
DERMATOVENEROLOGY AND COSMETOLOGY № 1(4), 2020

DOI 10.26886/2523-6946.1(4)2020.7**UDC 616.5-007.616.43****THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE KINETICS OF CELL
POPULATIONS OF THE POLYSEBATION COMPLEX IN ROSACEA****Anas Sarayreh Atalla Salem**<https://orcid.org/0000-0002-4485-3828>anas_sarayreh@yahoo.com

Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy

The subject of the study – rosacea. The purpose of the work is the analysis of data on the clinical value of the kinetics of cells of the pilosebation complex of the skin of the face with rosacea. Own data of examination of two groups of women with rosacea patients (younger and older) are presented, as well as an analysis of modern literature, a comparison of which allows us to conclude that there are different reasons for the pustulation of rashes in the pilosebial region in different age categories of patients and the value of the kinetics of various cell populations of this complex in the development of the complicated course of the disease.

Keywords: pyogenization of rosacea, pilosebation complex of the facial skin of women.

Анас Сарайрех Аталла Салем. Клиническое значение кинетики клеточных популяций полисебационного комплекса при розацеа / Медицинский институт Сумского государственного университета, Украина, Сумы

Предмет исследования – розацеа. Цель работы – анализ данных о клиническом значении кинетики клеток пилосебационного комплекса кожи лица при розацеа. Приводятся собственные данные обследования двух групп женщин, больных розацеа (более молодого и

более старшего возраста), а также анализ современной литературы, сопоставление которых позволяет сделать вывод о разных причинах пустулизации высыпаний в пилосебационной области в разных возрастных категориях пациенток и значении кинетики различных популяций клеток этого комплекса в развитии осложненного течения заболевания.

Ключевые слова: пиогенизация розацеа, пилосебационный комплекс кожи лица женщин.

Вступ. До ключових структурно-функціональних мішеней розацеа відноситься і сально-волосяний (пілосебацийний) комплекс і аналіз літературних джерел, проведений фахівцями з фундаментальних наук та дерматологами, свідчить про те, що його структурно-функціональним особливостям приділяється недостатня увага. Це актуально перш за все з урахуванням того, що до складу цього комплексу належать і клітини дифузної нейро-ендокринної системи організму – Меркеля, які у вигляді накопичень знаходяться в епітелії волосяного фолікулу поблизу волосяної воронки і в них виявляються пептиди та нейроспецифічні сполуки, які й свідчать про ендокринну функцію цих клітин, і які мають суттєве значення для патогенезу розацеа (метионін-енкефалін, субстанція Р). Э. Ф. Баринов и соавт. [2], підкреслюючи важливість особливостей розвитку епідермісу, наголошують на тому, що на сьогодні практично відсутні фундаментальні дослідження ролі циклічних (кінетичних, біоенергетичних) змін волосяних фолікулів, як складової частини вищезазначеного комплексу у відношенні патогенезу розацеа, а в той же час вони супроводжуються ремоделюванням перифолікулярних сіток судин та нервів, а також дерми в цілому і участі волосяного фолікулу в репаративній регенерації шкіри (вплив на диферонну

організацію лінії фібробластів, морфологічні ознаки активності макрофагів, наявність дендритних антигенпрезентуючих клітин сполучної тканини, функціональну морфологію опасистих клітин та їх участь в запаленні шкіри).

Із чотирьох стадій розацеа (еритематозна, папульозна, пустульозна, інфільтративно-продуктивна) залишаються не з'ясованими остаточно причини появи папуло-пустул та окремих пустул, які можуть розповсюджуватися з обличчя і на прилеглі ділянки шкіри, і нерідко спричинені попередньою нераціональною терапією антибіотиками чи топічними кортикостероїдами.

У зв'язку із невирішеними аспектами пустулізації ушкоджень шкіри при розацеа (молекулярними та клінічними) ця проблема потребує детального вивчення.

Мета роботи – з'ясувати механізми пустулізації ушкоджень пілосебаційного комплексу при розацеа і вплив кінетики його клітин на цей процес.

Матеріали та методи. Обстежено клінічно та лабораторно 53 жінки (вік від 21 до 52 років) з діагнозами: розацеа – еритемато-папульозна стадія у 27, папуло-пустульозна – у 26; давність захворювання становила від 2 до 9 років. Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері із використання прикладної статистичної програми «Statistica 6.0». З лабораторних методів проводили обстеження на демодекоз та мікробіологічні дослідження мікробіоти шкіри, але згідно критеріїв включення/виключення стосовно завдань дослідження хворих на встановлений діагноз демодекоз чи з патологічними відхиленнями з боку мікробіоти шкіри в групі для проведення порівняльного аналізу в цій роботі не включали.

Проведено аналіз даних скарг, анамнезу, об'єктивного і лабораторного обстеження хворих, яких розділили на 2 порівняльні групи – віком від 21 до 30 років (22) і від 31 до 52 років (31). Аналіз даних скарг, анамнезу і загальних лабораторних обстежень в основному не виявив достовірної різниці між цими групами, більшість із обстежених турбували: наявність висипки на відкритих ділянках шкіри (обличчя, області декольте), яка періодично супроводжувалася незначно виразними суб'єктивними відчуттями (помірна сверблячка та/або відчуття жару обличчя, поколювання); в другій групі (більш старшого віку) пацієнок періодично турбували також прояви, характерні для вегето-судинної дистонії (перепади артеріального тиску, інколи – підвищене потовиділення та ін.); у цій же групі була більшою середня давність захворювання. Достовірно, у відношенні багатьох показників, відрізнялися дані об'єктивного обстеження в цих групах.

Еритематозно-папульозна стадія (форма) дерматозу, яка проявлялася наявністю на фоні почервонілих окремих ділянок шкіри обличчя та/або декольте, незначної кількості телеангіектазій, поверхневих папул, розташованих відокремлено, напівшаровидної форми, розміром 2-4 мм в діаметрі червоного кольору; такі ознаки виявлялися у 14 із 22 (63,6%) пацієнок першої та у 12 з 31 (38,7%) – другої груп; різниця була достовірною між показниками груп осіб більш молодого (перша група) та більш старшого віку (друга група) – $p < 0,05$.

Також достовірна різниця ($p < 0,05$) між цими групами відмічалася і у хворих з папульозно-пустульозною стадією (формою) дерматозу, яка відповідно діагностувалася у 8 (36,4%) в першій та у 19 (16,3%) – другої груп. У них еритематозні ділянки шкіри мали застійний характер, у більшості – займали все обличчя, спостерігалася велика кількість телеангіектазій, у тому числі на шкірі носа, щік, підборіддя; кількість пустул була незначною, розташовувалися вони поверхнево і частіше

на папулах (папуло-пустули), тобто відрізнялися від вульгарних вугрів. Але, у частини пацієнок першої групи (частіше віком від 21 до 25 років) виявлялась і типова акнеформна висипка (комедони, пустули в області вивідних протоків сальних залоз як у цих ділянках, так і на спині, задній поверхні шиї, нижній половині груді); тобто, мала місце поєднана патологія (клінічні асоціації – розацеа та вульгарні акне).

Статистичний аналіз свідчить про те, що між групами також була достовірна різниця і у відношенні стадії (форми) дерматозу: еритематозно-папульозна в першій групі була у 14 (63,6%), у другій – у 12 (38,7%), папуло-пустульозна, відповідно, у 8 (36,4%) та 19 (61,3%) – $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Анамнестично встановлено, що у більшості пацієнок перебіг початкових стадій захворювання (прерозацеа, еритемато-телеангіектатична) практично не відрізнявся у хворих цих груп і супроводжувався епізодами приливів, які з'являлися після вживання страв із смаковими домішками до м'яса, що містять багато глютанату натрію, зловживання гарячою кавою, чаєм, кока-коли, алкогольних напоїв. Приливи, зазвичай, супроводжувалися раптовим почервонінням обличчя та відчуттям локального жару шкіри. Окрім аліментарних факторів, прояви захворювання спричинялися екзогенними чинниками (підвищеною інсоляцією, перебуванням на морозному повітрі та впливом інших ірритантів – вітер, сніг), перегріванням (робота вдома біля плити), перебування в душних приміщеннях. До факторів, які спричиняли появу таких перших ознак лабільності судин шкіри обличчя, відносилися також емоційні (зняквиння, сором'язливість, гнів, сміх) та інші впливи.

Після таких епізодів продромального періоду (прерозацеа) поступово формувалася стійка еритема (яка згодом носила персистуючий характер), а також – телеангіектазії, що

супроводжувалося епізодами запалення шкіри; в подальшому до таких проявів приєднувалася поява папул та дрібних пустул, кількість яких збільшувалася при рецидивах, які наступали після короточасних ремісій.

При об'єктивному обстеженні звертало на себе увагу, що в більшості хворих відзначався багряно-червоний відтінок обличчя (здається рум'яним), папули (зазвичай – червоні), куполоподібної напівшаровидної чи округлої форми. Елементи висипки обособлені і хаотично розташовані, але у молодих жінок при одночасній наявності вульгарних акне спостерігалися симетричні ушкодження чола, надперенісся, носа, щік, підборіддя, а в окремих – шиї чи груді (декольте), а також – на спині. У пацієток без клінічної асоціації з вульгарними акне комедони були відсутні, папули – діаметром 2-3 мм, пустули – менше 1 мм і локалізувалися на вершині папул, а з більшим терміном захворювання більш виразними ставали телеангіектазії, а в окремих хворих відмічалися прояви гіперплазії сальних залоз. Пустулізація папул при розацеа також частіше спостерігалася при виявленні підвищеної кількості кліщів демодецид в їх вмісті.

Аналіз отриманих даних дає підстави для комплексного розгляду проблеми з урахуванням особливості локалізації висипки при розацеа. Такий комплекс як локалізація (обличчя), вік (не тільки особи старшого віку, але й молоді) та стать (частіше – у жінок), вплив провокуючих факторів мають суттєве значення в аспекті з'ясування нових можливих механізмів виникнення та розвитку захворювання.

У відношенні такого симптому як почервоніння обличчя під час приливів на початкових стадіях розвитку розацеа, слід зауважити, що колір шкіри визначається співвідношенням [3]: коричневого (від вмісту і розподілу меланіну в епідермісі та дермі), жовтого (від вмісту каротиноїдів), червоного (обумовленого вмістом окислювального

гемоглобіну в капілярах), синього (вмістом редукованого гемоглобіну в венах шкіри), тобто, може залежати від основних патогенетичних ланок патогенезу цього захворювання.

Можливими чинниками саме такої локалізації розацеа можуть стати і фізіологічні особливості шкіри обличчя. В цій зоні найбільш низький електроопір шкіри, епідерміс більш тонкий, в прилеглих до носа частинах щік та чола, а у жінок – і підборіддя, шкіра не має вигляду трикутних та ромбовидних полів і представлена маленькими поглибленнями, які є власне устьями вивідних протоків вільних сальних залоз, і чим більш вони гіпертрофовані, тим рельєфніше рисунок шкіри обличчя, а при ринофімі навіть має вигляд наперстку. На обличчі більш чітко проявляється рожевий відтінок шкіри, що обумовлює оксигемоглобін (пігмент гемоглобіну) за рахунок артеріол, які кровопостачають підсосочковий відділ шкіри. У верхній половині дерми обличчя (ніс, щоки) еластичні волокна можуть бути у вигляді спутаного клубка або мають вигляд глибок різної форми та величини, що розпочинається із 16-річного віку. На обличчі більш висока температура шкіри, що здійснює безпосередній вплив на діяльність потових залоз, а в носо-губних складках вона ще вище, так як в цій зоні віддача тепла випромінюванням та теплопровідністю зменшена. Не виключено, що крім вищесказаного, можуть мати значення і ембріональні особливості цієї ділянки шкіри. Відмінності епідермісу на обличчі проявляються вже на перших місяцях ембріонального розвитку, так як клітини його однорядного зародкового шару мають циліндричну форму і розташовані вертикально, на відміну від аналогічних клітин на більшій поверхні плоду, які мають кубічну форму. Тут також дещо раніше ніж в інших місцях розвиваються і потові залози. Важливе значення може мати і той факт, що на внутрішній поверхні крил носу (тобто, одного з найчастішого первинного місця

ушкодження при розацеа) первинні зародки волосся з'являються вже в 2,5 місяці ембріонального розвитку, а на шкірі середньої частини обличчя в цей період волоссяні фолікули не групуються на відміну від інших ділянок. Сальні залози у області обличчя розвиваються найбільш інтенсивно і вже на шостому місяці стають багатодольчастими і починають функціонувати, як тільки їх секреторні клітини перетворюються в секрет, відбувається формування вивідних протоків в кожній дольці, які і відкриваються в розширену (накопиченим секретом сальної залози) частину волосяного фолікулу. В цій частині секретом сальної залози стінка волосяного фолікула потоншується і відтісняється від кореня, тому 1/3 частина фолікулу знаходиться в товщі цього секрету. Між ембріональним розвитком цих двох придатків шкіри в зоні обличчя є тісний взаємозв'язок, тому що швидкий розвиток і раннє функціонування сальної залози спочатку затримує ріст волосяного фолікулу, потім викликає глибокі зміни в ньому, а після ембріональної заміни волосся зникають умови для росту нового волосся, і сальні залози першої закладки звільняються від волосся. Друга закладка сальних залоз відбувається на п'ятому, а третя – на шостому місяці ембріонального розвитку, але навіть до кінця цього періоду не з усіх зачатків третьої закладки розвиваються сальні залози, і якщо відбувається диференціація клітин, утворюються однодольчаті сальні залози без вивідних протоків, які відкриваються в найбільш мілкі пушкові волосини шкіри обличчя. [6, 8].

Всі структурні компоненти сально-волосяного комплексу та структур сполучної тканини, локалізованої в цій області, також мають свої особливості ембріонального розвитку [12], так як різні структури сполучної тканини мають значення як для судин, так і для сально-волосяного комплексу, і вони з'являються в різні місяці внутрішньоутробного життя: на першому – клітини, на другому – між

цими клітинами утворюються ніжні аргентофільні волокна, на третьому – сполучнотканинний верхній відділ дерми виглядає більш компактно, ніж нижній та починають розвиватися еластичні та колагенові волокна. Пучки колагенових волокон в 6-7-місячному віці переплітаються між собою, а еластичні волокна утворюють ніжні сітки у 4-місячному віці, і в кінці ембріонального періоду приймають хвилеподібний вид та складають мілкі пучки. Кількість диференційованих фіброцитів збільшується з віком ембріону, але навіть в його кінці зберігаються їх недиференційовані форми, причому, що може бути важливим для патогенезу розацеа, переважно біля кровоносних судин сосочків дерми та придатків епідермісу. У 5-місячного плоду в дермі є вже дві сітки кровоносних судин – підсосочкова та глибока, і на останньому місяці ембріонального розвитку всі вени залишаються бути розширеними та переповненими кров'ю.

Враховуючи, що при розацеа має місце зглажування межі між епідермісом та дермою, важливо те, що наявність виростів епідермісу, а перші з них з'являються у 3-місячного плоду, відноситься до особливих властивостей верхнього шару шкіри, тому що вони наближають клітини епідермісу до судин дерми, і в цей же період стають зачатками волосяних фолікулів.

Важливими як з клінічної, так і з патогенетичної точки зору є і процеси кератинізації в епідермісі, особливо – механізми змін експресії цитокератинів в клітинах його різних шарів. За фізіологічних умов епідермальні стовбурові клітини експресують цитокератин-15, кератиноцити базального шару – цитокератини 5 та 14, шиповатого – 4 та 13, блискучого та рогового – 1 та 10, зовнішньої піхви волосяного фолікулу – 6 та 8, і порушення цієї кінетики свідчить про зміни не тільки диференціювання кератиноцитів, але й – бар'єрних властивостей епідермісу в цілому. Для інтерпретації змін, які відбуваються в кінетиці

клітинних популяцій епідермісу, використовують маркери, які віддзеркалюють статус цього циклу (Ki-67, циклони, циклин-залежні кінази), а також – регуляторів апоптозу (p53, Fas, комплекс bcl-2/bax) та участі клітин Лангерганса у відповідних порушеннях (CD1α). Трактувати кінетику популяції цих клітин дозволяють також маркери адгезії, проліферації та інших регуляторних процесів. Зокрема, для інтерпретації таких механізмів як прикріплення клітин до базальної мембрани інформативним є дослідження такого маркера як десмоплакін; адгезії та міграції клітин – інтегринових рецепторів, лігандів та організаторів базальної мембрани – ламініну, фібронектину; модуляції проліферації та міграції клітин – рецептори до фактору росту епідермісу та фактору росту кератиноцитів; контролю формування грануляційної тканини при репарації – трансформуючого фактору росту; ущільнення плазмолемі – інволюкрину, лорикрину, кератолініну; агрегації кератинових філаментів – філагрину; утворення меланосом – тірозінази, ДОФА-оксидази; паракринної регуляції проліферації та диференціювання – субстанції Р, енкефаліну та інших пептидів. Тобто, для з'ясування нових аспектів патогенезу розацеа слід досліджувати саме ці вказані біологічно активні сполуки, особливо це стосується опіоїдних та неопіоїдних нейропептидів.

За фізіологічних умов посилення проліферації клітин супроводжується прискоренням їх міграції уздовж базальної мембрани (з метою рівномірності їх розподілу). Але, епідермальні стовбурові клітини розташовані не тільки в базальному шарі епідермісу, а (що важливо для патогенезу розацеа) і в перешийку волосяного фолікула, що може мати важливе значення, у тому числі в плані розгляду з нових позицій ролі власне волосяного фолікулу в підтримці такого структурно-функціонального компоненту гомеостазу шкіри як пілосебаційна (волососальна) одиниця (мішень дії гормонів та ворота

проникнення інфекції), а також важливих процесів з нею зв'язаних (функціональне значення різних частин волосяного фолікулу, їх циклічні зміни, локалізація та маркери справжніх епідермальних стовбурових клітин та ін.).

Однією із найбільш вразливих ділянок при різних дерматозах і розладів міжклітинних кооперацій (у тому числі – при розацеа) є епідермально-дермальний бар'єр [10, 11], порушення якого супроводжують численні захворювання шкіри, особливо ті, які зв'язані з процесами гіперпроліферації та порушеннями кератинізації [1, 5, 7]. Це залежить від низки факторів, пов'язаних із базальною мембраною. Хімічні компоненти та інтегринові рецептори кератиноцитів приймають участь як в проліферації, так і в міграції клітин епідермісу, а стан цього бар'єру модулюють паракринні фактори, до яких відносяться і ейкозаноїди, що також необхідно враховувати при дослідженнях хворих на розацеа, у зв'язку із великим значенням цих сполук в регуляції функціональних властивостей судин шкіри. За фізіологічних умов посилення проліферації клітин супроводжується прискоренням їх міграції уздовж базальної мембрани (з метою рівномірності їх розподілу).

На значення полісебаційної одиниці вказують і І. М. Бієпова та Р. Кучерові [4], які рекомендують при папуло пустульозних її захворюваннях використовувати у тому числі вакцинотерапію (капсули «Акневак»), що дозволяє досягти позитивний ефект у відношенні динаміки акнеформних ефлоресценцій.

Таким чином, кінетика популяцій різноманітних клітин полісебаційного комплексу має суттєве значення в механізмах пустулізації папульозної висипки при розацеа.

При встановленні діагнозу розацеа до основних проявів на шкірі цього захворювання відносяться не тільки еритема, телеангіектазії, але

й папуло-пустули. Слід враховувати такий важливий клінічний аспект розацеа як клінічні асоціації цього дерматозу, зокрема: 1) з реакцією приливів, які зустрічаються при інших захворюваннях, у тому числі гормонального генезу, реакціями після місцевого використання кортикостероїдів, нерідко – із захворюваннями себорейної природи, волосяних фолікулів, сальних залоз та маласезіозом; 2) локалізація процесу в так званих себорейних зонах у більшості випадків не супроводжується кількісними змінами секреції сальних залоз; 3) значенням фокального мікробного обсіменіння; 4) поява папул, акнеподібної висипки (комедони, пустули, абсцеси, рубці) спостерігається у більш тяжких стадіях [9]; 5) пустулізація може спричинятися і наявністю надмірної кількості кліщів *Demodex* у вмісті елементів висипки при розацеа.

Висновки. Перспективи подальших досліджень. У хворих на розацеа частіше пустулізація папул спостерігається при клінічних асоціаціях дерматозу з вульгарними акне та/або демодекозом. У той же час, ці механізми в значній мірі детерміновані кінетикою різноманітних клітинних популяцій, які формують пілосебаційний комплекс ще з ембріонального періоду розвитку людини і які нерідко порушуються в періоди становлення статевої зрілості або її затухання.

Література:

1. Бардова К. О. Корекція порушень епідермального бар'єру. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 1 (64). С. 87-91.
2. Баринов Э. Ф., Айзятулов Р. Ф., Баринова М. Э., Сулаева О. Н. Функциональная морфология кожи: от основ гистологии к проблемам дерматологии. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 1 (44). С. 48-52.
3. Бауманн Л. *Косметическая дерматология. Принципы и практика*.

Пер. с англ.; ред. докт. мед. наук, проф. Н. Н. Потеева. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 688 с.

4. Бієпова М., Кучерові Р. Оцінка ефективності вакцинотерапії («Аспевас») у лікуванні аспе papulopustulosa. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2019. № 1 (72). С. 75-77.

5. Денис Е. О., Пакурина Т. Б., Коляда А. К., Тестер Э. Влияние полипептида WhartonJelly Peptide P199 на функциональное состояние фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток кожи. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 1 (68). С. 48-52.

6. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике* / К. Вольф, Л. А. Голсмит, С. И. Кац и др.; пер. с англ.; Под общ. ред. акад. А. А. Кубановой. Т. 2. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2012. 842 с.

7. Дмитренко С. В., Степаненко В. І. Роль порушень клітинного циклу кератиноцитів у патогенезі іхтіозу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2012. № 2 (45). С. 78-81.

8. Степаненко В. И., Шупенько Н. М., Сызон О. О., Коган Б. Г., Клименко А. В., Федорич Л. Я. Себорея, угревая болезнь (акне) и акнеформные заболевания. *Дерматология, венерология*. Ред. проф. В. И. Степаненко. К.: КИМ, 2012. С. 370-382.

9. Федотов В. П. *Розацеа и амикробные пустулезы*. Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине; ред. В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 138-160.

10. Chowta N. K., Chowta M. N., Ramapuram J. et al. Ara Carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis. *Indian J. Crit. Care Med*. 2011. V. 15 (2). P. 123-125.

11. Widyarman A. S., Drestia A. M., Bachtiar E. W. et al. The Antiinflammatory Effects of Glycerol-supplemented Probiotic Lactobacillus Reuters on Infected Epithelial cells In vitro. *Contemp. Clin. Dent.* 2018. V. 9 (2). P. 298-303.

12. Wojcik A., Kubiak M., Rotsztejn H. Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm. Alergol.* 2013. N. 3. P. 140-145.

13. Wu Y., Zhu C., Chen Z. Protective effects of Lactobacillus plantation epithelial barrier disruption caused by enteritoxigenic Esherichia coli in intestinal porcine epithelial cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2016. V. 172. P. 55-63.

References:

1. Bardova, K.O. (2017). Korekciya porushen` epidermal`nogo bar'yeru [Correction of epidermal barrier disorders]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 1(64), 87-91. [in Ukrainian]

2. Barinov, Je.F., Ajzjatulov, R.F., Barinova, M.Je. and Sulaeva, O.N. (2012). Funkcional'naja morfologija kozhi: ot osnov gistologii k problemam dermatologii [Functional skin morphology: from the basics of histology to the problems of dermatology]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 1(44), 48-52. [in Russian].

3. Baumann L. (2013). *Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. [McGraw-Hill Medical], in translated Potekaeв, N.N. (Ed.), Moscow: MEDpress-inform. [in Russian].

4. Biyepova, M. and Kucherovi, R. (2019). Ocinka efekty`vnosti vakcy`noterapiyi («Acnevac») u likuvanni acne papulopustulosa [Evaluation of the effectiveness of vaccine therapy ("Acnevac") in the treatment of acne papulopustulosa]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 1(72), 75-77. [in Ukrainian]

5. Denis, E.O., Pakurina, T.B., Koljada, A.K. and Tester, Je. (2018). Vlijanie polipeptida WhartonJelly Peptide P199 na funkcional'noe sostojanie fibroblastov i mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kozhi [The effect of the WhartonJelly Peptide P199 polypeptide on the functional state of fibroblasts and mesenchymal stem cells of the skin]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 1(68), 48-52. [in Russian]
6. *Dermatologija Ficpatrika v klinicheskoj praktike* [Dermatology Fitzpatrick in clinical practice]. (2012). Vol'f, K., Golsmit, L.A., Kac, C.I. et al. (Ed.); translated, Kubanova, A.A. (Ed.), T. 2, Moskva: BINOM, Laboratorija znanij. [in Russian]
7. Dmy`trenko, S.V. and Stepanenko, V.I. (2012). Rol` porushen` klity`nnogo cy`klu keraty`nocy`tiv u patogenezi ixtiozu [The role of keratinocyte cell cycle disorders in the pathogenesis of ichthyosis]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 2(45), 78-81. [in Ukrainian]
8. Stepanenko, V.I., Shupen'ko, N.M., Syzon, O.O., Kogan, B.G., Klimenko, A.V. and Fedorich, L.Ya. (2010). *Seboreya, ugrevaya bolezn' (akne) i akneformnye zabolevaniya* [Seborrhea, acne and acneiform diseases]. *Dermatologiya, venerologiya, prof. Stepanenko, V.I. (Ed.)*, Kiev: KIM, 370-382. (in Russian)
9. Fedotov, V.P. (2017). *Rozacea i amikrobnnye pustulezy*. Klinicheskie lekzii po dermatovenerologii, kosmetologii i jesteticheskoj medicine [Rosacea and amicrobial pustulosis. Clinical lectures on dermatovenerology, cosmetology and aesthetic medicine]. in Fedotov, V.P. and Makarchuk (Ed.), A.I., Zaporozh'e: Prosvita, 138-160. [in Russian]
10. Chowta, N.K., Chowta, M.N., Ramapuram, J. et al. (2011). Ara Carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis. *Indian J. Crit. Care Med.*, 15(2), 123-125.

11. Widyarman, A.S., Drestia, A.M., Bachtiar, E.W. et al. (2018). The Antiinflammatory Effects of Glycerol-supplemented Probiotic Lactobacillus Reuters on Infected Epithelial cells In vitro. *Contemp. Clin. Dent.*, 9(2), 298-303.
12. Wojcik, A., Kubiak, M. and Rotsztej, H. (2013). Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm. Alergol.*, 3, 140-145.
13. Wu, Y., Zhu, C. and Chen, Z. (2016). Protective effects of Lactobacillus plantation epithelial barrier disruption caused by enteritoxigenic Esherichia coli in intestinal porcine epithelial cells. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 172, 55-63.