

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ЗУДА
ПРИ НЕКОТОРЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ДЕРМАТОЗАХ

В. В. Гладко, С. А. Масюкова, И. В. Ильина, Д. З. Тлостанова, А. Г. Макарова

Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Хронические дерматозы, сопровождающиеся зудом, представляют важную клиническую проблему. Современные исследования направлены на поиск значимых молекулярных маркеров и их роли в механизмах зуда при atopическом дерматите, микробной экземе и розацеа. Изучение данных молекулярных маркеров, определение наиболее значимых из них, их участие во взаимодействии микробиоценоза кожи и реакций ноцицепторов, а также их место в координации иммунологических и ноцицептивных каскадов с точки зрения гомеостаза расширяет наши возможности в поиске новых методов системной и топической терапии при зудящих дерматозах и розацеа.

Цель работы. На основании анализа опубликованных исследований определить наиболее значимые молекулярные маркеры и их роль в механизмах зуда при atopическом дерматите, микробной экземе и розацеа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: зуд, atopический дерматит, микробная экзема, розацеа, молекулярные механизмы

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Ильина Инна Валентиновна, e-mail: il.inna2012@yandex.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гладко В. В., Масюкова С. А., Ильина И. В., Тлостанова Д.З., Макарова А. Г. Молекулярные аспекты патофизиологии зуда при некоторых хронических дерматозах. Вестник медицинского института непрерывного образования. — 2023. — Т. 3, № 2. — С. 14–19. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-2-14-19

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

MOLECULAR ASPECTS OF THE PATHOPHYSIOLOGY OF
ITCH IN SOME CHRONIC DERMATOSES

V. V. Gladko, S. A. Masyukova, I. V. Ilyina, D. Z. Tlostanova, A. G. Makarova

Medical Institute of Continuing Education of Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH),
Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Chronic dermatoses accompanied by itching are an important clinical problem. The modern research research is aimed at finding significant molecular markers and their role in the mechanisms of itching in atopic dermatitis, microbial eczema and rosacea. The study of these molecular markers, the identification of the most significant of them, their participation in the interaction of skin microbiocenosis and nociceptor reactions, as well as their place in the coordination of immunological and nociceptive cascades from the point of view of homeostasis, expand our possibilities in the search for new methods of systemic and topical therapy for itchy dermatoses and rosacea.

Aim. To determine the most significant molecular markers and their role in the mechanisms of itching in atopic dermatitis, microbial eczema and rosacea.

KEYWORDS: itching, atopic dermatitis, microbial eczema, rosacea, molecular markers

CORRESPONDENCE: Ilyina Inna Valentinovna, e-mail: il.inna2012@yandex.ru

FOR CITATIONS: Gladko V.V., Masyukova S.A., Ilyina I.V., Tlostanova D.Z., Makarova A.G. Molecular aspects of the pathophysiology of itching in some chronic dermatoses. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2023. — V. 3, № 2. — P. 14–19. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-2-14-19

FUNDING SOURCE: The authors declare no funding for the study.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время хронические дерматозы, сопровождающиеся зудом, представляют важную клиническую проблему. Зудящие дерматозы ухудшают качество жизни пациентов не только в связи с влиянием на их социальное поведение, но и вследствие увеличения резистентности к проводимому лечению, а также в связи с частым развитием тяжелых форм заболевания, сопровождающихся временной утратой трудоспособности [1].

На сегодняшний день общепризнано наличие психовегетативных нарушений у пациентов с атопическим дерматитом, микробной экземой и розацеа. Доказано, что в коже существует относительно самостоятельная морфонеуроиммунноэндокринная система, которая осуществляет практически все звенья функциональных проявлений общего покрова человека и животных [2]. Эта система, безусловно, является частью координированных физиологических процессов, поддерживающих большинство устойчивых состояний организма. Одну из важнейших ролей в поддержании гомеостаза в структурно-функциональной организации кожи играет иммунная система. Основные проявления иммунных нарушений выражаются в дисбалансе провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. Однако вопросы взаимодействия микробиоценоза кожи и реакций ноцицепторов в возникновении воспаления и зуда, координация иммунологических и ноцицептивных каскадов с точки зрения гомеостаза изучена недостаточно.

Актуальной научно-практической задачей является систематизация данных комплексного клинико-иммунологического изучения взаимодействия врожденного иммунитета, адаптивного иммунитета и нейрогенного воспаления при атопическом дерматите (АД), микробной экземе (МЭ) и розацеа и определение его роли в патогенезе зуда при данных хронических дерматозах, что позволит научно обосновать новые подходы к диагностике нарушений и выбору терапии, адекватной тяжести клинических проявлений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ опубликованных исследований, касающихся изучения механизмов зуда при атопическом дерматите, микробной экземе и розацеа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По современным данным распространенность атопического дерматита среди детского населения составляет до 20 %, среди взрослого населения — 2–8 %. Согласно данным Федерального статистического наблюдения в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость атопическим дерматитом составила 188,2 случаев на 100 000 населения, а распространенность — 426,3 случая на 100 000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость атопическим дерматитом составила 774,4 случаев на 100 000 соответствующего населения, а распространенность — 1589,4 случаев на 100 000 всего населения [3].

На долю экземы по данным разных исследователей приходится от 15,0 до 26,8 % в структуре кожной патологии. Мировая статистика указывает, что распространенность экземы составляет около 1–2 % взрослого населения планеты, а удельный вес среди другой кожной патологии равен 30–40 %. [4]. Микробный вариант экземы регистрируется в 12–27 % случаев среди всех экзематозных поражений [5].

Распространенность розацеа по данным многочисленных исследований колеблется от 2 % до 10 %. Заболевание начинается в большинстве случаев в наиболее социально активном возрасте — на третьем-четвертом десятилетии жизни [6–9].

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [3].

Атопический дерматит представляет собой сложное многофакторное заболевание, связанное не только с генетическими факторами, но и с факторами окружающей среды. Термин «атопия» впервые ввел в 1922 году А. Ф. Кока (А. F. Coca) для определения наследственных форм повышенной чувствительности организма, которые характеризуются наличием гуморальных антител и встречаются главным образом у людей [10]. Современный научный поиск заключается в установлении ясности в следующем вопросе: является ли атопический иммунный ответ и воспаление реакцией только на воздействие экзогенных аллергенов, или это ответ на совместное взаимодействие с эндогенными аутоантигенами [11, 12].

Известно, что организм реагирует воспалительной реакцией не только в ответ на инвазию патогенов, но и на повреждение ткани. В исследовании Kiehl P. et al., 2001 на примере 31 биопсии кожи пациентов с АД получены данные, что в острой фазе заболевания повышена активность человеческой лейкоцитарной эластазы (ЧЛЭ) — фермента, относящегося к группе сериновых протеаз. Этот фермент присутствует в азурофильных гранулах нейтрофилов и участвует в разрушении тканей при широком спектре воспалительных заболеваний [13]. Активируемые протеазой рецепторы (PAR-2) приводятся в активное состояние и под воздействием аллергенов, что было показано в более позднем исследовании Cork M. J. et al., 2006. Это вызывает снижение скорости восстановления эпидермального барьера. Добавление ингибиторов протеаз или антагонистов PAR-2 нормализует данный параметр у пациентов [14].

Микробиота кожи воздействует на иммунные клетки через эпителиоциты. Последние выделяют фактор стволовых клеток (stem cell factor) SCF, способствуя как правильной локализации иммунных клеток в дерме, так и их рекрутированию в кожу. По выводам Wang Z. et al., 2017 микробиом кожи при АД способствует созреванию тучных клеток, запуская SCF. Данное

исследование показало новый механизм взаимодействия микроорганизмов с иммунной системой человека через кератиноциты под влиянием SCF [15].

На основании бактериального исследования кожи больных atopическим дерматитом Williams M. R., Gallo R. L., 2017 было выяснено, что воспалительные очаги часто колонизировались *Staphylococcus aureus*. Авторами выдвинуто предположение, что сам патоген является причиной развития atopического дерматита, т.к. колонизация *S. aureus* кожи детей предшествует клинической манифестации АД. В эксперименте, который был проведен *in vitro* на мышах, было достоверно определено, что токсины, выделяемые *S. aureus* (токсин-1 синдрома токсического шока, энтеротоксины, эксфолиативные токсины), протеазы стафилококка (например, стафилококковая внеклеточная металлопротеиназа ауреолизин, сериновая протеаза V8 — глутамилендопептидаза, разрушающая эпидермальный барьер и активирующая синтез Th2 в коже) и лизины (например, а-токсин и фенол-растворимые модули) стимулируют развитие воспаления в клетках кожи и, как следствие, индуцируют кожные фенотипы АД. Авторы пришли к выводу, что колонизация *S. aureus* у людей, генетически восприимчивых, способствует развитию АД [16].

Во врожденной системе защиты организма участвует пот. В поту содержатся антимикробные пептиды кателицидин (LL-37), β -дефензины и дермцидин [17]. Пот в значительной степени способствует поддержанию гомеостаза кожи, в частности, контролю температуры, биологической защите и увлажнению поверхности кожи. Испарение пота с поверхности кожи помогает контролировать температуру тела. Murota. H. et al., 2018, приводят данные о механизме нарушения потоотделения у пациентов с АД, при котором потоотделение уменьшается за счет: а) закупорки потовых пор кератиновыми пробками; б) нарушения выработки и секреции пота потовыми железами (вегетативный дисбаланс, сниженная чувствительность к ацетилхолину в постганглионарных нейронах и аллергическое воспаление) и в) просачивание пота из потовых желез и пропитывание окружающей ткани. У взрослых с АД выделение пота со временем замедляется, чему способствуют и гистамины, доказанные мощные ингибиторы вызванного ацетилхолином потоотделения, что приводит к состоянию ангидроза. Пониженное потоотделение усугубляет симптомы дерматита, поскольку при этом развивается сухость кожи, повышенная восприимчивость к патогенам и задержка теплоотдачи [17].

Результаты исследования Bastock RA. et al., 2021 демонстрируют, что небольшие, физиологически значимые изменения температуры окружающей среды влияют на экспрессию генов *S. aureus*, которая, как полагают авторы, влияет на переход от комменсального к инвазивному состоянию патогена. Заслуживают внимания полученные авторами данные, что внутриклеточная персистенция *S. aureus* при 34 °C и 37 °C была

сопоставимой, в то время как внутриклеточная инвазия *S. aureus* при 34 °C была ниже по сравнению с таковой при 37 °C [18].

В этиологии микробной экземы микробиоте кожи определена основная роль, что подтверждается многочисленными исследованиями. В патогенезе МЭ преобладают инфекционные аллергены — бактериальные, вирусные, грибковые, поэтому основная концепция патогенеза МЭ — иммуноаллергическая. Решающая роль отводится бактериальной сенсибилизации при ведущей роли того же *S. aureus*, а также *Streptococcus b-hemolyticus* [19].

Исследования иммунологической реактивности у больных МЭ выявили изменения в иммунном ответе на уровне врожденного и адаптивного иммунитета в виде недостаточности в клеточном звене иммунитета, дисбалансе цитокинового профиля, а также нарушений гуморального иммунного ответа [20].

По мнению большинства исследователей, центральное место в патогенезе розацеа может также занимать несогласованность врожденного и адаптивного иммунного ответа. Основные проявления иммунных нарушений выражаются в дисбалансе провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, сериновых протеаз, антимикробных пептидов (кателицидин, бета-дефензины) и Toll-подобных рецепторов (TLRs) [21, 22]. Однако в качестве безусловно значимого фактора в развитии розацеа рассматривается провокация нейрогенного воспаления разнообразными триггерами, которым постоянно подвергается кожа лица predisposed людей. Ряд авторов считает, что заболевание обусловлено активацией сенсорных нервных окончаний, высвобождающих в окружающую среду нейропептиды, которые, в свою очередь, активируют кровеносные сосуды и клетки иммунной системы, что приводит к воспалительному процессу, определяемому как нейрогенное воспаление. В 2011 году открыты несколько нейромедиаторов и нейрорецепторов, активирующихся при розацеа [23]. Нейропептидные рецепторы к пептиду, связанному с геном кальцитонина (CGRP), субстанция P, а также ионные каналы переходных рецепторных потенциалов (TRP) с относительной неселективной проницаемостью для катионов могут быть активированы с помощью типичных факторов, провоцирующих розацеа, таких как инсоляция, острая пища, изменение температуры окружающей среды [24].

Известно, что рецептор TRPA1 отвечает на термические и механические стимулы, а также является основным хемосенсором. Вещества, активирующие TRPA1 (именно к таким относятся Аллилизотиоцианат (АИТС), определяющий острый вкус горчицы, хрена и васаби, коричный альдегид из корицы, сераорганические соединения из чеснока и лука, слезоточивый газ, акролеин и кротоновый альдегид, содержащиеся в сигаретном дыме и др.), вызывают жжение, механическую и термическую гиперчувствительность, кашель, раздражение глаз, чихание, образование слизи, а также

нейрогенное воспаление. Известно также, что повышенная активность TRPA1 приводит к возникновению хронического кожного зуда и аллергического дерматита, а также связана с «синдромом эпизодической боли» — наследственным заболеванием, которое характеризуется неожиданно возникающей изнурительной болью при стрессе. В медицинском аспекте TRPA1 сегодня рассматривается как один из мишеней для создания новых противовоспалительных и обезболивающих лекарственных средств [25].

Особенное значение при нейрогенном воспалении имеют рецепторы, связывающиеся с G-белком — G-белок сопряженные рецепторы (GPCR), которые стимулируют самоподдержание данного процесса. Наравне с последними рецепторы PAR-2 и PAR-4 и связанные с Mas рецепторами (протоонкоген, относится к рецепторам к ангиотензину 1–7) G-белки (Mrgprs) активируют протеазы, нейропептиды и медиаторы кератиноцитов. Прерывание данной цепочки реакций может привести к улучшению качества жизни больного [26].

Нейро-эндокринные расстройства, по современным представлениям, могут быть взаимосвязаны с нарушениями в пищеварительной системе. Из-за двусторонней связи между кишечной микробиотой и осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН или англ. HPA) различные нарушения кишечной микробиоты связаны с дисрегуляцией оси HPA и наоборот [27]. Очевидно, что токсичные продукты кишечной микробиоты, такие как эндотоксин и пептидогликан, способны преодолевать барьер кишечного эпителия в условиях повышенной проницаемости и стимулировать HPA либо непосредственно, либо посредством активации иммунной системы [28]. Ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники является основной нейроэндокринной системой, которая контролирует различные процессы в организме в ответ на стресс [27]. Стресс через воздействие на рецепторы кортикотропин-релизинг-фактора (CRH-R) приводит к увеличению содержания гормонов стресса, субстанции P (SP) и в итоге — к активации универсального ядерного транскрипционного фактора каппа-би (Nk-kB) [29].

Зуд является наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с кожными заболеваниями и системными состояниями. Ранее в молекулярном механизме зуда ведущая роль отводилась гистамину, но его применение не является эффективным при многих нозологиях [30]. Одним из наиболее описанных рецепторов зуда является Mrgpr (от Mas-related G protein-coupled receptor, где Mas относится к рецепторам к ан-

гиотензину 1–7). Mrgprs (иногда обозначают как Mrg/SNSR) входит в семейство G-белок сопряженных рецепторов) [26]. Исследования последнего десятилетия показали, что эпидермис тесно взаимодействует с нервными окончаниями. Нейропептиды, протеазоактивные рецепторы способны взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как TLRs, способны инициировать провоспалительные цитокины (IL-1, IL-2, IL-α и др, ФНО-α), кроме этого, высвобождаются вазоактивные амины, которые облегчают инфильтрацию нейтрофилами и Т-клеток. Уменьшая активность тимического стромального лимфопоэтина TSLP, относящегося к семейству цитокинов IL-2 и способствующего Th2-опосредованным воспалительным реакциям, можно уменьшать проявление кожного зуда у больных [26].

Поэтому кожное нейрогенное воспаление необходимо рассматривать как многонаправленное, многоклеточное явление, схожее с воспалением, индуцируемое сенсорными нервами. Для разрыва патологических цепочек реакций необходимо таргетное воздействие на GPCR, блокирование повышения внутриклеточного кальция, PAR-2, PAR-4, Mrgprs [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значительный прогресс в области изучения молекулярных механизмов зуда показал, что важная роль в возникновении зуда и воспаления при некоторых хронических дерматозах отводится экспрессии рецепторов MrgprX1, ионным каналам переходных рецепторных потенциалов TRP-рецепторов подсемейства анкириновых (TRPA1) и подсемейства ваниллоидов (TRPV1 и TRPV4), называемых «клеточными сенсорами». Они обладают способностью взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как Toll-подобные рецепторы (TLRs), активируемые протеазой рецепторы (PAR), которые участвуют в дегрануляции тучных клеток. Кроме этого, снижая активность тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) также можно уменьшать проявление кожного зуда. Дальнейшее включение иммунологических и ноцицептивных каскадов за счет активизации цитокинов, таких как IFN-γ, IL-4, TNF-α, IL-10, IL-17A, IL-23 и нейропептидов (SP, CGRP, соматостатин, β-эндорфин) способствует развитию нейрогенного воспаления и зуда.

Таким образом, определение роли микробиоценоза кожи, реакций ноцицепторов, а также координация иммунологических и ноцицептивных каскадов с точки зрения гомеостаза расширяет наши возможности в поиске новых методов системной и топической терапии при зудящих дерматозах и розацеа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Холодилова Н. А., Монахов К. Н. Новое в коррекции кожного зуда у пациентов с зудящими дерматозами. // Клиническая дерматология и венерология. — 2019. — 18(4). — С. 469–478. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918041469>.
2. Мяделец М. О., Мяделец В. О., Мяделец О. Д. Морфонеуроиммунэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и ее барьерно-защитных функциях. Часть 1 // Вестник ВГМУ. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 9–19.
3. Атопический дерматит // Клинические рекомендации. 2021-2022-2023. — Утверждены Минздравом РФ.
4. Экзема // Клинические рекомендации. — 2021-2022-2023. — Утверждены Минздравом РФ.
5. Резцова, П. А. Оценка эффективности фототерапии для лечения пациентов, больных микробной экземой/ П. А. Резцова, К. И. Разнатовский, А. А. Вашкевич и др // Клиническая дерматология и венерология. — 2020. — 19 (5). — С. 655–660.
6. Олисова О. Ю., Кочергин Н. Г., Смирнова Е. А. Современная наружная терапия среднетяжелых форм розацеа // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2016. — 19(6). — С. 328–334. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-328-334>.
7. Потеев Н. Н., Новожилова О. Л., Потапова С. В., Хамаганова И. В. Асимметричная розацеа. К Асимметричная розацеа // Клиническая дерматология и венерология. — 2019. — 18(2). — С. 150–153. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021150>.
8. Хайрутдинов В. Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении // Эффективная фармакотерапия. — 2014. — № 19. — С. 32–37.
9. Митрошина В. П., Мустафина Г. Р., Халиков А. А., Кузнецов К. О. Современные аспекты патофизиологии и лечения розацеа // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 4. — URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31997>.
10. Coss A. F. a. Cooke R. A. Classification of phenomena of hypersensitiveness // J. Immunol. — V. 8. — P. 163, 1923.
11. Волкова Е. Н. Объективные критерии оценки интенсивности деструктивных процессов при хронически протекающих дерматозах (сообщение 2) / Е. Н. Волкова, Е. А. Короткая, С. Г. Морозов, И. В. Елистратова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2012. — № 2. — С. 40–44. — EDN PFBDDZ.
12. Гариб Ф. Ю. Механизмы иммунной толерантности к аутоантигенам, плоду, микробиому и патогенам / Ф. Ю. Гариб, А. П. Ризопулу // Практическая аллергология. — 2022. — № 1. — С. 42–51. — DOI 10.46393/27129667_2022_1_42. — EDN VLLOKI.
13. Kiehl P. et al. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining // British Journal of Dermatology. — 2001. — V. 145. — № 5. — P. 720–729. / Oliver Wiedow, Kirstin Muhle, Volker Streit, Yoshimura Kameyoshi. Human eosinophils lack human leukocyte elastase Biochimica et Biophysica Acta 1315 (1996). — P. 185–187.
14. Cork M. J. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2006. — V. 118. — № 1. — P. 3–21.
15. Wang Z. Skin microbiome promotes mast cell maturation by triggering stem cell factor production in keratinocytes. Z. Wang, N. Mascarenhas, L. Eckmann, Y. Miyamoto, X. Sun, T. Kawakami, A. Di Nardo // J Allergy Clin Immunol. 2017 Apr;139(4):1205-1216. e6. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.019. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27746235; PMCID: PMC5385284.
16. Williams M. R., Gallo R. L. Evidence that Human Skin Microbiome Dysbiosis Promotes Atopic Dermatitis // J Invest Dermatol. 2017;137(12):2460-2461. doi:10.1016/j.jid.2017.09.010.
17. Murota H. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis / H. Murota, K. Yamaga, E. Ono, I. Katayama // Allergol Int, 67 (4) (2018) — P. 455–459, 10.1016/j.alit.2018.06.003.
18. Bastock R. A., Marino E. C., Wiemels R. E., Holzschu D. L., Keogh R. A., Zapf R. L., Murphy E. R., Carroll R. K. 2021. Staphylococcus aureus responds to physiologically relevant temperature changes by altering its global transcript and protein profile. mSphere 6: e01303-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.01303-20>.
19. Соколова Т. В. Клиническое мышление — основа выбора рациональной тактики ведения больных микробной экземой/ Т. В. Соколова, А. П. Малярчук // Consilium Medicum. Дерматология. (Прил.). — 2011; 2. — С. 6–13.
20. Дедкова А. В. Антимикробная активность серамила (синтетического миелопептида) при терапии больных инфекционной экземой / А. В. Дедкова, Л. А. Юсупова // Практическая медицина. — 2011. — № 4(52). — С. 149–152. EDN OIYJYP.
21. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V. D., et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. // J Invest Dermatol Symp Proc. — 2011. — 15:2–11.
22. Del Rosso J. Q. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care/ J. Q. Del Rosso, D. Thiboutot, R. L. Gallo et al. // Cutis. — 2013. — 92:234–240.
23. Steinhoff M. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea / M. Steinhoff et al. // J Invest Dermatol Symp Proc. — 2011. — Dec;15(1). — P. 2–11. doi: 10.1038/jidsymp.2011.7.
24. Anzengruber F., Czernielewski J., Conrad C., Feldmeyer L., Yawalkar N., Häusermann P., Cozzio A., Mainetti C., Goldblum D., Lächli S., Imhof L., Brand C., Laffitte E., Navarini A. A. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. — 2017. — Nov;31(11) — P. 1775–1791. doi: 10.1111/jdv.14349. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28833645.
25. Логашина Ю. А. TRPA1 канал — регулятор нейрогенного воспаления и боли: структура, функция, роль в патофизиологии, терапевтический потенциал лигандов / Ю. А. Логашина, Ю. В. Королькова, С. А. Козлов, Я. А. Андреев // Биохимия. — 2019. — Т. 84, № 2. — С. 172–190. — DOI 10.1134/S0320972519020027. — EDN YVEXXF.

26. Peters E. M. The neuroendocrine-immune connection regulates chronic inflammatory disease in allergy // *Chem Immunol Allergy*. — 2012. — 98:240-52. doi: 10.1159/000336527. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22767067.
27. J. Kelly et al. Breaking down the barriers/ *Frontiers in Cellular Neuroscience*/October 2015(9)392 <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/en/two-new-studies-support-link-gut-microbiome-multiple-sclerosis/>.
28. Farzi A., Fröhlich, E. E. & Holzer, P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics* 15, 5–22 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5>.
29. Christos C. Zouboulis Andreas D. Katsambas Albert M. Kligman Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea // Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. — 2017.
30. Kodji X., Aubdool A. A., Brain S. D. Evidence for physiological and pathological roles for sensory nerves in the microvasculature and skin.// *Curr Res Transl Med*. — 2016. — Oct-Dec;64 (4) — P. 195–201. doi: 10.1016/j.jretam.2016.09.002. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27939458.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гладько Виктор Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». 125080 Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11. <http://orcid.org/0000-0003-3087-5038> SPIN-код: 7187-4138, AuthorID: 297835

Масюкова Светлана Андреевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». 125080 Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11. <http://orcid.org/0000-0001-9573-9024> SPIN-код: 6252-2570, AuthorID: 738097

Ильина Инна Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11. <https://orcid.org/0000-0003-2548-0891> ResearcherID: H-1707-2018 SPIN-код: 9826-8931, AuthorID: 639603

Тлостанова Дана Залимовна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». 125080 Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11.

Макарова Анастасия Геннадьевна — преподаватель кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». 125080 Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

В. В. Гладько — концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи.

С. А. Масюкова — концепция, дизайн, анализ литературы, подготовка текста статьи.

И. В. Ильина — анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Д. З. Тлостанова — анализ литературы, сбор и обработка материала.

А. Г. Макарова — анализ литературы, сбор и обработка материала, подготовка текста статьи.

ПОСТУПИЛА: 02.02.2023

ПРИНЯТА: 15.04.2023

ОПУБЛИКОВАНА: 27.06.2023