

Акне: выявление ключевых факторов и лечение фиксированной комбинацией «адапален + метронидазол»

И.М. Хисматулина^{1,2✉}, xomenko-aa@mail.ru, С.А. Лисовская^{1,3,4}, Я.Э. Герман^{2,5}, О.А. Кравцова⁴, А.М. Сеница⁶, М.И. Богачев⁶, А.Р. Каюмов⁴

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² ООО «Здоровье семьи 1»; 420124, Россия, Казань, ул. Чистопольская, д. 15

³ Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; 420015, Россия, Казань, ул. Большая Красная, д. 67

⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

⁵ Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

⁶ Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 5ф

Резюме

Введение. Поиск эффективного подхода к лечению акне vulgaris затрудняется сложным взаимодействием факторов, влияющих на течение и исход заболевания.

Цель. Выявить ключевые ассоциации факторов развития и тяжести течения акне с помощью реконструкции байесовской сети и сделать анализ результатов лечения фиксированной комбинацией адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель.

Материалы и методы. Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. в г. Казани, были включены 650 пациентов с акне, средний возраст – 23,0 ± 3,7 года. Изучаемые параметры включали: неизменяемые (общие характеристики, данные анамнеза) и изменяемые (лабораторные показатели, морфофункциональные параметры и состав микробиоты кожи лица) факторы. Полученными параметрами стали клинические характеристики и дерматологические индексы. На первом этапе была реконструирована непараметрическая байесовская сеть. На втором этапе была выделена группа пациентов с акне легкой и средней степени (n = 56), которой проведено лечение гелем адапален 0,1% + метронидазол 1% (препарат Метрогил® А) в течение 12 нед.

Результаты. Наружная терапия в группе пациентов с акне легкой и средней степени, имевших нарушения микробиома кожи лица (n = 56), препаратом адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель была эффективна: клиническая ремиссия наступила у 60,7% (n = 34), значительное улучшение – у 37,5% (n = 21). Нежелательные местные реакции характеризовались легкой степенью выраженности и не требовали отмены препарата.

Выводы. Представленный подход полезен для визуализации сложных взаимосвязей между факторами и клиническими исходами при анализе мультифакториальных заболеваний. Основанная на результатах анализа наружная терапия акне (адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель) в группе пациентов, имевших нарушения микробиома кожи лица, показала эффективность, безопасность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: акне, мультифакториальный дерматоз, байесовская сеть, морфофункциональные параметры кожи лица, микробиом кожи лица, топическая терапия, комбинации адапалена, метронидазол, адапален

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант №24-14-00194.

Авторы выражают благодарность ООО «Юник Фармасьютикал Лабораториз» за содействие в публикации статьи.

Для цитирования: Хисматулина ИМ, Лисовская СА, Герман ЯЭ, Кравцова ОА, Сеница АМ, Богачев МИ, Каюмов АР. Акне: выявление ключевых факторов акне и лечение фиксированной комбинацией «адапален + метронидазол».

Медицинский совет. 2025;19(14):125–135. <https://doi.org/10.21518/ms2025-340>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Revealing the key factors associated with acne development and treatment with a fixed combination adapalene + metronidazole

Irina M. Khismatulina^{1,2✉}, xomenko-aa@mail.ru, Svetlana A. Lisovskaya^{1,3,4}, Yana E. German^{2,5}, Olga A. Kravtsova⁴, Aleksandr M. Sinitca⁶, Mikhail I. Bogachev⁶, Airat R. Kayumov⁴

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Family Health 1 LLC; 15, Chistopolskaya St., Kazan, 420124, Russia

³ Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia

⁴ Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

⁵ Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

⁶ St Petersburg Electrotechnical University "LETI"; 5f, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. The search for an effective approach to the treatment of acne vulgaris is complicated by the complex interaction of factors influencing the course and outcome of the disease.

Aim. To identify key associations of acne development factors and severity by reconstructing a Bayesian network and analyzing the results of treatment with a fixed combination of adapalene 0.1% + metronidazole 1% (Metrogyl® A gel).

Materials and methods. The study was conducted from 2023 to 2025 in Kazan, 650 patients with acne were included, the average age was 23 ± 3.7 years. The independent parameters included: general characteristics, medical history, various clinical parameters depending on independent ones included: laboratory parameters, morphofunctional parameters and composition of the microbiota of the facial skin. The resulting parameters of the model were clinical characteristics and dermatological indices. At the first stage, a nonparametric Bayesian network was reconstructed. At the second stage, a group of patients with mild to moderate acne ($n = 56$) were treated with adapalene 0.1% + metronidazole 1% gel for 12 weeks.

Results. The factors influencing the development and course of acne were identified, and two clusters of highly related features that describe the influence of hormone-associated and microbial pathogenesis factors were formed. Topical therapy in the group of patients with mild and moderate acne who had disorders of the skin microbiome ($n = 56$) with adapalene 0.1% + metronidazole 1% gel was effective: clinical remission occurred in 60.7% ($n = 34$), significant improvement in 37.5% ($n = 21$). Local adverse reactions were characterized by mild severity and did not require drug withdrawal.

Conclusions. The present approach is useful for visualization of complicated relationships between factors and clinical outcomes for analysis of complex relationships between factors and clinical outcomes in the analysis of multifactorial diseases. Based on the results of the analysis, topical acne therapy (adapalene 0.1% + metronidazole 1%, gel) in a group of patients with skin microbiome disorders showed efficacy, safety and good tolerability.

Keywords: acne, multifactorial dermatosis, Bayesian network, morphofunctional parameters of facial skin, microbiome of facial skin, topical therapy, adapalene combinations, metronidazole, adapalene

Acknowledgements. This research was funded by the Russian Science Foundation (grant No. 24-14-00194). The authors express their gratitude to Unique Pharmaceutical Laboratories LLC for their assistance in publishing the article.

For citation: Khismatulina IM, Lisovskaya SA, German YaE, Kravtsova OA, Sinitca AM, Bogachev MI, Kayumov AR. Revealing the key factors associated with acne development and treatment with a fixed combination adapalene + metronidazole. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(14):125–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-340>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Acne vulgaris – часто встречающийся хронический многофакторный дерматоз. Согласно глобальным данным 2019 г., общая распространенность составила 231,2 млн случаев заболевания, из них выявлено 117,4 млн новых случаев акне; за последние 30 лет рост составил 48% [1]. Пик заболеваемости (до 85%) отмечается в группе 12–24 лет [1–4]. Характеризуется хроническим поражением кожи с воспалительными высыпаниями на лице, часто приводящими к рубцеванию. Существующая необходимость длительного дорогостоящего лечения снижает качество жизни пациентов, сопоставима с астмой, псориазом, артритом [5, 6].

Сложность патогенеза акне обусловлена множеством взаимодействующих факторов: гиперсекрецией кожного сала, фолликулярным гиперкератозом, гиперколонизацией *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) и воспалением в сально-волосяном фолликуле [6, 7]. Генетическая предрасположенность обуславливает тип секреции сальных желез и играет важную роль в формировании гиперандрогении. Гиперплазия сальных желез и избыточное выделение себума зависят от андрогенов, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), инсулина и гормона роста [8]. Основные факторы риска акне: семейный анамнез, раннее начало заболевания, гиперсеборея, гиперандрогения у женщин, особенности

локализации патологического процесса и тяжелые формы болезни [9–11]. Микробиом кожи лица – критический участник патогенеза акне [12, 13]. *C. acnes* – ключевой микроорганизм; его патогенные штаммы активируют иммунные рецепторы, запуская выработку провоспалительных цитокинов и воспаление в фолликуле [14–18]. Важную роль играют взаимодействия *C. acnes* с другими микроорганизмами, входящими в состав микробиоты кожи лица: *S. aureus*, *Malassezia spp.* и *Demodex* [9, 18, 19, 20]. По мере хронизации акне-процесса меняется микробный пейзаж: доминирование *C. acnes* и *M. furfur* сменяется ростом роли *Staphylococcus spp.* и *Candida spp.* при прогрессировании воспаления [21]. Внешние факторы (экспозом): диета, лекарства, загрязнения, стресс, климат) значительно влияют на развитие и течение акне [11, 17].

Как правило, для лечения акне используются препараты, снижающие выработку кожного сала или гиперкератоз фолликулов (местные и системные ретиноиды), обладающие противовоспалительным и антибактериальным действием (азелаиновая кислота, бензоилпероксид, антибиотики), а также антиандрогены. Ведение пациента включает рекомендации по уходу за кожей лица, коррекцию образа жизни и питания, а также косметические процедуры. Однако из-за того, что акне носит многофакторный характер, не существует универсального подхода к лечению пациентов. Эффективное ведение пациентов требует выделения ключевых

модифицируемых (экспосом, микробиом) и немодифицируемых (генетика, пол, возраст) факторов риска. Персонализация терапии с учетом вклада каждого фактора, особенностей микробиоты и переносимости лечения – ключ к целенаправленному воздействию, предотвращению тяжелых/рецидивирующих форм и избеганию полипрагмазии [2, 4, 7, 8].

Однако последняя задача осложняется сложным взаимодействием механизмов, влияющих на результаты тестов, что приводит к их нелинейной взаимозависимости. Более того, различные тесты используют разные шкалы, с нормализацией или без нее, что еще больше затрудняет извлечение конкретных компонентов из результатов отдельных тестов.

Чтобы преодолеть эти ограничения, мы используем недавно предложенную методологию моделирования [22] с собственными модификациями [23]. Основная цель состоит в том, чтобы реконструировать взаимосвязи между результатами различных входящих и исходящих параметров из корреляций между ними в изучаемой когорте в форме модели байесовской сети. Мы используем эту модель для выявления ключевых факторов, приводящих к началу или обострению акне, используя данные, собранные при обследовании 650 пациентов в течение 3 лет. Дизайн байесовской сети обеспечивает сходство статистических характеристик наблюдаемых параметров, тем самым преодолевая проблему потенциально нелинейной взаимозависимости. После предварительного экспертного выбора параметров и предлагаемых зависимостей рассчитывается корреляционная матрица. Затем байесовская сеть конструируется с выбранным порогом корреляции Симпсона. Функциональность подхода продемонстрирована на анализе набора данных, состоящего из анамнеза и различных клинических и диагностических параметров 650 пациентов с различными стадиями/уровнями акне, обследованных в 2023–2025 гг.

Цель – выявление ключевых ассоциаций факторов развития и тяжести течения акне с помощью реконструкции байесовской сети и анализ результатов лечения фиксированной комбинацией «адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе была реконструирована непараметрическая байесовская сеть, выявлены ключевые факторы, влияющие на тяжесть клинического течения акне. На втором этапе на основании выявленных данных была выделена группа пациентов с акне легкой и средней степени ($n = 56$), которой было проведено лечение гелем адапален 0,1% + метронидазол 1% (Метрогил® А, регистрационный номер ЛП-№(005654)-(РГ-РУ)), Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия, в течение 12 нед.

Пациенты и данные

Исследование проводилось с 2023 по 2025 г. в г. Казани (Республика Татарстан, Российская Федерация). В исследование были включены 650 пациентов с акне (189 мужчин и 461 женщина) в возрасте от 18 до 49 лет (68 пациентов

в возрасте от 18 до 20 лет; 538 – в возрасте от 20 до 29 лет; 42 – в возрасте от 30 до 39 лет; 2 – в возрасте от 40 до 49 лет); средний возраст составил $23,0 \pm 3,7$ года. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии (10.11.2023, регистрационный №4). От каждого участника было получено письменное информированное согласие. У всех пациентов собирали анамнез, проводили визуальный осмотр кожи, включая подсчет количества воспалительных (папуло-пустул, узлов) и невоспалительных поражений (комедонов, рубцов), лабораторные и инструментальные исследования (определение морфофункциональных показателей кожи лица). У 256 пациентов (39,5%) наблюдалась папуло-пустулезная форма акне легкой и средней степени тяжести, у 197 (30,3%) – папуло-пустулезная форма акне тяжелой степени, у 197 (30,2%) – конглобатная форма акне. Для оценки влияния на качество жизни использовался опросник дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Полученные данные были использованы для формирования набора данных.

В качестве независимых параметров модели были включены: возраст, пол, фототип по Фицпатрику, наследственность, предыдущие характеристики заболевания (продолжительность, предыдущее лечение), факторы экспозомы, способствующие началу или обострению акне (стресс, диета, климат, прием лекарств, травма кожи, предменструальный синдром; то есть характеристики, управляемые генетическим и фенотипическим фоном, а также образом жизни. Среди наследственных факторов рассматривалось наличие акне на трех уровнях семейного анамнеза. Таким образом, семейный анамнез 1 включал родителей, братьев/сестер и детей; семейный анамнез 2 включал бабушек и дедушек, тетей, дядей, племянников, кузенов; все остальные относились к семейному анамнезу 3. Также в анализ были включены генотипы по SNP G/A гена *TNF α* (rs1800629) и G/A гена *TLR2* (rs5743708). При этом в качестве первого уровня в модели (независимые признаки) выбрано наличие сопутствующих заболеваний (атопия, заболевания желудочно-кишечного тракта, инсулинорезистентность, заболевания лор-органов, щитовидной железы, гинекологическая патология, инфекции кожи и слизистых оболочек), гормональные показатели (тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин свободный (сТ4), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛП), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), свободный тестостерон (Т), пролактин (П), 17-ОН-прогестерон (17-ОН-П)).

Далее в модель были включены клинические параметры, зависящие от независимых, описанных выше: биохимические параметры крови (холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, индекс атерогенности), морфофункциональные параметры кожи лица (влажность кожи, себуметрия, степень выраженности рельефа кожи, кератин, пигментация, размер пор) и диагностические представители микробиоты кожи лица (*C. acnes*, *S. aureus*, *M. furfur*, *C. albicans*, *C. non-albicans*), а также клещи *Demodex*.

Наконец, результирующими параметрами модели стали клинические характеристики акне (папуло-пустулы,

узлы, комедоны, пигментация, постакне и рубцы) и дерматологические индексы (дерматологический индекс акне (ДИА), глобальная оценка исследователя (IGA), индекс тяжести рубцов Goodman, ДИКЖ).

Реконструкция байесовской сети.

Методологическая концепция

Байесовские сети (БС) – распространенный тип вероятностной модели, основанной на направленных ациклических графах. Узлы графа соответствуют наблюдаемым случайным величинам, а ребра характеризуют взаимодействия между ними. Направление ребер отражает отношения «предок – потомок» между узлами. БС активно используются для выявления и визуализации значимых взаимосвязей между наблюдаемыми переменными, а также для вывода конкретных переменных на основе наблюдений за другими переменными [24–29].

Количественное описание сети БС требует знания маргинальных распределений для узлов без предков и условных распределений, описывающих взаимосвязи между переменными. Важно отметить, что узлы, соответствующие условно независимым переменным, не связаны напрямую ребрами; это обычно проявляется в исчезающей частной корреляции между ними. Хотя, строго говоря, исчезающая корреляция подтверждает независимость только для совместно распределенных по Гауссу переменных, в большинстве практических сценариев частные корреляции (или их отсутствие) могут быть использованы в качестве метрики условной зависимости (или независимости) и, следовательно, для параметризации сетей БС [30, 31].

Отсутствие *априорной* информации о совместном распределении анализируемых переменных компенсируется концепцией непараметрической байесовской сети (NPBN). В этом случае взаимосвязь между переменными обычно количественно оценивается непараметрическим коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Для количественной оценки взаимосвязей между переменными обычно используется условная непараметрическая (ранговая) частная корреляция, а исчезающие непараметрические коэффициенты частной корреляции интерпретируются как указание на ортогональность соответствующих переменных. Это требование менее строгое, чем независимость, но приемлемо в большинстве практических приложений.

Идентификация модели

Мы использовали двухэтапную процедуру реконструкции NPBN. На первом этапе были выбраны интересующие переменные, и предполагаемые отношения «предок–последователь» между ними были определены экспертной оценкой в зависимости от тестируемого сценария. В нашем случае узлы, соответствующие возрасту, полу, наследственности, экспозому, гормональному статусу и свойствам кожи, были установлены как независимые параметры (предки). Узлы, соответствующие дерматологическим индексам и клиническим исходам, были спроектированы как последователи (зависимые параметры). Затем были оценены частные корреляции Спирмена между

всеми выбранными переменными, и граф, соединяющий узлы, был построен и проверен на наличие циклов. Если цикл был найден, он был устранен путем исключения ребра, соответствующего самой слабой частной корреляции в этом цикле. Эта процедура повторялась до тех пор, пока граф не становился полностью ациклическим.

Анализ результатов терапии фиксированной комбинацией адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель (препарат Метрогил® А)

Проведено прямое открытое неконтролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости геля адапален 0,1% + метронидазол 1%. В исследовании приняли участие пациенты с акне легкой и средней степени ($n = 56$) с нарушением микробиоты кожи лица.

Критерии включения: лица старше 18 лет, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты с акне со значением IGA не более 3 и сопутствующим нарушением микробиома кожи лица.

Критерии неключения: лица моложе 18 лет; беременные, планирующие беременность и кормящие; лица, отказавшиеся сотрудничать с исследователями. Также в исследование не включали пациентов, применявших системные ретиноиды в течение последних 6 мес., системные антибиотики и местную терапию в течение 4 нед.

Продолжительность исследования составила 12 нед.

Описание медицинского вмешательства

С целью изучения эффективности и безопасности наружной терапии гелем адапален 0,1% + метронидазол 1% из 650 больных была сформирована группа ($n = 56$) пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени, имевших нарушения микробиома кожи лица от 18 до 35 лет, средний возраст – $22,6 \pm 4,6$ года, мужчин – 21, женщин – 35. Препарат адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель наносили тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз в сутки (вечером) в течение 12 нед.

Параметры исследования

Индекс IGA (Investigator Global Assessment) предназначен для определения тяжести дерматоза. Минимальное значение IGA – 0 баллов (чистая кожа), максимальное значение – 5 баллов (очень тяжелая степень акне). Оценивалась динамика снижения абсолютного показателя IGA (%) в сравнении между исходными значениями на 4, 8 и 12-й нед. терапии, клинически значимым считали снижение $IGA \geq 2$ и достижение $IGA0/1$;

Результаты терапии после окончания исследования: клиническая ремиссия – уменьшение IGA на 95–100%; значительное улучшение – уменьшение IGA на 80–94%; улучшение – уменьшение IGA на 50–79%; незначительное улучшение – уменьшение IGA на 30–49%; без эффекта – снижение индекса менее чем на 30%; ухудшение – увеличение индекса IGA не менее чем на 10% от исходных значений;

Количество пациентов с нежелательными явлениями, зарегистрированными до окончания терапии. Оценка симптомов (шелушение, эритема, субъективные ощущения: сухость и жжение) проводилась на 4, 8 и 12-й нед. лечения.

Переносимость местной терапии на 2, 6, 12-й нед. Оценивались эритема, сухость, шелушение по шкале от 0 до 3 баллов, 0 баллов – отсутствие симптома, 1 – легкая степень выраженности, 2 – умеренная степень выраженности, 3 – сильно выраженный симптом.

Статистический анализ медико-биологических данных: результаты были обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 12.0). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. Для сравнения выборки использован t -критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы – соответствующий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление ключевых факторов, определяющих развитие акне, с помощью байесовского сетевого анализа

Предложенный подход и разработанное программное обеспечение были апробированы на базе данных, включающей анамнез и различные клинико-диагностические параметры 650 пациентов с различными стадиями акне, обследованных в 2023–2025 гг. в г. Казани (Республика Татарстан, Российская Федерация). От каждого участника было получено письменное информированное согласие.

На первом этапе был проанализирован весь набор данных и получена корреляционная матрица Спирмена. Затем была реконструирована непараметрическая байесовская сеть с коэффициентами корреляции Спирмена 0,3 и 0,5. На *рис. 1* представлено графическое представление непараметрической байесовской сети, позволяющее оценить влияние различных независимых факторов на клинические исходы в когорте пациентов. Узлы сети соответствуют конкретным параметрам (входным или независимым переменным), а ребра сети – коэффициентам корреляции Спирмена между соответствующими параметрами для тех же пациентов.

На *рис. 1А* представлена реконструкция байесовской сети с порогом корреляции 0,30, отражающая взаимозависимость различных факторов и клинических исходов у пациентов с акне. Полученная модель не противоречит общепринятым закономерностям и постулатам и в то же время позволяет выявить ключевые факторы, определяющие те или иные конечные результаты.

Как видно из *рис. 1А, 1В*, независимые признаки, т. е. те, которые можно предположить в качестве причин заболевания, расположены на верхних уровнях, а исходы – на нижних. Более того, на этом пороге наблюдается формирование двух отчетливо выраженных кластеров признаков с высокой степенью взаимосвязи внутри. При этом для обоих кластеров одним из определяющих факторов является предшествующее лечение изотретиноином, что позволяет предположить выявление клинически значимых закономерностей у пациентов с рецидивирующим акне после терапии системными ретиноидами.

В первом кластере отчетливо прослеживается зависимость воспалительных элементов акне (папуло-пустул,

узлов) от уровня 17-ОН-прогестерона и параметров, влияющих на фолликулярный гиперкератоз (гинекологические заболевания в анамнезе, предшествующее лечение акне комбинированными оральными контрацептивами с антиандрогенным эффектом (КОК), атопия). Выраженный гормонально-индуцированный фолликулярный гиперкератоз приводит к формированию узлов – наиболее прогностически неблагоприятных клинических проявлений. Исходные морфофункциональные параметры (фолликулярный гиперкератоз, размер пор и пигментация в Т-зоне лица) влияют на формирование воспалительных и невоспалительных элементов акне (узлы, комедоны). В свою очередь, клинико-анамнестические признаки (папуло-пустулы, узлы, комедоны, пигментированные постакне и рубцы, а также предшествующее лечение изотретиноином) определяют значения всех дерматологических индексов (ДИА, IGA, индекс тяжести рубцов Goodman, ДИКЖ), по которым оценивается тяжесть заболевания. Таким образом, взаимосвязи первого кластера характеризуют гормонально-ассоциированный вариант течения тяжелых форм акне, резистентных к наиболее распространенным видам системной терапии (ретиноиды, КОК).

Второй кластер выявляет связь между наличием диагностически значимых микроорганизмов микробиоты кожи лица, наследственностью, данными анамнеза о предшествующей антибактериальной терапии и сопутствующей лор-патологией. Так, наличие у пациента родственников с акне (семейный анамнез 1, семейный анамнез 2, семейный анамнез 3) коррелирует с высокой колонизацией *C. acnes* – ключевым микроорганизмом, активирующим воспалительный процесс в сально-волосяном фолликуле, а также другими микроорганизмами, обладающими дополнительным провоспалительным потенциалом (*M. furfur*, *C. albicans*, *C. non-albicans*). Полиморфизм $TNF-\alpha$ AA в высокой степени ассоциирован с нарушением водно-липидного барьера, приводящим к снижению гидратации кожи в Т-зоне лица, что, в свою очередь, способствует избыточной колонизации *C. acnes* и *C. albicans*. Предшествующая антибактериальная терапия с последующим рецидивом акне, а также наличие сопутствующих лор-заболеваний являются факторами риска избыточной колонизации *S. aureus* – микроорганизмом, усугубляющим течение и затрудняющим лечение акне. Таким образом, взаимосвязи второго кластера характеризуют нарушения микробиома кожи лица, что отражает микробный фактор патогенеза заболевания.

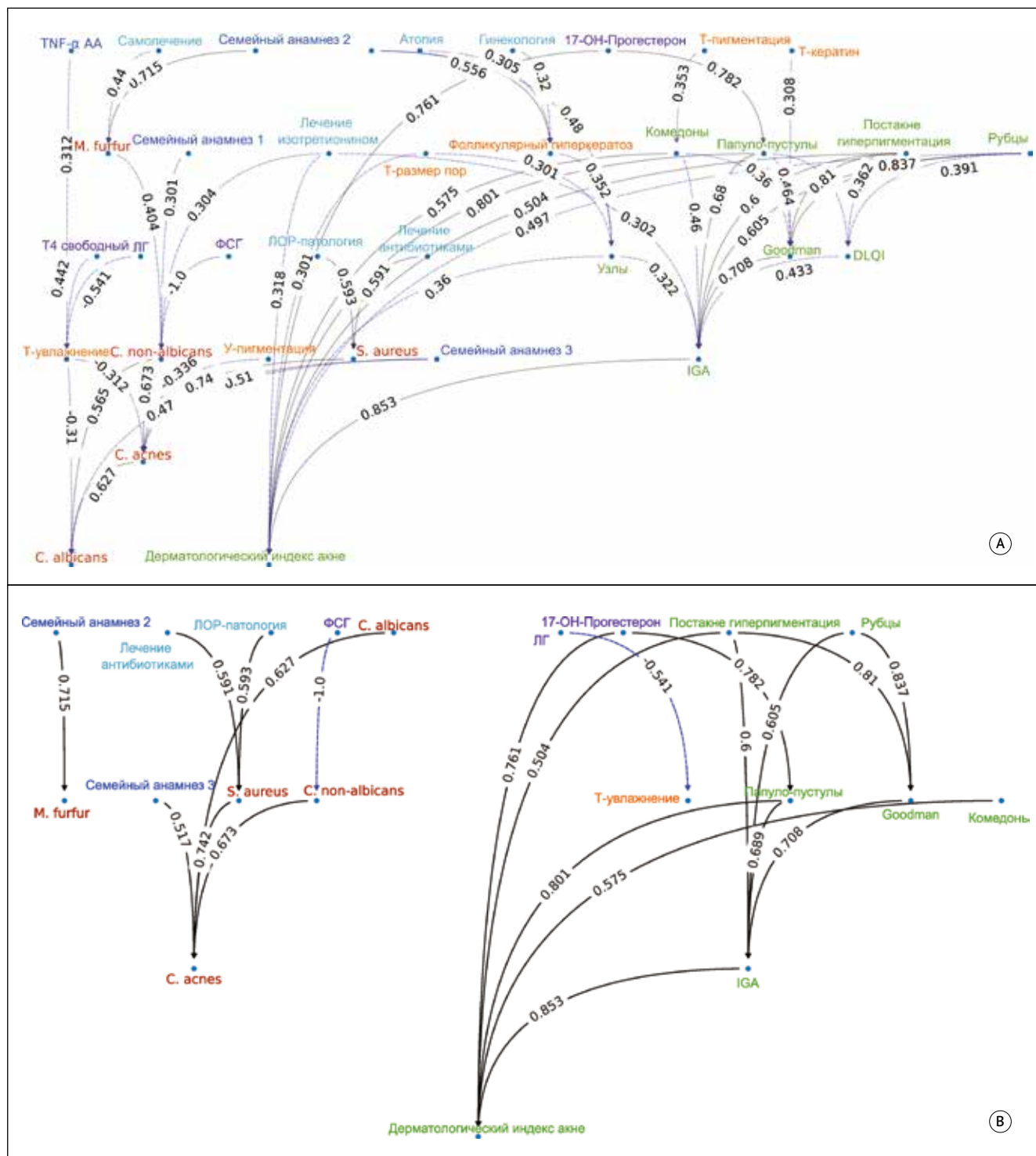
Для выявления факторов с наибольшей взаимозависимостью график был реконструирован с порогом корреляции 0,5 (*рис. 1В*). Как видно, отчетливо выделяются две группы факторов, тесно связанных либо с характеристиками микробиоты кожи (левая часть), либо с дерматологическими параметрами (правая часть), что позволяет предположить основные факторы, ответственные за исходы у пациентов исследуемой когорты.

Генетические маркеры и наследственность

Генотип AA гена $TNF-\alpha$ (rs1800629) ассоциирован с повышенной колонизацией лица *C. acnes* и *C. albicans* за счет снижения гидратации кожи в Т-зоне лица. Как видно из *рис. 1А, В*, наличие у пациента дальних

● **Рисунок 1.** Граф байесовского сетевого анализа для оценки влияния независимых факторов на клинические исходы. Числа по краям обозначают парные ранговые корреляции Спирмена между имеющимися наблюдениями. Использовались связи с корреляциями Спирмена выше 0,30 (A) или 0,50 (B)

● **Figure 1.** The Bayesian Network Graph for inferring the impact of independent factors on the clinical outcomes. Numbers at edges denote Spearman's pairwise rank correlations between available observations. The relationships with Spearman's correlations higher than 0.30 (A) or 0.50 (B) have been used



родственников с акне (семейный анамнез 3) имеет сильную корреляцию (коэффициент корреляции 0,51) с высокой обсемененностью *S. acnes* ($>10^3$ – 10^5 КОЕ/там), клинически значимого микроорганизма развития акне. При наличии дерматоза у родственников второй

степени родства (семейный анамнез 2) существует сильная связь (коэффициент корреляции 0,715) с наличием на коже лица липофильных дрожжей *M. furfur*, обладающих провоспалительным потенциалом в отношении сально-волосяного фолликула. Наконец, факторы

семейного анамнеза (семейный анамнез 1 и семейный анамнез 3) ассоциированы (коэффициенты корреляции 0,3 и 0,51 соответственно) с появлением в микробиоме дрожжей *C. albicans*, *C. non-albicans*, не являющихся резидентными для кожи лица. При этом наибольшая степень ассоциации развития акне наблюдается с наличием заболевания у дальних родственников второй линии родства, что становится заметным при повышении порога значимости корреляции (рис. 1В).

Предшествующие характеристики заболевания

Значимым фактором тяжелого персистирующего течения акне является предшествующее лечение, что свидетельствует о резистентности заболевания к терапии. Так, рецидив акне, возникший после курса системной терапии изотретиноином, характеризуется тяжелым течением с высокими значениями ДИА и IGA (коэффициенты корреляции 0,318 и 0,301 соответственно), а также нарушениями микробиоты кожи лица с появлением в ее составе *C. non-albicans* (коэффициент корреляции 0,304). Предшествующая антибиотикотерапия приводит к высокому присутствию (коэффициент корреляции 0,591) *S. aureus*. Предшествующее применение женщинами комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным действием коррелирует (коэффициент корреляции 0,556) с фолликулярным гиперкератозом – одним из основных факторов патогенеза акне. Самолечение приводит к нарушению микробиоты с увеличением присутствия *M. furfur* (коэффициент корреляции 0,44).

Факторы экспоза и сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания влияют на основные факторы патогенеза акне. Так, наличие в анамнезе гинекологических (коэффициент корреляции 0,33) и аллергических (коэффициент корреляции 0,3) заболеваний коррелирует с фолликулярным гиперкератозом, а лор-патология приводит к изменению состава микробиома и появлению *S. aureus* (коэффициент корреляции 0,59) в ассоциации с *C. acnes*. Обострение акне под влиянием стресса и предменструального синдрома (ПМС) ассоциировано с сопутствующей дислипидемией – повышением уровня холестерина (коэффициент корреляции 0,4) и ТГ (коэффициент корреляции 0,48) соответственно.

Гормональный статус

Среди лабораторных показателей наиболее значимым является 17-ОН-прогестерон (коэффициент корреляции 0,782), предшественник синтеза эндогенных стероидов, который коррелирует с появлением папуло-пустул, основных элементов акне. Гормоны существенно влияют на параметры кожного барьера. Нарушение синтеза свободного Т4 в щитовидной железе снижает гидратацию в Т-зоне лица (коэффициент корреляции 0,442). Существует отрицательная корреляция между уровнем ЛГ и гидратацией в Т-зоне лица (коэффициент корреляции 0,541), что, в свою очередь, влияет на состав микробиома кожи. Существует отрицательная корреляция между уровнем ФСГ и *C. non-albicans* (коэффициент

корреляции 1,0). Таким образом, гормональные показатели напрямую или косвенно влияют на клинические проявления акне, морфофункциональные показатели и состав микробиома кожи лица.

Морфофункциональные показатели кожи лица

Два наиболее важных морфофункциональных индекса кожи лица в изучаемой модели – фолликулярный гиперкератоз и размер Т-пор – общепризнанные звенья патогенеза акне. Под влиянием неизменяемых параметров: предшествующего использования КОК (коэффициент корреляции 0,556), наличия в анамнезе гинекологических (коэффициент корреляции 0,32) и аллергических (коэффициент корреляции 0,305) заболеваний нарушение фолликулярной кератинизации коррелирует с образованием узлов (коэффициент корреляции 0,352), критерием тяжелого течения заболевания. Расширенные размеры пор в Т-зоне лица также способствуют развитию узлов (коэффициент корреляции 0,301) и коррелируют с высоким индексом ДИА (коэффициент корреляции 0,301). Повышенная кератинизация в Т-зоне лица связана с высоким индексом тяжести рубцов Goodman (коэффициент корреляции 0,308). Положительная связь выявлена между показателем Т-пигментации и количеством комедонов (коэффициент корреляции 0,36). Показатель влажности кожи зависит от наличия АА полиморфизма в гене *TNF α* (rs1800629) (коэффициент корреляции 0,312), уровня свободного Т4 (коэффициент корреляции 0,442), уровня ЛГ (коэффициент корреляции 0,541). При снижении влажности кожи в Т-зоне увеличивается колонизация *C. acnes* (коэффициент корреляции 0,312) и *C. albicans* (коэффициент корреляции 0,31).

Клинические признаки

Основными элементами акне являются воспалительные: папуло-пустулы, узлы и невоспалительные: комедоны, пигментные и рубцовые постакне. На формирование воспалительных элементов существенное влияние оказывает дисбаланс стероидных гормонов, фолликулярный гиперкератоз и сопутствующая патология.

Дерматологические индексы (ДИА, IGA, индекс тяжести рубцов Goodman, ДИКЖ) отражают тяжесть заболевания и его влияние на качество жизни. Наибольшее влияние на ДИА оказывают количество папуло-пустул (коэффициент корреляции 0,801), узлов (коэффициент корреляции 0,301), комедонов (коэффициент корреляции 0,575), пигментных (коэффициент корреляции 0,504) и рубцовых постакне (коэффициент корреляции 0,497), а также наличие в анамнезе предшествующей терапии системным изотретиноином (коэффициент корреляции 0,318). Уровень IGA зависит от тяжести и распространенности процесса, сформированного папуло-пустулами (коэффициент корреляции 0,68), узлами (коэффициент корреляции 0,322), комедонами (коэффициент корреляции 0,46), пигментными (коэффициент корреляции 0,6) и рубцовыми постакне (коэффициент корреляции 0,605), данных о предшествующей терапии системным изотретиноином (коэффициент корреляции 0,302). На индекс

тяжести рубцов Goodman влияют количественные показатели пигментных (коэффициент корреляции 0,81) и рубцовых поставке (коэффициент корреляции 0,837), непосредственно его формирующих, а также отражающих тяжесть по шкале IGA (коэффициент корреляции 0,708). Наличие элементов акне: папуло-пустул (0,81), пигментных (0,362) и рубцовых поставке (0,391) влияет на качество жизни пациентов (ДИКЖ). Все дерматологические индексы взаимосвязаны, что отражается в высоких коэффициентах корреляции между ними и свидетельствует о том, что любой из них является надежным инструментом оценки тяжести акне. Уровень 17-ОН-прогестерона является решающим для формирования основных воспалительных элементов акне (папуло-пустул), от которых зависят показатели ведущих дерматологических индексов. 17-ОН-прогестерон является общепринятым диагностическим маркером гиперандрогении, которая активирует гиперплазию сальных желез и избыточную продукцию кожного сала. Факторами, ассоциированными с высокими значениями дерматологических индексов и, соответственно, с тяжелым течением акне, являются и элементы поставке (рубцы и пигментация), свидетельствующие о длительном, рецидивирующем течении заболевания и интенсивном воспалительном характере процесса, затрагивающего глубокие слои дермы (рис. 1В).

Микробиота кожи лица

Микробное звено патогенеза акне представлено в первую очередь *S. acnes*, причем высокая обсемененность имеет выраженную корреляцию (0,51) с семейным анамнезом. Влияние данных корнеометрии на колонизацию *S. acnes* выражается отрицательной корреляцией между выявлением этого микроорганизма и уровнем гидратации кожи (-0,312) и пигментацией U (-0,336). Наличие в анамнезе предшествующей антибиотикотерапии (0,591) и сопутствующей лор-патологии (0,593) обуславливает появление *S. aureus* на коже лица. Микотическая биота в себорейной зоне представлена преимущественно липофильными дрожжами *M. furfur*, частота выявления которых зависит от семейного анамнеза (0,715) и самолечения (0,44). Эти микроорганизмы взаимодействуют с другими участниками микробиоты кожи лица. Так, *S. acnes* образует ассоциации с *S. aureus* (0,74), *C. albicans* (коэффициент корреляции 0,627) и *C. non-albicans* (коэффициент корреляции 0,673). Присутствие *M. furfur* в микробиоте кожи лица ассоциировано с *C. non-albicans* (коэффициент корреляции 0,404). Следует отметить, что все условно-патогенные микроорганизмы, входящие в состав микробиоты кожи лица, обладают провоспалительным потенциалом и могут усиливать воспаление при акне.

Анализ результатов лечения фиксированной комбинацией адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель (препарат Метрогил® А)

В связи с тем что нарушения микробиома кожи лица можно рассматривать в качестве одного из ключевых параметров для ведения пациентов с акне, улучшение течения заболевания можно ожидать при применении комбинированных топических препаратов, модулирующих как

процессы дифференцировки фолликулярных эпителиальных клеток, гиперсекреции себума и воспаления, так и коррекцию микробиома кожи путем назначения антимикробных препаратов широкого спектра действия, направленных на бактериальную и грибковую флору. Одним из примеров наружного препарата комбинированного действия является зарегистрированный в России для лечения акне в 2020 г. гель Метрогил® А, который содержит адапален, обладающий комедонолитической, себостатической и противовоспалительной активностью, подавляющей метаболизм арахидоновой кислоты, AP-1 факторы и экспрессию Toll-подобных рецепторов 2-го типа; а также метронидазол – противомикробный препарат, активный в отношении простейших, анаэробов, проявляющий умеренную противогрибковую активность. Следует отметить, что изучаемая фиксированная комбинация не содержит антибиотик и не провоцирует развитие антибиотикорезистентности [32].

Эффективность терапии

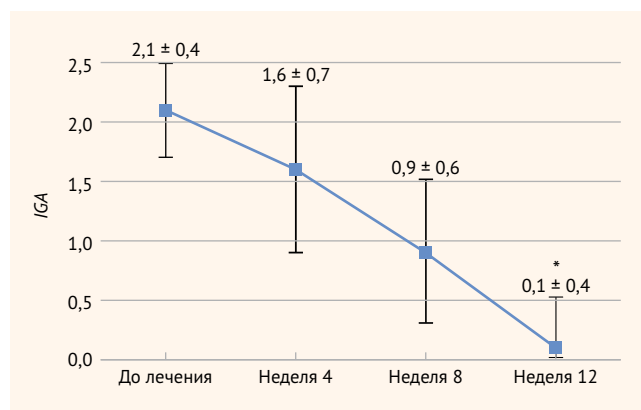
С целью изучения эффективности, безопасности и переносимости наружной терапии гелем адапален 0,1% + метронидазол 1%, (Метрогил® А) из 650 больных была сформирована группа (n = 56) пациентов с папуло-пустулезными акне легкой и средней степени от 18 до 35 лет, средний возраст – $22,6 \pm 4,6$ года, мужчин – 21, женщин – 35, имевших нарушения микробиома кожи лица. Препарат адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель наносили тонким слоем на пораженные участки очищенной и сухой кожи 1 раз в сутки (вечером) в течение 12 нед.

Среди общих характеристик пациентов с акне (n = 56) и сопутствующим нарушением микробиома кожи лица следует отметить, что длительность заболевания составила $8,1 \pm 2,3$ года, что достоверно дольше, чем продолжительность заболевания у пациентов когорты n = 650 – $5,0 \pm 4,3$ года, что свидетельствует о персистирующем характере процесса (p < 0,05).

Среднее значение индекса IGA до лечения было $2,1 \pm 0,4$, при этом основную долю пациентов по степени тяжести составили пациенты с IGA2 – 44,6% (n = 25). На 4-й нед. терапии среднее значение IGA снизилось до $1,6 \pm 0,7$; 25% пациентов (n = 14) достигли IGA0/1 (чистая/почти чистая кожа). На 8-й нед. терапии среднее значение IGA уменьшилось до $0,9 \pm 0,6$; целевого показателя IGA0/1 (чистая/почти чистая кожа) достигли 53 пациента 94,6%. Среднее значение индекса IGA после лечения достоверно снизилось по отношению к исходному показателю и составило $0,1 \pm 0,4$ (p = 0,002). Для всей исследованной группы доля пациентов, достигших IGA0/1 (чистая/почти чистая кожа) на 12-й нед. терапии, составила 98,2% (n = 55) (рис. 2, 3).

При оценке терапевтической эффективности с помощью индекса IGA в процессе лечения у всех пациентов с акне легкой и средней степени тяжести и сопутствующим нарушением микробиома была выявлена положительная динамика. Так, на 4-й нед. терапии клиническая ремиссия наступила у 10,7% (n = 6), значительное улучшение – у 14,3% (n = 8), улучшение – у 73,2% (n = 41),

- **Рисунок 2.** Динамика индекса IGA в группе пациентов с акне (n = 56) до начала лечения, на 4, 8, 12-й нед. лечения
- **Figure 2.** Dynamics of the IGA index in the group of acne patients (n = 56) before the start of treatment, at 4, 8, 12 weeks of treatment



Примечание: *p = 0,002.

- **Рисунок 4.** Результаты терапии у пациентов с акне в группе (n = 56), %
- **Figure 4.** Therapy results in patients with acne in group (n = 56), %



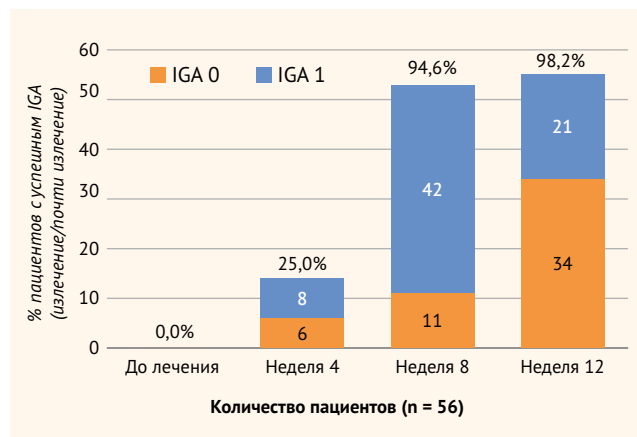
незначительное улучшение – у 1,8% (n = 1); на 8-й нед. клиническая ремиссия наступила у 19,6% (n = 11), значительное улучшение – у 75% (n = 42), улучшение – у 3,6% (n = 2), незначительное улучшение – у 1,8% (n = 1).

К окончанию лечения (на 12-й нед.) топическая терапия препаратом Метрогил® А показала свою эффективность: клиническая ремиссия наступила у 60,7% (n = 34), значительное улучшение – у 37,5% (n = 21), улучшение – у 1,8% (n = 1) (рис. 3). Таким образом, клиническая эффективность фиксированной комбинации «адапален + метронидазол, гель» составила 98,2% (n = 55), при этом не было отмечено ни одного случая ухудшения состояния кожи или отсутствия эффекта от препарата (рис. 4).

Нежелательные явления и переносимость терапии

При изучении местных нежелательных явлений обнаружено, что двух пациентов (5%) в исследованной группе с изначальным нарушением показателей кожного барьера (снижение увлажненности кожи по данным корнеометрии в Т-зоне – $16,5 \pm 1,5$ усл. ед., в U зоне – $22,5 \pm 6,5$ усл. ед.) в начале терапии (на 2-й нед.) беспокоили субъективные ощущения (чувство сухости кожи лица), которые характеризовались легкой степенью выраженности (1 балл по

- **Рисунок 3.** Динамика клинической эффективности лечения в группе пациентов с акне (n = 56) по шкале IGA, %
- **Figure 3.** Dynamics of clinical efficacy of treatment in the group of patients with acne (n = 56) on the IGA scale, %



шкале переносимости) и корректировались применением уходовых средств, восстанавливающих барьерную функцию кожи. На 6-й и 12-й нед. терапии местных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Пациентов с системными нежелательными явлениями за 12 нед. исследования зарегистрировано не было.

Таким образом, нежелательные реакции имели локальный характер и легкую степень выраженности, корректировались применением дерматокосметики и не требовали отмены препарата.

Ограничения исследования

Наблюдение за пациентами было ограничено сроками исследования. Полученные данные дают представление о клинической эффективности, однако для оценки долгосрочных результатов терапии необходимо наблюдение за пациентами в течение продолжительного отрезка времени.

Выводы

Таким образом, анализ реконструированной байесовской сети позволил выявить ключевые ассоциации факторов развития и тяжести течения акне: данные семейного анамнеза, предшествующую системную терапию (изотретиноин, КОК, антибиотики), наличие коморбидных состояний (гинекологической патологии и лор-заболеваний), а также гиперандрогению (17-ОН-прогестерон). Наблюдается формирование двух четко выраженных кластеров признаков с высокой взаимосвязью, описывающих влияние гормонально-ассоциированных и микробных факторов патогенеза. Основанная на результатах анализа наружная терапия акне (адапален 0,1% + метронидазол 1%, гель, препарат Метрогил® А) в группе пациентов, имевших нарушения микробиома кожи лица, показала эффективность, безопасность и хорошую переносимость.

Поступила / Received 28.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.06.2025
Принята в печать / Accepted 26.06.2025

Список литературы / References

- Chen H, Zhang T, Yin X, Man J, Yang X, 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*. 2022;186(4):673–683. <https://doi.org/10.1111/bjd.20882>.
- Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):1006.e1–1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>.
- Chinese Guidelines for the Management of Acne Vulgaris: 2019 Update. *Int J Dermatol Venereol*. 2019;2(3):129–137. <https://doi.org/10.1097/JD9.0000000000000043>.
- Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C et al. European evidence based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.
- Mallon E, Newton J, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan T, Finlay A. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672–676. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x>.
- Cresce ND, Davis SA, Huang WW, Feldman SR. The quality of life impact of acne and rosacea compared to other major medical conditions. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):692–697. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24918559>.
- Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of acne vulgaris: a review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–2067. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633>.
- Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):130–137. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.004>.
- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- Holland DB, Jeremy A. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24(2):79–83. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2005.03.004>.
- Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Boulloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–819. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nature Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
- Rozas M, Hart de Ruijter A, Fabrega MJ, Zorani A, Guel M, Paetzold Bet al. From dysbiosis to healthy skin: major contributions of Cutibacterium acnes to skin homeostasis. *Microorganisms*. 2021;9(3):628. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030628>.
- Cavallo I, Sivori F, Truglio M, De Maio F, Lucantoni F, Cardinali G et al. Skin dysbiosis and Cutibacterium acnes biofilm in inflammatory acne lesions of adolescents. *Sci Rep*. 2022;12(1):21104. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25436-3>.
- Di Domenico EG, Farulla I, Prignano G, Gallo MT, Vespaziani M, Cavallo I et al. Biofilm is a Major Virulence Determinant in Bacterial Colonization of Chronic Skin Ulcers Independently from the Multidrug Resistant Phenotype. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1077. <https://doi.org/10.3390/ijms18051077>.
- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(1):8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A et al. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by Propionibacterium acnes strains associated with healthy and acne skin. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):316–324. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.842>.
- Feidenhanst C, Lund M, Poehlein A, Lood R, Lomholt HB, Brüggemann H. Cutibacterium and Staphylococcus dysbiosis of the skin microbiome in acne and its decline after isotretinoin treatment. *JEADV Clin Pract*. 2024;3(5):1454–1466. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03585-x>.
- Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.023>.
- Guo Z, Yang Y, Wu Q, Liu M, Zhou L, Zhang L et al. New insights into the characteristic skin microorganisms in different grades of acne and different acne sites. *Front Microbiol*. 2023;14:1167923. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1167923>.
- Koot P, Mendoza-Lugo MA, Paprotny D, Morales-Nápoles O, Ragno E, Worm DT. PyBanshee version (1.0): A Python implementation of the MATLAB toolbox BANSHEE for Non-Parametric Bayesian Networks with updated features. *SoftwareX*. 2023;21:101279. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2022.101279>.
- Bogachev MI, Tishin DV, Gafurov AM, Gareev BI, Imaev RG, Kaplun DI et al. The impact of Grey Heron (*Ardea cinerea* L.) colony on soil biogeochemistry and vegetation: a natural long-term in situ experiment in a planted pine forest. *Front Environ Sci*. 2023;11:1197657. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2023.1197657>.
- Weber P, Medina-Oliva G, Simon C, lung B. Overview on Bayesian networks applications for dependability, risk analysis and maintenance areas. *Eng Appl Artif Intell*. 2012;25(4):671–682. <https://doi.org/10.1016/j.engappai.2010.06.002>.
- Delgado-Hernández D-J, Morales-Nápoles O, De-León-Escobedo D, Arteaga-Arcos J-C. A continuous Bayesian network for earth dams' risk assessment: an application. *Struct Infrastr Eng*. 2014;10(2):225–238.
- Hanea A, Napoles OM, Ababei D. Non-parametric Bayesian networks: Improving theory and reviewing applications. *Reliab Eng Syst Saf*. 2015;144:265–284. <https://doi.org/10.1016/j.res.2015.07.027>.
- Paprotny D, Morales-Nápoles O. Estimating extreme river discharges in Europe through a Bayesian network. *Hydrol Earth Syst Sci*. 2017;21(6):2615–2636. <https://doi.org/10.5194/hess-21-2615-2017>.
- Cooke RM, Wielicki B. Probabilistic reasoning about measurements of equilibrium climate sensitivity: combining disparate lines of evidence. *Clim Change*. 2018;151(3):541–554. <https://doi.org/10.1007/s10584-018-2315-y>.
- Terefenko P, Paprotny D, Giza A, Morales-Nápoles O, Kubicki A, Walczakiewicz S. Monitoring cliff erosion with LiDAR surveys and Bayesian network-based data analysis. *Remote Sensing*. 2019;11(7):843. <https://doi.org/10.3390/rs11070843>.
- Baba K, Shibata R, Sibuya M. Partial correlation and conditional correlation as measures of conditional independence. *Aust New Zealand J Stat*. 2004;46(4):657–664. <https://doi.org/10.1111/j.1467-842X.2004.00360.x>.
- Baba K, Sibuya M. Equivalence of partial and conditional correlation coefficients. *J Japan Stat Society*. 2005;35(1):1–19. <https://doi.org/10.14490/jjss.35.1>.
- Хисматулина ИМ, Лисовская СА. Изучение противомикробной активности топических препаратов, применяемых при лечении папулопустулезных дерматозов лица. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(2):181–185. <https://doi.org/10.17116/klinderma20232202181>.
- Khismatulina IM, Lisovskaya SA. Study of antimicrobial activity of topical drugs used in the treatment of papulopustular dermatoses of the face. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(2):181–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20232202181>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Хисматулина, М.И. Богачев, А.Р. Каюмов

Написание текста – И.М. Хисматулина, А.Р. Каюмов

Обзор литературы – И.М. Хисматулина, А.Р. Каюмов

Сбор и обработка материала – И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская, Я.Э. Герман, О.А. Кравцова

Анализ материала – И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская, Я.Э. Герман, О.А. Кравцова, А.Р. Каюмов

Статистическая обработка – А.М. Синица, М.И. Богачев

Редактирование – И.М. Хисматулина, А.Р. Каюмов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.М. Хисматулина, С.А. Лисовская, Я.Э. Герман, О.А. Кравцова, А.М. Синица, М.И. Богачев, А.Р. Каюмов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Khismatulina, Mikhail I. Bogachev, Airat R. Kayumov

Text development – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Literature review – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Collection and processing of material – Irina M. Khismatulina, Svetlana A. Lisovskaya, Yana E. German, Olga A. Kravtsova

Material analysis – Aleksandr M. Sinitca, Mikhail I. Bogachev

Statistical processing – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Editing – Irina M. Khismatulina, Airat R. Kayumov

Approval of the final version of the article – Irina M. Khismatulina, Svetlana A. Lisovskaya, Yana E. German, Olga A. Kravtsova, Aleksandr M. Sinitca, Mikhail I. Bogachev, Airat R. Kayumov

Информация об авторах:

Хисматулина Ирина Мансуровна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012 Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-дерматовенеролог, ООО «Здоровье семьи 1»; 420124, Россия, Казань, ул. Чистопольская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; xomenko-aa@mail.ru

Лисовская Светлана Анатольевна, к.б.н., доцент кафедры микробиологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; старший научный сотрудник лаборатории микологии, Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; 420015, Россия, Казань, ул. Большая Красная, д. 67; старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории генетики микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4377-2567>; s_lisovskaya@mail.ru

Герман Яна Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; главный врач, ООО «Здоровье семьи 1»; 420124, Россия, Казань, ул. Чистопольская, д. 15; yanak77@mail.ru

Кравцова Ольга Александровна, к.б.н., доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>; okravz@yandex.ru

Синица Александр Михайлович, старший научный сотрудник кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 5ф; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4909>; amsinitca@etu.ru

Богачев Михаил Игоревич, д.т.н., доцент, главный научный сотрудник кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5ф; <https://orcid.org/0000-0002-0356-5651>; mibogachey@etu.ru

Каюмов Айрат Рашитович, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой генетики Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7195-1557>; kairatr@yandex.ru

Information about the authors:

Irina M. Khismatulina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Dermatovenerologist, Family Health 1 LLC; 15, Chistopolskaya St., Kazan, 420124, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; xomenko-aa@mail.ru

Svetlana A. Lisovskaya, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Microbiology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Senior Researcher at the Department of Mycology, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4377-2567>; s_lisovskaya@mail.ru

Yana E. German, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Chief Medical Officer, Family Health 1 LLC; 15, Chistopolskaya St., Kazan, 420124, Russia; yanak77@mail.ru

Olga A. Kravtsova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4227-008X>; okravz@yandex.ru

Aleksandr M. Sinitca, Senior Researcher at the Department of Radio Engineering Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI"; 5f, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9869-4909>; amsinitca@etu.ru

Mikhail I. Bogachev, Dr. Sci. (Eng.), Associate Professor, Principal Researcher at the Department of Radio Engineering Systems, St Petersburg State Electrotechnical University "LETI"; 5f, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0356-5651>; mibogachey@etu.ru

Airat R. Kayumov, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department of Genetics at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7195-1557>; kairatr@yandex.ru