

DOI 10.26886/2523-6946.1(2)2018.3

UDC 616.53-002:577.217.56:577.25

INTERDEPENDENCE OF VIOLATIONS OF CYTOKINE PEPTIDE SIGNAL MOLECULES IN PATIENTS WITH ACNE

V. V. Bocharova, MD, PhD

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

Despite numerous studies of etiology and pathogenesis of acne, this disease is one of the extended ones dermatoses worldwide among young people. One of the insufficiently solved problems of acne is to establish the role of peptide signaling molecules in the mechanisms of sebum formation and inflammation of the skin. The aim is to investigate the content of cytokine peptide signal molecules of various functional groups in the blood of patients with acne and their interrelations and to clarify their role in the process of inflammation of the sebaceous complex in this dermatosis. The study included 117 patients with acne, who determined the serum levels of the tumor necrosis factor-alpha (TNF α), interleukin-6 (IL-6), transforming growth factor-beta (TGF β 1), interferon-gamma (IFN γ) ELISA using appropriate reagent kits from Bender MedSystem, Vienna (AT). The statistical processing of the research data was carried out using the licensed program "STATISTICA®6.0". In all patients with acne, an acute-inflammatory papulopustular form of dermatosis was diagnosed. ELISA results established the presence of all patients with changes in serum levels of the investigated peptide molecules (cytokines) of varying severity, which differed significantly from those of the control group. Established correlation links between the blood levels of the cytokine peptide signal molecules studied (TNF α with IL-6 and TGF β 1, IL-6 with TGF β 1 and IFN γ , TGF β 1 with IFN γ), confirms the presence of cellular and intercellular and molecular interactions of cytokines in the inflammatory process of the sebaceous

complex in patients with acne, causing the formation of immune responses aimed at restoring physiological morphological and functional parameters of the skin and its appendages. Cytokines of various functional groups influence the clinical manifestations of acne: the appearance of comedones (IL-1), the development of skin inflammation in the sebaceous gland (TNF α , IFN γ), the presence of complicated deep forms of acne (TGF β 1), which is due to their complex effect on a many of pathophysiological processes in this dermatosis (initiation of cell damage, atrophy, dedifferentiation, etc.).

Keywords: acne, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, transforming growth factor-beta1.

В. В. Бочарова, кандидат медичних наук. Взаємозалежність порушень цитокінових пептидних сигнальних молекул у хворих на вугрову хворобу / Одеський національний медичний університет, Україна, Одеса

Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу вугрової хвороби це захворювання є одним із найпоширеніших дерматозів в усьому світі серед осіб молодого віку. Однією з недостатньо вирішених проблем вугрової хвороби є з'ясування ролі пептидних сигнальних молекул в механізмах себогенезу та запалення шкіри Мета роботи – дослідити вміст у крові хворих на вугрову хворобу цитокінових пептидних сигнальних молекул різних функціональних груп та їх взаємозв'язки і з'ясувати їх роль у процесі запалення полісебаційного комплексу при цьому дерматозі. В дослідження було включено 117 хворих на вугрову хворобу, яким було проведено дослідження вмісту у сироватці крові фактору некрозу пухлин-альфа (TNF α), інтерлейкіну-6 (IL-6), трансформуючого фактору росту-бета (TGF β 1), інтерферону-гама (IFN γ) методом імуноферментного аналізу із використанням відповідних наборів реактивів фірми «Bender MedSystem», Vienna (AT). Статистичну

обробку даних дослідження проводили за допомогою ліцензованої програми «STATISTICA®6.0». У всіх обстежених хворих на вугрову хворобу було діагностовано гострозапальну папуло-пустульозну форму дерматозу. Результати імуноферментного аналізу дозволили встановити наявність у всіх хворих змін вмісту у сироватці крові хворих на вугрову хворобу досліджених пептидних молекул (цитокинів) різного ступеня виразності, що достовірно відрізнялися від аналогічних досліджених показників контрольної групи. Встановлено значимі кореляційні взаємозв'язки між вмістом у крові досліджених пептидних сигнальних молекул ($TNF\alpha$ з $IL-6$ і $TGF\beta_1$; $IL-6$ з $TGF\beta_1$ і $IFN\gamma$; $TGF\beta_1$ з $IFN\gamma$, що підтверджує наявність висококомунікативних міжклітинних та молекулярних взаємодій цитокинів при запальному процесі полісебаційного комплексу у хворих на вугрову хворобу, що обумовлює формування імунних реакцій, спрямованих на відновлення фізіологічних морфофункціональних параметрів шкіри та її придатків. Цитокини різних функціональних груп впливають на особливості клінічних проявів вугрової хвороби – появу комедонів ($IL-1$), розвиток запалення шкіри в області сальних залоз ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$), наявність ускладнених глибоких форм акне ($TGF\beta_1$), що обумовлено їх комплексним впливом на низку патофізіологічних процесів при цьому дерматозі (ініціація пошкодження клітин, атрофія, дедиференціація та ін.).

Ключові слова: вугрова хвороба, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа, інтерферон-гамма, трансформуючий фактор росту-бета1.

Вступ. Незважаючи на численні дослідження етіології та патогенезу вугрової хвороби це захворювання є одним із найпоширеніших дерматозів в усьому світі серед осіб молодого віку [1,

2]. Однією з недостатньо вирішених проблем вугрової хвороби є з'ясування ролі пептидних сигнальних молекул в механізмах себогенезу та запалення шкіри (за умов розвитку патологічних його порушень), що може бути вагомим чинником недостатньої ефективності різноманітних методів лікування відповідних хворих [3, 4].

До функцій пептидних сигнальних молекул належить забезпечення міжклітинних комунікацій, і цей процес в живих організмах закріплено еволюційно і контролюється генетично [5]. Слід зазначити, що з числа «підозрюваних» у минулі роки в регуляторних властивостях молекулярних систем багато так і не було знайдено (наприклад – кейлони), у той же час, розподіл тих, що досліджуються на теперішній час, на «регуляторні» (нейропептиди, кишечні пептиди) та «цитокіни» (інтерлейкіни – IL, інтерферони – IFN, фактор некрозу пухлин – TNF, фактори росту – GF та ін.) є також умовним, і як за самою назвою, так і за властивістю цих пептидів не в повній мірі віддзеркалюють їх функціональні призначення. У відношенні впливу пептидних сигнальних молекул на процеси себогенезу робіт взагалі вкрай недостатньо [6, 7].

Дослідження виконано в межах комплексної НДР Одеського національного медичного університету «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» (0116U008932).

Мета – дослідити вміст у крові хворих на вугрову хворобу цитокінових пептидних сигнальних молекул різних функціональних груп та їх взаємозв'язки і з'ясувати їх роль у процесі запалення полісебаційного комплексу при цьому дерматозі.

Матеріали та методи. В дослідження було включено 117 хворих на вугрову хворобу (гострозапальну форму), діагноз яким встановлювався на основі даних скарг, анамнезу, клінічних і

загальнолабораторних обстежень, базуючись на загальноприйнятих рекомендаціях щодо лікувально-діагностичних критеріїв відповідної нозологічної одиниці; серед хворих осіб чоловічої статі було 39, жіночої – 78; віковий діапазон знаходився в межах від 18 до 25 років.

Усім хворим було проведено дослідження вмісту у сироватці крові пептидних сигнальних молекул – цитокінів: фактору некрозу пухлин-альфа (TNF α), інтерлейкіну-6 (IL-6), трансформуючого фактору росту-бета (TGF β_1), інтерферону-гамма (IFN γ) методом імуноферментного аналізу із використанням наборів реактивів фірми «Bender MedSystem» (BMS), Vienna, AT («Human TNF- α ELISA, 96»; «Human IL-6 ELISA, 96»; «Human TGF- β_1 ELISA, 96»; «Human IFN- γ ELISA, 96»).

Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб-добровольців.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою ліцензованої програми «STATISTICA®6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) із застосуванням непараметричних методів; достовірно значимими вважали результати при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У всіх обстежених хворих на вугрову хворобу із гострозапальною папуло-пустульозною формою дерматозу, у переважної більшості (у 88 – 75,2%) спостерігався середній ступінь тяжкості клінічних проявів (оцінювалися за стандартами МОЗ України).

Результати імуноферментного аналізу дозволили встановити наявність у всіх хворих змін вмісту у сироватці крові хворих на вугрову хворобу досліджених пептидних молекул (цитокінів) різного ступеня виразності, що достовірно відрізнялися від аналогічних досліджених показників контрольної групи (табл.).

Таблиця

Вміст у сироватці крові хворих на вугрову хворобу цитокінових пептидних сигнальних молекул

Показники	Контрольна група (n=35)	Хворі на вугрову хворобу з різним ступенем тяжкості клінічного перебігу дерматозу		
		легкий (n=16)	середній (n=88)	тяжкий (n=13)
TNF α , пг/мл	6,50 \pm 0,42	8,58 \pm 0,50*	10,88 \pm 0,93*	13,33 \pm 0,43**
IL-6, пг/мл	3,65 \pm 0,38	5,15 \pm 0,41*	6,86 \pm 0,52*	8,28 \pm 0,57**
TGF β ₁ , нг/мл	6,90 \pm 0,28	9,18 \pm 0,32*	11,94 \pm 0,74*	14,49 \pm 0,80**
IFN γ , пг/мл	23,06 \pm 1,64	28,13 \pm 1,72*	16,59 \pm 1,20*	12,72 \pm 1,10*

Примітка. Різниця між показниками осіб контрольної групи та хворих на вугрову хворобу статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Як свідчать дані, що наведені в табл., у сироватці крові хворих на вугрову хворобу спостерігається підвищення вмісту TNF α , IL-6, TGF β ₁, причому найбільш виразні – при тяжкому ступені перебігу дерматозу; зміни вмісту IFN γ мали різноспрямований характер, у залежності від тяжкості перебігу дерматозу, достовірне підвищення – при легкому ступені і, навпаки – зниження при середньотяжкому та тяжкому; різниця досліджених показників при різній тяжкості захворювання також була достовірною ($p < 0,05$). Аналіз даних дозволив також встановити наявність значимих кореляційних взаємозв'язків між вмістом у крові досліджених пептидних сигнальних молекул при легкому ступені перебігу вугрової хвороби: TNF α з IL-6 і TGF β ₁ (коефіцієнти кореляції – $r = 0,979$ і $r = 0,982$, відповідно) та IL-6 з TGF β ₁, ($r = 0,977$); у хворих із середньотяжким ступенем перебігу дерматозу: IL-6 з TGF β ₁, TNF α і IFN γ (пряма залежність – $r = 0,923$, $r = 0,924$ і зворотна – $r = -0,925$, відповідно); TNF α з TGF β ₁ і IFN γ (різноспрямовані зв'язки: $r = 0,996$ і $r = -0,997$, відповідно) та TGF β ₁ з IFN γ (зворотна – $r = -0,998$). При тяжкому

перебігу захворювання виявляються кореляційні зв'язки аналогічної сили та спрямованості між такими ж показниками вмісту у крові цитокінів, як і у хворих із середнім ступенем тяжкості вугрової хвороби (IL-6 з $TGF\beta_1$, $TNF\alpha$ і $IFN\gamma$: $r=0,990$, $r=0,973$ і $r=-0,977$, відповідно; $TNF\alpha$ з $TGF\beta_1$ і $IFN\gamma$: $r=0,978$ і $r=-0,967$, відповідно; $TGF\beta_1$ з $IFN\gamma$ – $r=-0,979$), у той час як у хворих із легким ступенем дерматозу значимих кореляційних зв'язків $TNF\alpha$, IL-6 і $TGF\beta_1$ з $IFN\gamma$ не спостерігається. Це підтверджує наявність висококомунікативних міжклітинних та молекулярних взаємодій цитокінів при запальному процесі полісебаційного комплексу у хворих на вугрову хворобу, що обумовлює формування імунних реакцій, спрямованих на відновлення фізіологічних морфофункціональних параметрів шкіри та її придатків (сально-волосяних фолікулів).

Отримані результати свідчать про значення як порушень системи цитокінових пептидних сигнальних молекул в процесі себогенезу та розвитку акне (взагалі), так і про важливість функціонального стану їх різних груп (інтерлейкінів, інтерферонів, факторів росту), що може пояснюватися модуляцією ними поверхневих рецепторів клітин, компенсаторних механізмів, спрямованих на попередження більш тяжкого перебігу захворювання (гальмування розвитку так званого «цитокінового шторму», включення Th-незалежного шляху імунної відповіді, та ін.).

Звертає на себе увагу те, що у обстежених хворих на вугрову хворобу залучаються до патофізіологічного кола змін не тільки ті цитокіни, які продукуються клітинами при їх ушкодженні ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $TGF\beta$), але й IL-6, секреція якого не залежить від пошкодження. Той факт, що у відповідь на дію основних стимулюючих факторів, які є найбільш універсальними для більшості захворювань і, у тому числі – для акне (мікротравми, інфікування, стрес окислювальний)

відбувається й індукція синтезу не окремих цитокінів, а – функціональних груп, може пояснюватися включенням таких потужних механізмів контролю їх функціонування як – генний та «іРНК-ферментативний» (спільність локалізації промоторів відповідних генів; співпадіння локалізації генів на хромосомах), у тому числі – з метою своєчасного припинення дії того чи іншого цитокіну (іРНК цитокінів містяться, як правило, на нетранслюючому кінці нуклеотидних послідовностей, які забезпечують взаємодію зі спеціалізованими РНКазами, і тому такі РНК нестабільні, і в клітинах вони швидко зникають після закінчення дії стимулів, що викликали індукцію відповідних генів). Одним із пояснень такої «узгодженої» реакції цитокінів може бути і те, що між ними виникають численні, так звані, «контури» позитивних та негативних зворотніх зв'язків. Саме цим може обумовлюватися той відомий факт, що різні цитокіни спроможні як взаємно гальмувати, так і значно посилювати ефекти один одного, при цьому здійснюються відносно стійкі альтернативні комплекси ефектів (наприклад, імунні Th-1 чи Th-2 відповіді). Ще одним поясненням такої сумісної реакції різних цитокінів може бути те, що їх рецептори (I типу) мають однакові особливості в амінокислотних послідовностях позаклітинних доменів та механізмах дії (через JAK-кінази та STAT-білки), і саме тому, зазвичай, виявляється декілька рецепторів до одного цитокіну, а ефекти різних із них «перекриваються», причому до одного і того ж ліганду відмічається «перехресна» специфічність різних рецепторів. У цьому відношенні зміни, що виявляються з боку IL-6, свідчать і про те, що його функція (як медіатора імунної системи) розповсюджується на численні її складові частини, тому що IL-6 секретується як мінімум 6 типами різних клітин (Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги, фібробласти, ендотеліоцити, опасисті клітини) та такими тканинами як жирова і м'язова.

На відміну від IL-6, IFN γ діє через II тип цитокинових рецепторів, які від рецепторів I типу відрізняються не тільки структурою позаклітинних доменів, але й механізмами генного контролю (гени IFN мають рідку особливість – відсутність інтронів, а індукція IFN здійснюється за допомогою двонитьовидної РНК). Надзвичайно важливим у відношенні патогенезу вугрової хвороби є те, що IFN індукується Т-лімфоцитами та лімфоцитами-кіллерами не тільки у разі вірусної інфекції, але й при активації антигенами (у тому числі – мікробними) або поліклональними мітогенами і є ключовим організатором Th-1 відповіді. Ще однією з особливостей IFN є те, що гени його фізіологічного індуктору (IL-18) знаходяться на 11 хромосомі (а не на хромосомі 2, як для більшості цитокинів із сімейства IL).

Тісний зв'язок цитокинових пептидних сигнальних молекул з представниками інших класів цих сполук стосується і властивості так би мовити «пересікання» їх впливів, зокрема це відноситься до TNF α . Важливим є також те, що функції різних інтерлейкінів визначаються тим, які клітини їх синтезують і на яких клітинах є відповідні рецептори. TNF (який раніше називали «кахексином», бо він вперше був виявлений у крові виснажених онкохворих) має важливе значення як для себогенезу, так і для розвитку вугрової хвороби взагалі. Навіть у вищезазначеній його назві («кахексин») підкреслювалось, що під його дією знижується не маса пухлини, а маса тіла хворого – за рахунок посилення ліпогенезу в жировій тканині та дегенерації м'язової тканини; реальний же «некроз пухлини» можливий також тільки при бактеріальному зараженні власне пухлини (що спостерігається рідко). Відомо біля 20 аналогів TNF, які відносять до різних класів лігандів (по диференціювальним антигенам – CD-ліганди, та рецепторам – FAS-ліганди). Як ліганди TNF, так і їх рецептори (їх понад 30 видів), вбудовані в плазматичну мембрану клітин-носіїв і можуть після

тримеризації або залишатися в мембрані, або – відділятися від трансмембранних доменів при дії специфічних протеаз.

В той же час підвищення рівня прозапальних цитокінів у подібних випадках розглядається як найбільш незалежний предикт неблагоприємного прогнозу перебігу захворювання. Одне із пояснень цього феномену може бути не стільки в факті колонізації мікробами шкіри, стільки – кишечнику хворих, тому що бактеріальні ендотоксини (проникнення яких у кровотік можливе через стінку кишечника у разі його функціональних порушень) взаємодіють із CD14-рецепторами імункомпетентних клітин і, таким чином, є причетними до «запуску» синтезу як TNF α , так і інших цитокінів. У такому разі і моноцити демонструють підвищену чутливість до ліпополісахаридів мембран мікроорганізмів. У той же час використання інгібіторів синтезу та активності TNF α (веснаріон, пентоксифілін, ентеросепт) не завжди забезпечує бажаного клінічного результату. Фактори росту відрізняються своїми властивостями від інших цитокінових пептидних сигнальних молекул і, перш за все тому, що вони діють через рецептори, які володіють тирозинкіназою активністю, і саме це й призводить до активації певного протеокіназного каскаду, який і передає сигнал від активованого рецептору на транскрипційні фактори «запуску» проходження клітин через певну упорядковану послідовність станів («клітинний цикл»). У подальшому певні додаткові умови спричиняють, як мінімум, один із трьох видів патофізіологічних феноменів – мітоз, диференціювання чи апоптоз. Взагалі (як і у відношенні до інших пептидних сигнальних молекул), термін TGF (Transforming Growth Factor) не є точним, так як (дослівно) – це фактори, які забезпечують (властиву пухлинним клітинам) проліферацію без прикріплення до субстрату, але тільки TGF α у цьому значенні відповідає термінології власне фактору росту, бо TGF β

володіє не тирозин-, а серин-/тріонін-активністю, а через вплив на N-клітини, як правило, пригнічує мітогенез. Тому, наявність TGF α розглядають як необхідну додаткову субстанцію для «проходження» (а не «входження») клітин по мітотичному циклу. В той же час, слід звернути увагу на те, що TGF не тільки експресуються в самих різноманітних тканинах (у тому числі – головному мозку та органах імунної системи), але й приймає участь у процесах, які відбуваються при відновленні тканин після ушкодження, у тому числі – стимуляції утворення елементів екстрацелюлярного матриксу і одночасному гальмуванні імунних реакцій. Особливо важливим у відношенні проблеми вугрової хвороби є те, що до сімейства TGF відносяться і такі сполуки як «активіни» та «інгібіни» (ауто- та паракринні регулятори функції статевих залоз). Важливим є і те, що TGF на N-клітинах стимулюють не проліферацію, а диференціацію.

Виділення із цих (та інших) клітин в проблемній для розвитку акне ділянці шкіри інших пептидних сполук спричиняє низку подій, які в значній мірі пояснюють особливості клінічного перебігу вугрової хвороби: 1) під впливом інтерлейкіну-1 відбуваються гістопатологічні зміни як при комедонах (тобто, реалізується модуляція незапального комедогенезу); 2) під впливом фактора некрозу пухлин експресуються молекули адгезії ендотеліоцитів, а під впливом інтерферону до того ж і молекули головного комплексу гістосумісності (HLA-DR), тобто – модулюється запальний компонент розвитку акне; 3) під впливом таких факторів росту як епідермальний та трансформуючий формується структура глибоких форм акне; ці ж фактори росту впливають і на механізм спонтанного регресування, який нерідко спостерігається при акне, так як вони інгібують ліпогенез і змінюють диференціювання себоцитів. За гіпотезою M. M. Downie et al. [8] цитокіни та фактори росту спочатку ініціюють пошкодження при акне, а потім,

розповсюджуючись вниз по сальній залозі, це призводить до атрофії та дедиференціації (тобто, перетворення себоцитів в кератиноцити; базальні себоцити можуть мігрувати до епідермісу, коли пошкоджуються епітеліоцити, які походять із сальної залози). Цей важливий молекулярний механізм в патогенезі вугрової хвороби реалізується за відомим «принципом леза Окама» – мінімізація кількості медіаторів, які контролюють розвиток хвороби, і відносно акне така «мінімізація» стосується чотирьох груп факторів цитокінової системи – інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, інтерферони, фактори росту (епідермальний, трансформуючий), які й індукують реакції залучення молекул адгезії (ICAM, E-селектин), головного комплексу гістосумісності (HLA-DR), інгібування ліпогенезу та ін., а також – специфічні процеси (гіперкорніфікацію і дедиференціацію, що відбуваються одночасно із формуванням комедону).

Узгодженість та етапність впливу різних факторів цитокінової системи (IL, TNF, IFN, GF) при розвитку акне можуть пояснюватися і загальними закономірностями сприйняття клітинних сигналів, які притаманні рецепції: 1) рецептори, як специфічний клас білкових молекул, зв'язують ту частину зовнішнього сигналу (фізіологічно активної молекули гістогормону), яка має назву ліганд (від «lighter» – «запальничка»); для однієї й тієї ж молекули може бути декілька типів рецепторів і, у залежності від присутності того чи іншого рецептору, ліганд гістогормону створює зовсім різні групи ефектів (у той же час різні гістогормони можуть діяти через одні і ті ж рецептори); 2) після зв'язування рецептору з лігандом останній доставляється до місця дії цієї молекули (з током крові, через міжклітинний простір або при прямому міжклітинному контакті); 3) результатом «доставки» ліганду до місця його дії є певна клітинна реакція, яка й забезпечує кінцевий біологічний ефект цієї молекули (агоністичний – якщо ліганд та

рецептор афінні, або антагоністичний – блокування дії, якщо ліганд та рецептор не відповідають одне одному); 4) окрім афінності (високої спорідненості) мають значення і специфічність центрів зв'язування (яких буває декілька) ліганду та рецептору; ці надзвичайно важливі властивості центрів зв'язування забезпечуються механізмами стеричного співпадання та формуванням численних слабких нековалентних зв'язків між лігандом та рецептором; 5) інший, не менш важливий механізм впливу лігандів залежить від того, що рецептор – це білкова молекула, яка набагато більша будь-якого ліганду (у тому числі – пептидного), що обумовлено необхідністю постійно змінювати свою конформацію внаслідок дії на них так званого «теплого шуму» від різних молекул; за певних умов настає рівновага, яка й забезпечує наступну (трансмембранну) передачу сигналу, і для цього в мембрані є так звані «адаптери» (для цитокінів, наприклад, G-білки); 6) забезпечення наступної взаємодії між транскрипційними ефектами здійснюється за допомогою «загального учасника», наприклад – білка СБР (Creb Binding Protein); наявність в транскрипційних комплексах такого «загального учасника» спричиняє можливість конкурентних відносин між транскрипційними ефектами (наприклад, антагонізм), які все ж таки є взаємозалежними (двобічними).

Висновки. Перспективи подальших досліджень. Цитокіни різних функціональних груп впливають на особливості клінічних проявів вугрової хвороби – появу комедонів (IL-1), розвиток запалення шкіри в області сальних залоз (TNF α , IFN γ), наявність ускладнених глибоких форм акне (TGF β 1), що обумовлено їх комплексним впливом на низку патофізіологічних процесів при цьому дерматозі (ініціація пошкодження клітин, атрофія, дедиференціація та ін.). Перспективою подальших досліджень є розробка комплексних методів корекції виявлених

порушень в системі цитокінових пептидних сигнальних молекул у хворих на вугрову хворобу.

Література:

1. Tan J. K. A global perspective on the epidemiology of acne / J. K. Tan, K. Bhate // *Br. J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 172. – P. 3–12.
2. Разнатовский К. И. Себорея и вульгарные угри. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение / К. И. Разнатовский, А. Н. Баринова. – СПб : Политехника-сервис, 2011. – 159 с.
3. *The Immunology of Acne.* 2016. www.immpressmagazine.com/the-immunology-of-acne.
4. Taylor M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- α down-regulation / M. Taylor, R. Porter, M. Gonzalez // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 2014. – Vol. 16(2). – P. 96-103. doi:10.3109/14764172.2013.864198
5. Пальцев М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.
6. Sardana K. *Propionibacterium acnes* and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment / K. Sardana, G. Verma // *Indian Journal Dermatology.* – 2017. – Vol. 62. – P. 392-394. <http://www.e-ijd.org/text.asp?2017/62/4/392/210089>
7. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acne / O. M. Demina, A. V. Kartelishvili, E. I. Karpova, O. I. Denischuk // *International Journal of Biomedicine.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 37-40. doi: 10.21103/Article7(1)_OA3
8. Downie M. M. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro / M. M. Downie, D. A. Sanders, T. Kealey // *Br. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 147. – P. 869-878.

References:

1. Tan J. K., Bhate K. (2015). A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.*, 172, 3-12. [in English].
2. Raznatovskij K. I., Barinova A. N. (2011). *Seboreya i vul'garnye ugri. Ehpideologiya, patogenez, klinika, lechenie*. Saint Petersburg: Politekhniko-servis. [in Russian].
3. The Immunology of Acne. (2016). www.immpressmagazine.com/the-immunology-of-acne. [in English].
4. Taylor M., Porter R., Gonzalez M. (2014). Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- α down-regulation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 16(2), 96-103. doi:10.3109/14764172.2013.864198
5. Paltsev M. A., Kvetnoy I. M. (2006). *Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii*. Moscow: Medicina. [in Russian].
6. Sardana K., Verma G. (2017). Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment. *Indian Journal Dermatology*, 62, 392-394. [in English].
7. Demina O. M., Kartelishvili A. V., Karpova E. I., Denischuk O. I. (2017). Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acne. *International Journal of Biomedicine*, 7(1), 37-40. doi: 10.21103/Article7(1)_OA3
8. Downie M. M., Sanders D. A., Kealey T. (2002). Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br. J. Dermatol.*, 147, 869-878. [in English].