунология ■ Том 42 ■ № 1 ■ 2021

Для корреспонденции
Демина Ольга Михайловна –
кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры кожных
болезней и косметологии
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: demina.om@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

Rumyantsev A.G.^{1,2}, Demina O.M.^{1,2}

Molecular pathways of JAK in the pathogenesis of inflammation in acne

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Acne is a multifactorial disease, in the pathogenesis of which the leading role belongs to the inflammatory reaction, which develops at all stages of the disease, sometimes even subclinically. It has been established that *Cutibacterium acne* (*C. acne*) activates the innate immune system component TLR2 both in the early and late stages of the course of acne. TLR induction causes the expression of immune response genes that encode cytokines and chemokines that induce chemotaxis of cells of the immune system. It has been shown that among the non-receptor tyrosine kinases, Janus kinases (JAKs) have been described, which provide phosphorylation of transcription factors – STAT (signal transducer and activator of transcription) of the JAK-STAT signaling pathway. It has been established that the chains of type I and II cytokine receptors are interconnected with the signaling pathway JAK-STAT, which regulates the action of more than 50 cytokines, interferons (IFN), and growth factors.

The aim of this study was to determine and analyze the difference in the frequencies of SNP polymorphisms of the *JAK* genes family (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, and *TYK2*) in Russian patients with severe acne.

Material and methods. We observed 70 patients (42 men and 28 women) aged 15 to 46 years (median – 22.1 years). The main group included 50 patients (29 men and 21 women) with severe acne. The group of comparison consisted of 20 conditionally healthy individuals (13 men and 7 women). Molecular genetic diagnostics was carried out in all study participants by the high-throughput DNA sequencing – next-generation sequencing (NGS).

Results. Analysis of the genetic defects identified in our study showed that severe acne is associated with 16 polymorphic loci of the *JAK1* gene (5 SNPs in exons, 11 SNPs in introns), 22 SNPs in the *JAK2* gene (3 SNPs in exons, 16 SNPs in introns, 1 SNP in 3'UTR and 2 SNPs in 5'UTR), 19 SNPs of the *JAK3* gene (4 SNPs in exons, 12 SNPs in introns, 2 SNPs in the 3'UTR and 1 SNP in the 5'UTR), and 26 SNPs in the *TYK2* gene (7 SNPs in exons, 17 SNPs in introns, 1 SNP in the 5'UTR region, and 1 SNP in upstream).

Conclusion. The obtained results indicate the probable activation of the *JAK* genes family (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, and *TYK2*), which causes excessive activity of cytotoxic cells, stimulates apoptosis and increased secretion of interferons, which inhibit the differentiation and activity of all immune effectors. This, apparently, leads to a slowdown in the activity of the immune response and to a prolonged course of acne.

Keywords: acne; *JAK*; JAK-STAT signaling pathways; genes; inflammation

Received: 07.11.2020. **Accepted:** 16.01.2021.

For citation: Rumyantsev A.G., Demina O.M. Molecular pathways of JAK in the pathogenesis of inflammation in acne. *Immunologiya*. 2021; 42 (1): 38–48. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-38-48> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

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

For correspondence
Olga M. Demina – PhD,
Associate Professor,
Associate Professor of the Department
of Skin Diseases and Cosmetology,
N.I. Pirogov RNIMU
of the MOH of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: demina.om@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

Введение

Акне – мультифакториальное заболевание, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит воспалительной реакции. Показано, что воспаление при акне развивается на всех стадиях заболевания, иногда субклинически, до формирования комедонов. Установлено, что *Cutibacterium acne* (*C. acne*) активирует компонент

врожденной иммунной системы TLR2 и на ранних, и на поздних стадиях течения акне. Индукция TLR вызывает экспрессию генов иммунного ответа, которые кодируют цитокины и хемокины, вызывающие хемотаксис клеток иммунной системы [1, 2].

Известно, что геном человека кодирует около 518 протеинкиназ, которые являются регуляторами сигнальных путей, включая пути трансдукции (пере-

дачи) сигнала. Среди протеинкиназ подгруппа тирозинкиназ регулирует деятельность ферментов и включает два класса: рецепторные и нерецепторные. Среди нерецепторных тирозинкиназ описаны янус-киназы (JAK), которые обеспечивают фосфорилирование факторов транскрипции – STAT (signal transducer and activator of transcription; преобразователь сигнала и активатор транскрипции) сигнального пути JAK-STAT [3]. К семейству JAK относятся гены *JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2* [4–6].

Установлено, что цепи цитокиновых рецепторов I и II типа взаимосвязаны с сигнальным путем JAK-STAT, который регулирует действие более 50 цитокинов, интерферонов (ИФН), факторов роста (табл. 1). В этом сигнальном пути имеются следующие основные компоненты: внутриклеточные домены рецепторов I и II типа, 4 Janus-киназы: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 (tyrosine kinase 2), 7 молекул ДНК-связывающих белков STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, STAT5A, STAT6), регулирующих транскрипцию генов, 3 молекулы PTP (protein tyrosine phosphatase), 4 молекулы PIAS (protein inhibitors of activated STATs) и 8 молекул SOCS (suppressors of cytokine signaling) [7–9].

В результате связывания цитокинов с рецепторами происходит димеризация лиганд-специфических внутриклеточных доменов, которые связывают две молекулы JAK, вызывая изменение конформации и активируя JAK. Ряд процессов конформации и димеризации приводят к образованию димера STAT, который транслируется в ядро клеток, где выполняет функцию фактора транскрипции: регулирует экспрессию генов за счет соответствующих ДНК-связывающих доменов. Различные мутации и полиморфизмы генов *JAK-STAT* выявлены при ряде аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитов и злокачественных опухолей. Так, мутации *JAK3* и *TYK2* вызывают иммунодефициты, полиморфизм *JAK2* и *STAT3* ассоциированы с иммуно-

воспалительной патологией, включая воспалительные заболевания кишечника, псориаз, анкилозирующий спондилит и болезнь Бехчета. Мутации *JAK2* определены у более 50 % больных с миелопролиферативными опухолями (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз) [10–17].

Цель настоящего исследования – определение и анализ различия частот SNPs генов семейства JAK (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2*) у российских пациентов с тяжелым течением акне.

Материал и методы

Участники исследования. Под нашим наблюдением в клинических условиях на кафедре кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России находились 70 пациентов (42 мужчины и 28 женщин) от 15 до 46 лет (медиана – 22,1 года). Исследование выполнено с получением информированного согласия от всех пациентов, включенных в исследование, и одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ Минздрава России в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 г., протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и в соответствии со статьями 20, 22, 23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 21.07.2014).

В основную группу были включены 50 пациентов (29 мужчин и 21 женщина) с тяжелой формой акне. Возраст на момент исследования варьировал от 15 до 46 лет (медиана – 23,2 года). Группу сравнения составили 20 условно здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) от 16 до 40 лет (медиана – 19,4 года). Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по половозрастным характеристикам.

Таблица 1. Роль сигнального пути JAK-STAT в регуляции иммунитета и гемопоэза

Активация JAK	Сигнальный путь JAK-STAT			
	JAK1/JAK3	JAK1/JAK2 и TYK2	JAK2/JAK2	JAK1/JAK2 и TYK2
Семейство рецепторов	Рецепторы I типа			Рецепторы II типа
Цитокины	Общая γ -цепь	gp130	Общая β -цепь	
	ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21	ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-23	ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ, Г-КСФ, эритропоэтин, тромбопоэтин, гормон роста, лептин	ИФН типа I, ИФН- γ , ИЛ-10, ИЛ-22, ИЛ-28
Функция	Модуляция приобретенного иммунитета, созревание В-клеток, дифференцировка Th1-, Th2-, Th17- и В-клеток	Регуляция врожденного иммунитета, рост и дифференцировка Th1- и Th17-клеток, регуляция острофазового ответа, метаболизма глюкозы и липидов	Эритропоэз, миелопоэз, образование мегакариоцитов и тромбоцитов, дифференцировка и пролиферация Т-клеток	Дифференцировка Т-клеток, эффекторные функции лимфоцитов, активация макрофагов, регуляция иммунного ответа на кишечные бактерии и регуляция барьерной функции кишечника, врожденный противовирусный иммунитет

Примечание. gp – glycoprotein, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, Th – Т-хелперы, ИЛ – интерлейкин, ИФН – интерферон.

Все пациенты основной группы страдали тяжелой формой акне, которая клинически характеризовалась множественными открытыми и закрытыми комедонами, воспалительными глубокими папулами, пустулами, узлами, сливающимися в конгломераты, атрофическими рубцами, поствоспалительными застойно-синюшными пятнами с преимущественной локализацией на коже лица, спины и груди. Кожа в очагах поражения имела салый вид, субъективные ощущения характеризовались от незначительной до умеренной болезненности, усиливающейся при движении и пальпации.

Молекулярно-генетическая диагностика была проведена методом высокопроизводительного секвенирования ДНК – секвенирование «нового поколения» (next-generation sequencing, NGS) в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России. Геномная ДНК была выделена из образцов цельной крови обследованных больных с использованием набора «CellSep Advanced Kit» (DiaSorin Ireland Ltd., Ирландия), согласно инструкции производителя. Проведено секвенирование генов семейства *JAK* (*JAK1*, *JAK2*, *JAK3* и *TYK2*). Индивидуальные лигированные библиотеки собирали с помощью набора NebNext Ultra II DNA Library Prep Kit for Illumina (New England Biolabs, США). Для пробоподготовки использована методика гибридизационного селективного обогащения фрагментами ДНК, относящимися к кодирующим областям перечисленных генов, с использованием кастомной панели зондов производства Roche (Швейцария), согласно протоколу производителя по проведению реакции обогащения с библиотекой зондов SeqCap EZ для секвенаторов «Illumina». Анализ ДНК пациентов проводили на платформе MiSeq (Illumina, США) методом парно-концевого чтения (115×2) со средней глубиной прочтения 143× и покрытием целевого региона 99 % при глубине прочтения не менее 10×. Данные секвенирования обрабатывали с использованием автоматизированного алгоритма биоинформатического анализа.

Обработка результатов. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использовали данные международного проекта gnomAD Exomes (ExAC) для экзонных вариантов и базы gnomAD Genomes для интронных вариантов. Для компьютерной оценки патогенности найденных миссенс-вариантов применяли программы предсказания патогенности замен аминокислот (SIFT, PolyPhen-2, PROVEAN, UMD Predictor). Для компьютерного предсказания эффекта изменений в сайтах сплайсинга или прилежащих к сайту сплайсинга участкам использовали программы MutationTaster, Human Splicing Finder и NNSplice. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения XLSTAT2019.

Для оценки факторов риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). ОШ – критерий отношения шансов, отражающий относительный риск развития заболевания при определенном генотипе по отношению к группе сравнения. Полученные данные интерпретировали следующим

образом: при ОШ = 1 шанс для основной группы равен шансу для группы сравнения; при ОШ > 1 шанс для основной группы больше шанса для группы сравнения; при ОШ < 1 шанс для основной группы меньше шанса для группы сравнения. Предполагаемый фактор риска является значимым (т. е. с большой вероятностью вызовет наступление события, например болезнь), если ОШ > 1. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты

Нами был проведен анализ группы больных тяжелой формой акне, отобранных в исследование, по сопутствующей патологии. Анализ сопутствующей патологии показал, что у всех наблюдаемых больных тяжелой формой акне имеется сочетанная коморбидная патология. По структуре нозологических форм сопутствующая патология была представлена эндокринопатиями у 26 (52 %) больных, воспалительными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – у 22 (44 %), гинекологической патологией – у 12 (24 %) и ЛОР-патологией – у 5 (10 %) больных. Анализ гендерных особенностей сопутствующей патологии показал, что у женщин чаще наблюдаются синдромокомплекс гиперандрогении, гинекологическая патология и аутоиммунный тиреоидит, а у мужчин – заболевания органов желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и ЛОР-патология.

В исследуемой группе было идентифицировано 42 однонуклеотидных полиморфизма (single nucleotide polymorphism, SNP) гена *JAK1*, 35 SNPs гена *JAK2*, 36 SNPs гена *JAK3* и 48 SNPs гена *TYK2*. Детализация их расположения в гене *JAK1* показала, что 12 SNPs локализованы в экзонах, включая 10 синонимичных и 2 несинонимичных полиморфизмов, 30 SNPs – в интронах. При анализе SNPs гена *JAK2* установлено, что 6 SNPs локализованы в экзонах (по 3 синонимичных и несинонимичных полиморфизма), 24 SNPs – в интронах, 1 SNP – в 3'UTR, 4 SNPs – в 5'UTR. Анализ SNPs гена *JAK3* показал, что 6 SNPs располагались в экзонах (по 3 синонимичных и несинонимичных полиморфизма), 26 SNPs – в интронах, 3 SNPs – в 3'UTR, 1 SNP – в 5'UTR. При детализации SNPs гена *TYK2* выявлено 12 SNPs в экзонах (5 несинонимичных и 1 синонимичный полиморфизм), 32 SNPs – в интронах, 3 SNPs – в 5'UTR, 1 SNP – в регуляторном upstream-регионе. Характеристика полиморфных локусов гена *JAK1* в экзонах и интронах у больных акне представлена в табл. 2 и 3.

Как следует из табл. 2, в гене *JAK1* 2 SNPs (rs11585932 и rs45598436) локализованы в 6-м экзоне, один (rs368468194) – в 7-м экзоне, 2 SNPs (rs61735631 и rs2230586) – в 11-м экзоне, 1 SNP (rs17127063) – в 14-м экзоне, 2 SNPs (rs3737139 и rs2230587) – в 15-м экзоне, 1 SNP (rs2230588) – в 16-м экзоне, 2 SNPs (rs12129819 и rs17392258) – в 22-м экзоне, 1 SNP (c.G3190C) был идентифицирован нами впервые и не был описан ранее

Таблица 2. Характеристика полиморфных локусов гена *JAK1* в экзонах у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Вид замены	Номер экзона	Вид и позиция замены ДНК	ОШ
-(-)	65301849	Несинонимичная	23	c.G3190C:p.V1064L	0,13
rs12129819	65303659	Синонимичная	22	c.G3096A	1,08
rs17392258	65303662	Синонимичная	22	c.T3093C	1,22
rs2230588	65310489	Синонимичная	16	c.A2199G	0,83
rs3737139	65311214	Синонимичная	15	c.C2097G	0,74
rs2230587	65311262	Синонимичная	15	c.C2049T	0,89
rs17127063	65312342	Синонимичная	14	c.C1977T	0,39
rs61735631	65321324	Несинонимичная	11	c.C1516T:p.R506C	2,06
rs2230586	65321250	Синонимичная	11	c.C1590T	0,74
rs368468194	65332759	Синонимичная	7	c.C780T	1,22
rs45598436	65335062	Синонимичная	6	c.T579C:	1,36
rs11585932	65335095	Синонимичная	6	c.A546G	0,74

Примечание. Здесь и в табл. 3–9: -(-) – вновь открытые, ранее не описанные SNPs; ОШ – отношение шансов.

Таблица 3. Характеристика полиморфных локусов гена *JAK1* в интронах у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	ОШ
rs2274945	65301238	A>G	0,74
rs2254002	65301669	C>A	0,82
-(-)	65301953	A<G	0,13
rs4916004	65303510	G>A	0,62
rs79649323	65303888	T>C	2,91
rs537404805	65303909	T>C	1,22
rs11579616	65304470	A>C	0,74
-(-)	65305085	->G	0,96
rs10539130	65305103	CA>- мутация сдвига рамки считывания_делеция	0,84
rs770639889	65305505	A>G	1,22
rs2274943	65305522	G>A	0,67
rs139334404	65306842	T>G	1,22
rs310247	65307409	G>A	0,77
rs374347327	65310606	G>T	1,22
rs386631932	65311116	GC>CT мутация сдвига рамки считывания_инсерция	0,83
-(-)	65311392	G>A	1,22
-(-)	65311457	G>A	1,22
rs2780822	65312583	C>T	0,83
rs12739954	65313414	G>A	1,08
rs310216	65316675	G>A	0,83
rs310229	65321388	G>A	0,88
rs11579283	65321419	G>A	0,74
rs310224	65325970	C>T	0,88
rs2256298	65330682	G>A	0,91
-(-)	65332532	T>G	1,22
rs310235	65335323	G>A	1,08
rs2274947	65335343	C>G	0,89
rs3818753	65339232	A>G	1,22
rs7548407	65348903	T>A	0,67
rs17127123	65351896	T>C	0,40

ни при одном заболевании. По результатам расчета ОШ выявлено, что 5 из 12 SNPs *JAK1* – rs12129819 (ОШ = 1,08), rs17392258 (ОШ = 1,22), rs61735631 (ОШ = 2,06), rs368468194 (ОШ = 1,22) и rs45598436 (ОШ = 1,36) – ассоциированы с развитием тяжелого течения акне ($p < 0,05$), тогда как 7 SNPs (ОШ < 1 , от 0,13 до 0,89, $p < 0,05$), по-видимому, оказывают протективный эффект в развитии акне тяжелой степени тяжести. Характеристика полиморфных локусов гена *JAK1* в интронах у больных акне представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, 5 SNPs в интронах выявлены нами впервые и ранее не были описаны ни при одном заболевании. По результатам ОШ установлено, что 11 SNPs гена *JAK1* в интронах – rs79649323 (ОШ = 2,91), rs537404805 (ОШ = 1,22), rs770639889 (ОШ = 1,22), rs139334404 (ОШ = 1,22), rs374347327 (ОШ = 1,22), -(-) (ОШ=1,22), -(-) (ОШ = 1,22), rs12739954 (ОШ = 1,08), -(-) (ОШ = 1,22), rs310235 (ОШ = 1,08), rs3818753 (ОШ = 1,22) – ассоциированы с развитием тяжелой формы акне ($p < 0,05$). При этом 13 SNPs (ОШ от 0,13 до 0,96, $p < 0,05$), вероятно, имеют протективный эффект в отношении развития тяжелой формы акне.

Характеристика полиморфных локусов гена *JAK2* в экзонах, интронах, 3'UTR и 5'UTR у больных акне представлена в табл. 4 и 5.

Как следует из табл. 4, 3 SNPs гена *JAK2* rs778174935 (ОШ = 1,22), rs773872362 (ОШ = 1,22), rs2230724 (ОШ = 1,59) локализованы во 2-м, в 6-м и в 16-м экзонах. Они ассоциированы с тяжелой формой акне. 3 других SNPs гена *JAK2* локализованы во 2-м, 3-м и 6-м экзонах. Один из них описан нами впервые. Эти SNPs имели ОШ < 1 (от 0,13 до 0,96, $p < 0,05$), что, вероятно, ассоциировано с протективным действием в отношении формирования тяжелого течения акне.

Как следует из табл. 5, 22 SNPs гена *JAK2* имеют ОШ > 1 (от 1,22 до 1,66), что ассоциировано с тяжелым течением акне. Важно подчеркнуть, что 3 из 22 SNPs описаны нами впервые и имели ОШ = 1,22, ОШ = 1,26 и ОШ = 1,57. При этом 1 из указанных SNPs имел позицию замены TGT>, что являлось мутацией сдвига

Таблица 4. Характеристика полиморфных локусов гена *JAK2* в экзонах у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Вид замены	Номер экзона	Вид и позиция замены ДНК	ОШ
rs778174935	5022081	Несинонимичная	2	с.А94G:р.М32V	1,22
-(-)	5022143	Синонимичная	2	с.А156C	0,13
rs2230722	5050706	Синонимичная	3	с.С42Т	0,96
rs773872362	5064997	Несинонимичная	6	с.С724С:р.А242Р	1,22
rs2230723	5065003	Несинонимичная	6	с.С730G:р.Л244V	0,40
rs2230724	5081780	Синонимичная	16	с.С2043А:	1,59

рамки считывания по типу делеции. Остальные 16 SNPs в интронах впервые описаны нами при акне, хотя эти SNPs ранее были описаны при различных заболеваниях – rs535427409 (ОШ = 1,22), rs78330517 (ОШ = 1,22), rs2274471 (ОШ = 1,13), rs566830974 (ОШ = 1,22), rs186522660 (ОШ = 1,22), rs7869668 (ОШ = 1,47), rs369146840 (ОШ = 1,22), rs4495487 (ОШ = 1,15), rs10974947 (ОШ = 1,41), rs548095184 (ОШ = 1,22), rs7034539 (ОШ = 1,66), rs10974955 (ОШ = 1,66), rs2274649 (ОШ = 1,26), rs3780379 (ОШ = 1,25), rs10815163 (ОШ = 1,57), rs533264615 (ОШ = 1,22), 1 SNP в 3'UTR – rs41314565 (ОШ = 1,22) и 2 SNPs в 5'UTR –

rs548411203 (ОШ=1,22), rs190253941 (ОШ=1,22). Результаты оценки ОШ показали наличие ассоциации выявленных SNPs с тяжелым течением акне ($p < 0,05$).

Характеристика полиморфных локусов гена *JAK3* в экзонах, интронах, 3'UTR и 5'UTR у больных акне представлена в табл. 6 и 7.

Из представленных в табл. 6 данных следует, что 4 SNPs гена *JAK3* rs374152339 (ОШ = 1,22), rs3213409 (ОШ = 2,91), rs138645044 (ОШ = 1,22) и rs55778349 (ОШ = 1,23) ассоциированы с тяжелой формой акне ($p < 0,05$). При этом 3 из 4 SNPs являлись несинонимичными, что, возможно, влечет изменение функцио-

Таблица 5. Характеристика полиморфных локусов гена *JAK2* в интронах, 3'UTR и 5'UTR у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Инtron/3'UTR/5'UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	ОШ
rs535427409	4985640	Инtron	A>C	1,22
rs78330517	4985702	Инtron	G>A	1,22
rs2274471	4985879	Инtron	A>G	1,13
rs140083683	5021820	Инtron	A>G	0,40
-(-)	5021877	Инtron	C>T	1,22
rs566830974	5021879	Инtron	C>T	1,22
rs1536799	5055015	Инtron	C>T	0,66
rs200999582	5065131	Инtron	A>-	0,67
rs186522660	5066617	Инtron	A>T	1,22
rs7869668	5069837	Инtron	G>A	1,47
rs369146840	5072645	Инtron	T>C	1,22
rs4495487	5072798	Инtron	T>C	1,15
rs10974947	5072846	Инtron	G>A	1,41
rs548095184	5078529	Инtron	T>A	1,22
rs7034539	5081585	Инtron	A>G	1,66
rs10974955	5090641	Инtron	G>A	1,66
rs2274649	5090934	Инtron	A>T	1,26
-(-)	5090971	Инtron	TGT>- мутация сдвига рамки считывания_делеция	1,26
rs3780379	5112519	Инtron	G>A	1,25
-(-)	5122856	Инtron	G>-	1,57
rs796174169	5122910	Инtron	->T	0,38
rs10815163	5122932	Инtron	A>G	1,57
rs201572203	5122947	Инtron	A>G	0,40
rs533264615	5126321	Инtron	->C	1,22
rs41314565	5126913	3'UTR	с.*122G>A	1,22
rs548411203	4985384	5'UTR	с.-36604G>T	1,22
rs41303235	4985388	5'UTR	с.-36600C>T	0,67
rs2274472	4985542	5'UTR	с.-36446T>C	0,98
rs190253941	4985992	5'UTR	с.-35996A>G	1,22

Таблица 6. Характеристика полиморфных локусов гена *JAК3* в экзонах у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Вид замены	Номер экзона	Вид и позиция замены ДНК	ОШ
rs374152339	17937610	Несинонимичная	24	c.A3317G:p.E1106G	1,22
rs2230589	17943383	Синонимичная	19	c.C2625T	0,13
rs3213409	17945696	Несинонимичная	16	c.G2164A:p.V722I	2,91
rs138645044	17946010	Синонимичная	15	c.G1929A	1,22
-(.)	17949180	Синонимичная	11	c.G1461A	0,13
rs55778349	17953950	Несинонимичная	5	c.C452G:p.P151R	1,23

нирования кодируемыми данным геном факторов врожденного иммунитета и развитие иммуновоспалительных реакций. 2 других SNPs – rs2230589 (ОШ = 0,13; $p < 0,05$) и -(.) (ОШ = 0,13; $p < 0,05$) – являлись синонимичными. Вероятно, они оказывают протективный эффект, при этом 1 из SNPs описан нами впервые.

Анализ SNPs гена *JAК3* в интронах, регионах 3'UTR и 5'UTR (табл. 7) показал, что 12 SNPs в интронах – rs2302600 (ОШ = 1,41), rs2302601 (ОШ = 1,41), rs2302603 (ОШ = 1,48), rs3212777 (ОШ = 2,07), rs3212774 (ОШ = 1,48), rs1122385 (ОШ = 1,48), rs73020668 (ОШ =

2,91), rs534651051 (ОШ = 2,06), rs3212752 (ОШ = 1,51), rs35060213 (ОШ = 2,91), rs569028629 (ОШ = 1,22), rs7250423 (ОШ = 1,04), 2 SNPs – в 3'UTR (rs3008, ОШ = 1,63 и rs149873298, ОШ = 1,22) – и 1 SNP в 5'UTR – rs7254346 (ОШ = 1,04) – ассоциированы с тяжелой формой акне ($p < 0,05$). Выявленные 14 SNPs (13 – в интронах и один – в регионе 3'UTR) имели ОШ > 1 (0,13–0,93, $p < 0,05$), что, по-видимому, обеспечивает протекцию в развитии тяжелого течения акне.

Характеристика полиморфных локусов гена *TYK2* в экзонах, интронах, 3'UTR, 5'UTR и upstream-регионе у больных акне представлена в табл. 8 и 9.

Таблица 7. Характеристика полиморфных локусов гена *JAК3* в интронах, 3'UTR и 5'UTR у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Инtron/ 3'UTR/5'UTR	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	ОШ
rs3212798	17937758	Инtron	C>T	0,69
rs3212797	17937786	Инtron	C>T	0,52
rs3212781	17940816	Инtron	G>C	0,87
rs3212780	17940842	Инtron	G>A	0,87
rs2302600	17941143	Инtron	A>C	1,41
rs2302601	17941173	Инtron	C>G	1,41
rs2302602	17941254	Инtron	T>C	0,67
rs2302603	17941294	Инtron	T>C	1,48
rs3212777	17941937	Инtron	A>G	2,07
rs3212774	17942005	Инtron	A>G	1,48
rs1122385	17942370	Инtron	T>C	1,48
rs73020668	17942412	Инtron	G>A	2,91
rs534651051	17943897	Инtron	G>A	2,06
rs2072496	17946054	Инtron	G>A	0,59
rs397839895	17946870	Инtron	->G	0,67
rs3212752	17948732	Инtron	T>C	1,51
rs35060213	17950520	Инtron	C>T	2,91
rs3212741	17951178	Инtron	G<A	0,71
rs3213407	17952064	Инtron	C>G	0,62
rs3212733	17952185	Инtron	G>T	1
rs3212730	17952609	Инtron	T>G	0,70
rs569028629	17952625	Инtron	A>G	1,22
rs3212714	17954947	Инtron	G>A	0,93
rs386807459	17955001	Инtron	CCC>TCT инсерция	0,93
rs3212711	17955021	Инtron	G>A	0,93
rs7250423	17958617	Инtron	C>T	1,04
rs3008	17937429	3'UTR	c.*123T>C	1,63
rs149873298	17937479	3'UTR	c.*73T>C	1,22
rs3212799	17937516	3'UTR	c.*36G>A	0,13
rs7254346	17958777	5'UTR	c.-3551A>G	1,04

Таблица 8. Характеристика полиморфных локусов гена *TYK2* в экзонах у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Вид замены	Номер экзона	Вид и позиция замены ДНК	ОШ
rs55886939	10461586	Несинонимичная	25	c.A3488G:p.E1163G	1,22
rs771230038	10461764	Синонимичная	24	c.G3393A	1,22
rs34536443	10463118	Несинонимичная	23	c.C3310G:p.P1104A	2,91
rs143743593	10468465	Несинонимичная	17	c.C2441T:p.P814L	1,22
rs371070470	10468477	Несинонимичная	17	c.A2429T:p.D810V	0,13
rs12720356	10469975	Несинонимичная	15	c.T2051G:p.I684S	1,52
rs12720355	10472452	Синонимичная	13	c.C1953T	0,39
rs768565773	10472499	Несинонимичная	13	c.G1906C:p.E636Q	0,13
rs2304255	10475649	Несинонимичная	8	c.G1087A:p.G363S	1,05
rs2304256	10475652	Несинонимичная	8	c.G1084T:p.V362F	1,96
rs280523	10477206	Синонимичная	6	c.C516T	0,44
rs55762744	10488926	Несинонимичная	3	c.G157A:p.A53T	0,08

Анализ SNPs гена *TYK2* в экзонах (табл. 8) показал, что 6 несинонимичных SNPs – rs55886939 (ОШ = 1,22), rs34536443 (ОШ = 2,91), rs143743593 (ОШ = 1,22), rs12720356 (ОШ = 1,52), rs2304255 (ОШ = 1,05), rs2304256 (ОШ = 1,96) – и 1 синонимичный SNP rs771230038 (ОШ = 1,22) были ассоциированы с тяжелой формой акне ($p < 0,05$). Другие 5 SNPs гена *TYK2* в экзонах имели ОШ > 1 (0,08–0,39, $p < 0,05$), что, вероятно, является протективным фактором в развитии тяжелой формы акне.

Анализ SNPs гена *TYK2* в интронах, регионах 5'UTR и upstream (табл. 9) показал, что 17 SNPs гена *TYK2* в интронах имели ОШ > 1 – rs377566723 (ОШ = 1,22), rs8100564 (ОШ = 1,51), -(-) (ОШ = 1,15), -(-) (ОШ = 1,22), rs12720320 (ОШ = 1,51), rs280497 (ОШ = 1,43), -(-) (ОШ = 1,24), rs760601834 (ОШ = 1,22), rs280519 (ОШ = 1,32), rs12720270 (ОШ = 1,82), rs12720354 (ОШ = 1,05), rs199579383 (ОШ = 1,22), rs34725611 (ОШ = 1,96), rs79337061 (ОШ = 1,05), rs6511696 (ОШ = 1,24), rs12720342 (ОШ = 1,22), rs12720218 (ОШ = 1,79), rs2304257 (ОШ = 1,52), rs280500 (ОШ = 1,26), rs280501 (ОШ = 1,26), 1 SNP гена *TYK2* в регионе 5'UTR rs280500 (ОШ = 1,26) и 1 SNP гена *TYK2* upstream rs280501 (ОШ = 1,26) ассоциированы с тяжелой формой акне ($p < 0,05$). Остальные 14 SNPs гена *TYK2* в интронах и 2 SNPs гена *TYK2* в 5'UTR имели ОШ < 1 ($p < 0,05$), что, вероятно, оказывает протективный эффект в формировании тяжелой формы акне. Из 17 SNPs гена *TYK2*, расположенных в интронах, 3 описаны нами впервые.

Обсуждение

Полученные результаты позволили дать характеристику различия частот SNP-полиморфизмов у больных акне тяжелой степени тяжести. Все SNPs семейства *JAK*: 42 SNPs гена *JAK1*, 35 SNPs гена *JAK2*, 36 SNPs гена *JAK3* и 48 SNPs гена *TYK2* – впервые выявлены нами при тяжелой форме акне.

Проведенные исследования по анализу различия частот SNP-полиморфизмов в генах семейства *JAK* представляют особый интерес, так как известно, что

сигналы более 50 цитокинов передаются через молекулярный путь JAK-STAT, обеспечивая регуляцию гемопоза, развитие воспаления и контроль иммунного ответа. Каждый цитокин связывается со специфическим рецептором на поверхности своей клетки-мишени. В структуре этих рецепторов имеются внутриклеточные домены, которые связаны с членами семейства тирозинкиназ JAK. JAKs неактивны до воздействия цитокинов, однако связывание цитокина с его рецептором вызывает их активацию за счет трансфосфорилирования.

Ген *JAK1* кодирует киназу, которая фосфорилирует белки и играет ключевую роль в трансдукции ИФН- α/β - и ИФН- γ -сигнала [18]. Ген *JAK2* кодирует протеинтирозинкиназу, участвующую в специфических сигнальных путях цитокинов, а также связанную с рецептором пролактина и необходимую для ответов на ИФН- γ [19]. Белок, кодируемый геном *JAK3*, является членом семейства *JAK*, участвующим в опосредованной цитокиновыми рецепторами внутриклеточной трансдукции сигнала. Он преимущественно экспрессируется в иммунных клетках и передает сигнал в ответ на его активацию посредством фосфорилирования тирозина рецепторами интерлейкинов [20]. Ген *TYK2* кодирует члены семейства белков тирозинкиназы JAKs. Этот белок связывается с цитоплазматическим доменом рецепторов цитокинов типов I и II и распространяет сигналы цитокинов путем фосфорилирования субъединиц рецептора. Он также является компонентом сигнальных путей ИФН типов I и III, а также может играть роль в противовирусном иммунитете [21].

Анализ выявленных в нашем исследовании различий частот SNPs, показал, что тяжелая форма акне ассоциирована с 16 SNPs гена *JAK1* (5 SNPs в экзонах, 11 SNPs в интронах), 22 SNPs гена *JAK2* (3 SNPs в экзонах, 16 SNPs в интронах, 1 SNP в 3'UTR и 2 SNPs в 5'UTR), 19 SNPs гена *JAK3* (4 SNPs в экзонах, 12 SNPs в интронах, 2 SNPs – в 3'UTR и 1 SNP – в 5'UTR) и 26 SNPs гена *TYK2* (7 SNPs в экзонах, 17 SNPs в интронах, 1 SNP в регионе 5'UTR и 1 SNP – в upstream-регионе) ($p < 0,05$).

Таблица 9. Характеристика полиморфных локусов гена *TYK2* в интронах, 5'UTR и upstream-регионе у больных акне

Полиморфный локус (SNP)	Позиция на хромосоме	Инtron/ 5'UTR/ upstream	Вид и позиция замены (при наличии) ДНК	ОШ
rs377566723	10461707	Инtron	G>C	1,22
rs12720326	10462960	Инtron	G>C	0,76
rs149329233	10463308	Инtron	G>A	0,08
rs8100564	10463404	Инtron	C>A	1,51
-(-)	10463470	Инtron	A>C	1,15
-(-)	10463550	Инtron	G>T	1,22
rs12720360	10463579	Инtron	C>G	0,13
rs12720358	10464540	Инtron	C>T	0,21
rs12720320	10464674	Инtron	A>G	1,51
rs280497	10464687	Инtron	A>G	1,43
rs56286467	10464965	Инtron	C>G	0,40
rs12720299	10468668	Инtron	C>G	0,76
-(-)	10469752	Инtron	->AACA	1,24
rs143978290	10472160	Инtron	G>A	0,67
rs760601834	10472732	Инtron	C>T	1,22
rs280519	10472933	Инtron	A>G	1,32
rs280520	10473138	Инtron	A>G	0,89
rs280521	10473392	Инtron	G>A	0,76
rs12720270	10475760	Инtron	G>A	1,82
rs12720354	10475971	Инtron	T>A	1,05
rs199579383	10476163	Инtron	C>T	1,22
rs34725611	10477067	Инtron	A>G	1,96
rs79337061	10477072	Инtron	C>T	1,05
rs12720352	10477298	Инtron	C>A	0,47
rs12720253	10478683	Инtron	C>A	0,44
rs6511696	10478945	Инtron	C>T	1,24
rs778079853	10479141	Инtron	G>A	0,13
rs12720222	10489171	Инtron	C>T	0,44
rs12720342	10489191	Инtron	T>C	1,22
rs146287591	10490171	Инtron	T>C	0,92
rs12720218	10490888	Инtron	G>A	1,79
rs2304257	10491005	Инtron	C>G	1,52
rs280500	10490402	5'UTR	c.-1320T>C	1,26
-(-)	10491186	5'UTR	c.-2104_-2105delinsAA CC>TT	0,40
rs17000730	10491248	5'UTR	c.-2166A>G	0,40
rs280501	10491322	upstream	C>T	1,26

Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить SNPs генов семейства генов *JAK*, регулирующих развитие иммунновоспалительных реакций при акне и связанных с патофизиологическим механизмом развития дерматоза. Перспективным направлением является изучение биологических путей взаимодействия локусов и генов, а также продуктов, кодируемых этими генами, включая цитокины и фак-

торы роста, определяющие молекулярно-генетические механизмы течения акне.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Румянцев А.Г., Демина О.М., сбор и обработка материала – Румянцев А.Г., Демина О.М., статистическая обработка – Демина О.М., написание текста – Румянцев А.Г., Демина О.М., редактирование – Румянцев А.Г.

Литература

1. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017; 31 (5): 8–12.

2. Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., Choi E.H., Zouboulis C.C., Lee S.H. Expression of protease-activated receptor-2 in SZ95

sebocytes and its role in sebaceous lipogenesis, inflammation, and innate immunity. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135 (9): 2219–27.

3. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol. Rev.* 2009; 228 (1): 273–87. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x>

4. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010; 24 (6): 1128–38. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2010.69>

5. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 17 (1): 78. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.267>

6. Banerjee S., Biehl A., Gadina M. et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs.* 2017; 77 (5): 521–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>

7. Qureshy Z., Johnson D.E., Grandis J.R. Targeting the JAK/STAT pathway in solid tumors. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2020; 6: 27.

8. Min X., Ungureanu D., Maxwell S., Hammarén H., Thibault S., Hillert E.K., Ayres M., Greenfield B., Eksterowicz J., Gabel C., Walker N., Silvennoinen O., Wang Z.J. Structural and functional characterization of the JH2 pseudokinase domain of JAK family tyrosine kinase 2 (TYK2). *Biol. Chem.* 2015; 290 (45): 27261–70. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.672048>

9. Zhu J., Yu Q., Cai Y., Chen Y., Liu H., Liang W., Jin J. Theoretical exploring selective-binding mechanisms of JAK3 by 3D-QSAR, molecular dynamics simulation and free energy calculation. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 83. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00083>

10. Durham G.A., Williams J.L., Nasim M.T., Palmer T.M. Targeting SOCS proteins to control JAK-STAT signalling in disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2019; 40 (5): 298–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.03.001>

11. Morris R., Kershaw J.N., Babon J.J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018; 27 (12): 1984–2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.3519>

12. Klotz D., Gerhauser I. Interferon-stimulated genes-mediators of the innate immune response during canine distemper virus infection.

Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (7): 1620. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20071620>

13. Karjalainen A., Shoebridge S., Krunić M., Simonović N., Tebb G., Macho-Maschler S., Strobl B., Müller M. TYK2 in tumor immunosurveillance. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (1): 150. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12010150>

14. Chen M., Dai S.-M. A novel treatment for psoriatic arthritis: Janus kinase inhibitors. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 133 (8): 959–67. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000711>

15. Булушева И.А., Козлов И.Б., Митин А.Н., Коростин Д.О., Кофиади И.А. Алгоритм анализа данных NGS при оценке репертуаров Т-клеточных рецепторов, вовлеченных в противоопухолевый иммунный ответ. *Иммунология.* 2020; 41 (5): 400–10. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-400-410>

16. Будихина А.С., Муругина Н.Е., Максимчик П.В., Дагиль Ю.А., Мельников М.В., Баясова Л.С., Муругин В.В., Чкадуа Г.З., Пинегин Б.В., Пашченков М.В. Аэробный гликолиз не играет незаменимой роли в продукции провоспалительных цитокинов дендритными клетками. *Иммунология.* 2020; 41 (1): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2020-13001>

17. Джалилова Д.Ш., Макарова О.В. Молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи гипоксии, воспалительных и иммунных реакций. *Иммунология.* 2019; 40 (5): 97–105. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-15011>

18. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I.B., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 311–28.

19. Irshad R., Farooq U., Haroon Z., Malik S.J. Jak 2 Mutation In Recurrent Foetal Loss. *Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2019; 31 (4): 608–11.

20. Yin C., Sandoval C., Baeg G.H. Identification of mutant alleles of JAK3 in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2015; 56 (5): 1502–6. DOI: <https://www.doi.org/10.3109/10428194.2014.957204>. Epub 2015 Jan 21.

21. Li Z., Rotival M., Patin E., Michel F., Pellegrini S. Two common disease-associated TYK2 variants impact exon splicing and TYK2 dosage. *PLoS One.* 2020; 15 (1): e0225289. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0225289>.

■ References

1. Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31 (5): 8–12.

2. Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., Choi E.H., Zouboulis C.C., Lee S.H. Expression of protease-activated receptor-2 in SZ95 sebocytes and its role in sebaceous lipogenesis, inflammation, and innate immunity. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135 (9): 2219–27.

3. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol. Rev.* 2009; 228 (1): 273–87. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x>

4. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010; 24 (6): 1128–38. DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2010.69>

5. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M., Gadina M., O'Shea J.J. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 17 (1): 78. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.267>

6. Banerjee S., Biehl A., Gadina M., et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. *Drugs.* 2017; 77 (5): 521–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>

7. Qureshy Z., Johnson D.E., Grandis J.R. Targeting the JAK/STAT pathway in solid tumors. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2020; 6: 27.

8. Min X., Ungureanu D., Maxwell S., Hammarén H., Thibault S., Hillert E.K., Ayres M., Greenfield B., Eksterowicz J., Gabel C., Walker N., Silvennoinen O., Wang Z.J. Structural and functional characterization of the JH2 pseudokinase domain of JAK family tyrosine kinase 2 (TYK2). *Biol. Chem.* 2015; 290 (45): 27261–70. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.672048>

9. Zhu J., Yu Q., Cai Y., Chen Y., Liu H., Liang W., Jin J. Theoretical exploring selective-binding mechanisms of JAK3 by 3D-QSAR, molecular dynamics simulation and free energy calculation. *Front.*

Mol. Biosci. 2020; 7: 83. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00083>

10. Durham G.A., Williams J.L., Nasim M.T., Palmer T.M. Targeting SOCS proteins to control JAK-STAT signalling in disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2019; 40 (5): 298–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.03.001>

11. Morris R., Kershaw J.N., Babon J.J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018; 27 (12): 1984–2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/pro.3519>

12. Klotz D., Gerhauser I. Interferon-stimulated genes-mediators of the innate immune response during canine distemper virus infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (7): 1620. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20071620>

13. Karjalainen A., Shoebridge S., Krunić M., Simonović N., Tebb G., Macho-Maschler S., Strobl B., Müller M. TYK2 in tumor immunosurveillance. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (1): 150. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12010150>

14. Chen M., Dai S.-M. A novel treatment for psoriatic arthritis: Janus kinase inhibitors. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020; 133 (8): 959–67. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000711>

15. Bulusheva I.A., Kozlov I.B., Mitin A.N., Korostin D.O., Kofiadi I.A. Algorithm for analyzing NGS data in assessing the repertoires of T-cell receptors involved in the antitumor immune response. *Immunologiya.* 2020; 41 (5): 400–10. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-400-410> (in Russian)

16. Budikhina A.S., Murugina N.E., Maximchik P.V., Dagil' Yu.A., Mel'nikov M.V., Balyasova L.S., Murugin V.V., Chkadua G.Z., Pinegin B.V., Pashchenkov M.V. Aerobic glycolysis does not play an irreplaceable role in the production of proinflammatory cytokines by dendritic cells. *Immunologiya.* 2020; 41 (1): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2020-13001> (in Russian)

17. Dzhaliilova D.Sh., Makarova O.V. Molecular biological mechanisms of the relationship between hypoxia, inflammatory and

immune reactions. *Immunologiya*. 2019; 40 (5): 97–105. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-15011> (in Russian)

18. O'Shea J.J., Schwartz D.M., Villarino A.V., Gadina M., McInnes I.B., Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu. Rev. Med.* 2015; 66: 311–28.

19. Irshad R., Farooq U., Haroon Z., Malik S.J. Jak 2 Mutation In Recurrent Foetal Loss. *Ayub. Med. Coll Abbottabad*. 2019; 31 (4): 608–11.

20. Yin C., Sandoval C., Baeg G.H. Identification of mutant alleles of JAK3 in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56 (5): 1502–6. DOI: <https://www.doi.org/10.3109/10428194.2014.957204>.

21. Li Z., Rotival M., Patin E., Michel F., Pellegrini S. Two common disease-associated TYK2 variants impact exon splicing and TYK2 dosage. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0225289. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0225289>.

Сведения об авторах

Румянцев Александр Григорьевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mvgurkina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1632-4822>

Демина Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: demina.om@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>

Authors' information

Alexander G. Rumyantsev – Acad. of RAS, MD, Prof., President of Dmitry Rogachev NMRC PHOI of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mvgurkina@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1632-4822>

Olga M. Demina – PhD, Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Chair of Skin Diseases and Cosmetology, N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: demina.om@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9406-2787>