

DOI 10.26886/2616-552X.1(4)2020.4

UDC 616.5-007.25/.34-07-08

**THE ROLE OF ENDOGENOUS NEUROPEPTIDES IN THE  
PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF ROSACEA-  
TIDES IN WOMEN**

**Anas Sarayreh Atalla Salem**

<https://orcid.org/0000-0002-4485-3828>

**Larisa V. Kuts, MD, PhD, DSc, Professor**

<http://orcid.org/0000-0001-7081-194X>

[anas\\_sarayreh@yahoo.com](mailto:anas_sarayreh@yahoo.com)

Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy

*Rosacea is a common skin disease with a chronic recurrent course. Numerous factors of etiology and pathogenesis of this dermatosis, which may influence the appearance of its clinical signs, have not been elucidated. The aim of the work is to determine the content of endogenous neuropeptides (substance P, leu-enkephalin) in the blood, to find out their role in the development of clinical manifestations of rosacea in women. Materials and methods - 47 women with rosacea were clinically and laboratory examined in whom the levels of substance P and leu-enkephalin in the blood were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Results. Quantitative assessment of the degree of manifestations of clinical signs of local redness of the skin and subsequent symptoms of rosacea (pink acne) in women indicates a complex nature of changes in the skin and reactions of the nervous and endocrine systems. The revealed imbalance in the blood of patients with endogenous neuropeptides with different mechanisms of effector and regulatory action (increase - substance P, decrease - leu-enkephalin) indicates a violation of the mutual compensatory relations of these peptide signaling molecules in different*

*functional systems of the body, and the following symptoms of the disease, which differed in women of reproductive and older age.*

*Conclusions. Imbalance of levels of endogenous neuropeptides with opposite effector and regulatory effects (substance P, leu-enkephalin) may be one of the key pathogenetic factors of the appearance and development of clinical manifestations of rosacea in women given the polypotent mechanisms of action of these biologically active compounds as neurotransmitters and antinociceptive mediators, regulators of emotional and behavioral reactions, pro- and anti-inflammatory factors, coordinators of the hypothalamic-pituitary-gonadal system. Misdiagnosis of such manifestations of the disease as rosacea-tides with «menopausal», «migraine-like» and other types of tides in women dictate the need for a comprehensive examination of such patients.*

*Key words: rosacea, substance P, leu-enkephalin, women's.*

*Сарайрех Анас Амалла Салем; Л. В. Куц, доктор медичних наук, професор. Роль ендогенних нейропептидів в патогенезі та клінічних проявах розацеа-приливів у жінок / Сумський державний університет, Україна, Суми*

*Розацеа відноситься до широко розповсюджених захворювань шкіри з хронічним рецидивуючим перебігом. Не з'ясовано численні чинники етіології та патогенезу цього дерматозу, які можуть впливати на появу його клінічних ознак. Мета роботи – визначення вмісту у крові ендогенних нейропептидів (субстанція Р, лей-енкефалін), з'ясування їх ролі у розвитку клінічних проявів розацеа у жінок. Матеріали та методи – клінічно та лабораторно обстежено 47 жінок, хворих на розацеа, у яких імуноферментним методом визначалися рівні вмісту у крові субстанції Р та лей-енкефаліну. Результати. Кількісна оцінка ступеня проявів клінічних ознак приливів локального почервоніння шкіри обличчя та наступних*

*симптомів розацеа (рожевих вузлів) у жінок свідчить про комплексний характер змін з боку шкіри та реакцій нервово-ендокринної системи. Виявлений дисбаланс вмісту у крові хворих ендogenous нейрпептидів з різними механізмами ефекторної та регулюючої дії (підвищення – субстанції Р, зниження – лей-енкефаліну) свідчить про порушення взаємокомпенсаторних відносин цих пептидних сигнальних молекул в різних функціональних системах організму, що впливає як на появу перших проявів розацеа, так і наступних симптомів захворювання, які відрізнялися у жінок репродуктивного та більш старшого віку.*

*Висновки. Дисбаланс рівнів ендogenous нейрпептидів з протилежними ефекторними та регуляторними впливами (субстанція Р, лей-енкефалін) може бути одним із ключових патогенетичних факторів появи та розвитку клінічних проявів розацеа у жінок з урахуванням поліпотентних механізмів дії цих біологічно активних сполук в якості нейротрансмітерів, модуляторів, ноци- та антиноцицепторних медіаторів, регуляторів емоційно-поведінкових реакцій, про- та протизапальних факторів, координаторів діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Помилкове діагностування таких проявів захворювання як розацеа-приливи з «клімаксоподібними», «мігреноподібними» та іншими видами приливів у жінок диктують необхідність комплексного обстеження таких пацієнток.*

*Ключові слова: розацеа, субстанція Р, лей-енкефалін, жінки.*

**Введение.** Современный научный подход в отношении заболеваний женщин, проводимый ведущими специалистами в акушерстве и гинекологии позволяет не только раскрыть новые механизмы многих патогенетических аспектов заболеваний у них, но и

обеспечивает профилактику развития неопластических процессов, что является особенно актуальным к проблеме такого заболевания кожи как розацеа, при котором отмечаются и приступы приливов и различные высыпания в области лица, что нередко связано с расстройствами половой гормональной регуляции организма женщин, а у части пациенток может рассматриваться как проявление паранеопластического процесса [1-4].

Розацеа – хроническое рецидивирующее заболевание с преимуществом клинических проявлений в области кожи лица, которым болеют большое число населения Земли (в США – около 14 млн.). Многие аспекты этиологии, патогенеза, клиники и профилактики данного дерматоза являются дискуссионными [5-8].

В исследованиях прошлых лет и в современный период широко изучаются важные проблемы нарушений гормональной, нервной, сосудистой, иммунной регуляции в возникновении розацеа, и крайне недостаточно уделяется внимание возможно одной из главных причин возникновения и развития этого заболевания – роли пептидных молекул в эволюционно детерминированной репродуктивной мотивации функционирования женского организма [9, 10].

Среди огромного количества молекулярных систем, обеспечивающих как гомеостазные, так и гомеокинетические процессы, их взаимодействий в физиологических условиях, а также – в условиях развития структурно-функциональных нарушений (в том числе – патологических), одно из центральных мест занимают эндогенные нейропептиды, способные выполнять множество эффекторных и регуляторных функций (нейротрансмиттеров, модуляторов, ноци- и антиноцицептивных медиаторов, про- и противовоспалительных факторов, регуляторов эмоционально-поведенческих реакций и др.). В этой связи актуальной задачей

является установление корреляционных зависимостей между изменениями в функциональных системах с участием эндогенных нейропептидов разных классов и клиническими особенностями проявлений и течения розацеа у женщин, прежде всего – репродуктивного возраста.

Работа выполнена в рамках реализации интегративной научно-исследовательской работы Сумского государственного университета и Одесского национального медицинского университета – фрагменты: «Усовершенствование лечения больных розацеа методами ангиокорректирующей терапии с учетом показателей функционального состояния вазорегуляторных систем организма» и «Диагностика и лечение акнеформных дерматозов с учетом значения нейрогенных и иммунных компонентов в патогенезе дерматоза» (номер госрегистрации – 0116U008932).

**Цель.** Изучить содержание в периферической крови ноцицептивных (субстанция Р) и антиноцицептивных (бета-эндорфин, лей-энкефалин) эндогенных нейропептидов у женщин, больных розацеа и их роль в развитии клинических проявлений разных стадий заболевания.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 47 женщин в возрасте от 20 до 53 лет, болеющих розацеа (давность заболевания – от 2 до 11 лет) с рецидивирующим течением дерматоза (несмотря на ранее проводимое стандартное лечение), которые обследованы клинически и лабораторно (в том числе с определением уровней субстанции Р и лей-энкефалина в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа). Содержание эндогенных нейропептидов исследовалось на ридере «Multiscan FX» (Финляндия) с помощью тест-систем «Substance P, 96; ng/ml» и «Leu-Enkephalin, 96; ng/ml» (фирм BCM Diagnostics и LifeSpan BioSciences,

США, соответственно); контрольная группа (20 практически здоровых женщин, у которых накануне не отмечалось острых воспалительных заболеваний, и которые на протяжении последних полгода не принимали каких-либо общеукрепляющих, иммуностропных и метаболических средств). Статистическая обработка результатов клинических и специальных лабораторных исследований осуществлялась с помощью пакета прикладной программы «STATISTICA® for Windows 6.0», (№AXXR712D833214FAN5).

**Результаты и их обсуждение.** Все больные женщины первым видимым и ощущаемым признаком, свидетельствовавшим об изменении функционального состояния их кожи лица отмечали внезапное появление приступа «прилива крови» (в дальнейшем: розацеа-приливов) к центральной (чаще – назо-лабиальной) его части, сопровождавшегося покраснением кожи в этой зоне и чувством локального тепла или легкого «жара», что через несколько минут такого приступа бесследно исчезало без всякого лечения. Связать начало такого состояния больные с провокационным действием какого-либо из факторов вначале не могли.

Унифицированно, по 4-бальной шкале оценивали в условных баллах (у. б.) комплекс объективных признаков розацеа-приливов на коже, субъективные ощущения, эмоционально-поведенческие реакции, их локализацию, интенсивность, продолжительность, частоту (умеренная, средняя, высокая степень выраженности, соответственно оценивались как 1 у. б., 2 у. б., 3. у. б.); при отсутствии признака/критерия – выставлялось 0 у. б. Оценочные баллы суммировались, затем разделялись на количество критериев и, таким образом, получали среднюю оценку степени тяжести проявлений и течения розацеа-приливов: от 0 у. б. до максимальной – 21 у. б. При этом использовались такие критерии:

1) место появления покраснения/гиперемии/эритемы на лице – назо-лабиальная складка (1 у. б.), с переходом на щеки (2 у. б.), с переходом и на другие участки лица (3 у. б.);

2) вид покраснения/гиперемии/эритемы на лице: ливидная/транзиторная (transient erythema – 1 у. б.); застойная/персистирующая (persistent erythema – 2 у. б.); эритема с признаками отека/инфильтрации и появлением телеангиэктазий (PERT – posterythema-revealed telangiectasia – 3 у. б.);

3) длительность проявления приливной эритемы: несколько минут – 1 у. б.; несколько часов – 2 у. б.; несколько дней – 3 у. б.;

4) частота приливов (1 раз): в несколько месяцев – 1 у. б.; в несколько недель – 2 у. б.; в неделю – 3 у. б.

5) субъективные ощущения: локализованное ощущение незначительно выраженного тепла/жара – 1 у. б.; легкое покалывание/пощипывание/чувство «ползания мурашек» - 2 у. б.; зуд – 3 у. б.;

6) эмоциональное реагирование: незначительная «озабоченность» - 1 у. б.; «боязненность» - 2 у. б.; «паническое» - 3 у. б.;

7) поведенческое реагирование: «поглаживание» очага покраснения кожи – 1 у. б.; «растирание» очага покраснения кожи – 2 у. б.; «расчесывание» очага/ов покраснения кожи – 3 у. б.

Анамнестически установлено, что у всех женщин первый приступ появления внезапного (без видимых провоцирующих причин) прилива проявляется в ограниченной зоне лица (в основном – назо-лабиальной складке – 1 у. б.), имел вид ливидной эритемы (1 у. б.), продолжался несколько минут (1 у. б.), с ощущением легкого тепла или локального жара (1 у. б.) не сопровождался эмоциональными и/или поведенческими реакциями (0 у. б.) и бесследно (без лечения)

исчезал; т. е., средняя степень тяжести таких первых приливов оценивалась как 6 у. б. («субъективная», «анамнестическая» оценка).

Проявления второго и последующих приступов подобных приливов у большинства больных связывали с воздействием различных провоцирующих факторов (алиментарных, метеорологических, эмоциональных или/и расстройствами менструального цикла). Всего, из 47 обследованных больных розацеа, у которых были клинические признаки эритемато-папулезной (у 25) или папуло-пустулезной (у 22) стадий приступы приливов сохранялись только у пациенток с эритематозно-папулезными проявлениями на коже лица. С целью сравнительного количественного анализа эта группа больных, в свою очередь, разделялась на подгруппы женщин репродуктивного (до 40 лет – 14) и более старшего возраста (больше 40 лет – 11).

В обеих группах средняя оценка степени тяжести проявлений розацеа-приливов во время их курации у врача по поводу своего заболевания («объективная оценка»), была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем «субъективная» («анамнестическая») оценка их первого прилива, и составляла в среднем у женщин до 40 лет  $10,8 \pm 0,9$  у. б., старше 40 лет –  $7,8 \pm 0,8$  у. б. (т. е., достоверно отличалась и между этими подгруппами –  $< 0,05$ ). Аналогичная закономерность отмечалась у них и в отношении содержания в крови субстанции P, и ее уровни в первой подгруппе были повышенными в среднем в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (соответственно  $8,27 \pm 0,14$  и  $4,35 \pm 0,06$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), во второй, в среднем, в 1,3 ( $6,09 \pm 0,17$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Изменения уровней содержания в крови лей-энкефалина имели обратную направленность и были сниженными в первой подгруппе (по сравнению с группой контроля) в среднем в 1,7 раза (соответственно,  $3,35 \pm 0,22$  и  $5,69 \pm 0,07$  нг/мл;  $p < 0,05$ ), во второй



подгруппе – в 1,4 раза ( $4,06 \pm 0,15$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Разность показателей этих нейропептидов между этими двумя подгруппами больных розацеа также была достоверной ( $p < 0,05$ ).

На такую разницу показателей в этих подгруппах больных влияли различные анамнестические и объективные факторы. Более выраженные реакции приливов наблюдались у женщин, у которых в анамнезе отмечались офтальмологические феномены проявления этого заболевания (поэтому наличие таких признаков при объективном обследовании стало одним из критериев исключения для данной категории женщин); большая степень тяжести приливов отмечалась также у больных, ранее лечившихся кортикостероидными кремами; большая частота появления розацеа-приливов у женщин старше 40 лет снижала среднюю оценку степени их тяжести у данной категории пациенток. Изменения уровней субстанции P и лей-энкефалина в крови этих больных, как маркеров эндогенных нейропептидов противоположного (взаимокомпенсирующего) механизмов действия, в отношении возникновения/регуляции ноцицептивных ощущений и эмоционально-поведенческих реакций влияли на соответствующие вышеперечисленные клинические показатели, которые учитывались в количественной оценке степеней тяжести заболевания (в у. б.).

Результаты клинических и лабораторных исследований могут свидетельствовать о том, что детерминация такого разнообразия проявлений основных и дополнительных признаков со стороны кожи у больных розацеа, а также клинически ассоциированных проявлений со стороны других органов и систем в значительной степени может зависеть от биологически активных соединений, обладающих не менее разнообразным количеством механизмов действия на разнообразные структуры организма и их функции, и одновременно способных координировать усилия целостного организма на их преодоление с

целью восстановления гомеостаза. Такую роль могут выполнять нейропептиды с противоположно направленными конечными и регуляторными эффектами, но в то же время при сбалансированном взаимодействии способные оказать гомеостатический результат. Они могут функционировать как медиаторы, трансмиттеры, модуляторы (в отношении влияния на различные нейроструктурные функциональные системы), но и как посредники, которые выделяются за пределы секретирующих их клеток в ответ на различные сигналы систем регуляции. В этом случае они выполняют роль «гормоноидов» (от *hormao* – привожу в движение), и таких их межклеточных (межструктурных) «движений» (коммуникативных) может быть множество; при этом и значения таких воздействий могут быть разными – как гомеокинетическими («работают» в условиях функционально необходимого повышения активности, но в пределах физиологических значений), так и патологическими (с побочными реакциями их воздействия). Коммуникативные сигналы могут быть направлены на структуры внутри клетки-продуцента («аутокринные»), на рядом расположенные клетки (с выходом в межклеточное пространство – «паракринный» или его аналог – «юкстакринный» / «эпикринный», то есть без такого выхода в межклеточное пространство, а передается как сигнал, если мембраны соседних клеток расположены тесно; или с выходом в просвет анатомического протока, а затем – к клетке-эффектору – «солинокринный» эффект), но могут быть адресованы и к отдаленно расположенным клеткам; это такие эффекты как «телекринный» (или его аналог – «гемокринный»/«эндокринный», когда время наступления эффекта может быть отсрочено). Кроме вышеуказанных эффектов для нейропептидов характерны и «нейрокринные» эффекты: «нейрокринный аксональный» - если медиатор действует как гормон,

который через аксон выделяется в кровоток нервной клеткой) и «нейрокринный синаптический» – если медиатор-гормон через кровь переносится, но из нее к эффекторной структуре передается через специализированный контакт (синапс).

В любом из таких «эндокринных» действий нейропептидов (как гомеокинетических, так и патофизиологических) клинически (в том числе для проблем розацеа) важным является то, что они, поступая к множеству структурно-функциональных мишеней (субклеточных, клеточных, тканевых, органных, системных) действуют на них более продолжительно, причем с большим спектром регуляторных влияний чем в случаях, когда они «работают» лишь как нейромедиаторные, нейротрансмиттерные или нейромодуляторные биологически активные соединения.

Еще одним свойством нейропептидов, которое при розацеа также может иметь существенное значение, является их функция «трофогенов» в обеспечении деятельности метасимпатической части вегетативной нервной системы, иннервирующей органы желудочно-кишечного тракта и половые органы – нередкой сопутствующей патологии при данном заболевании.

Клетки, продуцирующие нейропептиды, разбросаны среди тканей (структур) множества органов, в том числе тех, которые имеют существенное значение для патогенеза розацеа (центров головного мозга, сально-волосяного комплекса – клетки Меркеля и других), и их объединяют как в APUD-систему (от Amine Precursor Uptake Decarboxylase – захват и декарбоксилирование аминов, так как эти клетки помимо пептидов вырабатывают и биогенные амины), так и в DNIES (от diffuse neuroimmunoendocrine system).

Эти биологически активные соединения в начале (чаще всего) накапливаются в клетке-продуценте в виде гранул, поскольку для их

синтеза необходимо участие системы транскрипции генетической информации (а следовательно – и определенное время), и в дальнейшем секретируются только после получения соответствующего сигнала.

Особое значение для отдельных больных розацеа могут иметь случаи врожденной недостаточности регуляции метаболизма (особенно – эндогенных опиоидов), что при высоком проценте генетической предрасположенности может привести к сочетанию (комплексности) механизмов нарушений регулирующего реагирования (сосудистого, нервного, эндокринно-гуморального) на различные экзо- и эндогенные влияния, что в еще большей степени усугубляет их недостаточность. В отношении первых клинических проявлений розацеа (приливов) именно такой комплексный механизм может играть роль, поскольку такие «центры» реагирования в структурах головного мозга расположены рядом и, более того, создаются все условия, чтобы такое реагирование было и целенаправленным, так как ядра черепно-мозговых нервов, иннервирующих важнейшие «анатомические паттерны» розацеа (лицевая вена, мимические мышцы лица, периорбитальная область и др.), также находятся рядом с вышеобозначенными «центрами» (тройничный, лицевой, глазодвигательный нервы).

Клинические особенности первого проявления розацеа (приливы) также могут зависеть от нейропептидов, и именно их сбалансированные соотношения обеспечивают состояния физиологического покоя (гомеостатические уровни) или физиологической активности (гомеокинетические уровни), и поэтому в определенных обстоятельствах одни из них являются маркерами ноцицепции (субстанция Р), а другие (эндогенные опиоиды) – антиноцицепции. Этот же принцип (единство противоположностей) их

функционирования, как молекулярной нейропептидной системы, регулирует реакции реагирования (эмоционального, поведенческого) различных отделов контроля со стороны подкорковых и корковых центров головного мозга. Именно пароксизмальный срыв такого контроля и лежит в основе «приступообразности» (внезапности) приливов, их последующего «волнообразного» рецидивирования, сопровождающихся негативными эмоциональными реакциями (преимущественно со стороны центров лимбических структур), а в последующем – влияющим и на формирование определенного «типа» поведенческих реакций (реагирование корковых центров больших полушарий головного мозга).

«Приступ», зависящий от срыва центрального контроля координации таких функций нервной системы как ноцицепция, эмоции, поведение, может создать условие для так называемой «функциональной денервации» с развитием гиперчувствительности определенных рецепторов на разных уровнях нейроэндокринной регуляции, в том числе и брадикининовых рецепторов сосудов, которые большинство авторов относят к главным структурно-функциональным (молекулярным) эффекторам розацеа. Даже кратковременное и в незначительной степени повышение уровня брадикинина является мощнейшим вазодилататорным стимулом, что и проявляется клинически покраснением отдельных участков кожи лица. В последующем брадикинин может сыграть и роль агониста, привлекающего в каскад уже воспалительной реакции кожи другие («рождающиеся» в ходе этого процесса) медиаторы воспаления – гистамин, простагландины, провоспалительные цитокины.

**Выводы.** Одними из ключевых причинных и патогенетических факторов появления видимых и ощущаемых клинических проявлений розацеа («розовых угрей») у женщин на коже лица являются

расстройства репродуктивных эндокринологических процессов на разных этапах их формирования, реализации и контроля. Кроме влияния таких биологически активных соединений, как стероидные и нестероидные половые гормоны яичников и всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы женщин на развитие розацеа у них, играют роль и эндогенные нейропептиды, обладающие широким спектром физиологических и патофизиологических эффектов эффекторного и регуляторного уровней. Выявленный у обследованных женщин репродуктивного возраста, больных розацеа, дисбаланс ведущих маркеров противоположно направленных эффектов нейропептидов разных групп (субстанция Р, лей-энкефалин) свидетельствует о необходимости комплексного их обследования для исключения диагностических ошибок на ранних стадиях возникновения дерматоза и своевременного внесения патогенетически обоснованных корректив в системы комплексного лечения, профилактики и реабилитации таких пациенток.

***Литература:***

1. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Ред. В. М. Запорожан, А. В. Камінський, О. М. Борис. К.: Поліграфія «ЮСТОН», Випуск 2 (36). 2015. 284 с.
2. Сучасні погляди на канцерогенез епітеліального раку яєчників (огляд літератури). К. В. Чайка, Р. В. Жихарський, А. В. Камінський, А. В. Сербенюк. *Здоровье женщины*. 2015. №4 (100). С. 41-43.
3. *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.
4. Федотов В. П. *Розацеа и амикробные пустулезы. Клинические*

лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине. Кол. моногр.; под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Т. 5. – Запорожье: Просвіта, 2017. С. 138-160.

5. Cosmetological significance problems of anatomy, embryology and structural and functional units of skin (to help practicing physicians: Part 1).

L. V. Kuts, V. V. Bocharova, V. Ye. Hladchuk et al. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 1 (2). P. 73-103. doi: 10.26886/2523-6946.1(2)2018.6

6. Isoda K., Seki T., Inoue Y. et al. Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin. *J. Dermatol.* 2015. V. 42 (2). P. 181-188.

7. Habif Thomas P. *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. St. Louis. Missouri: Elsevier, 2016. 1008 p.

8. Nast A., Dreno B., Bettoli V. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. V. 30(8). P. 1261-1268. doi: 10.1111/jdv.13776

9. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*. 2012. V. 4(3). P. 166-175.

10. Zouboulis C. C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alteration of sebum composition initiate acne lesions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. V. 28. P. 527-532. doi: 10.1111/jdv.12298

### **References:**

1. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy* [Collection of scientific works of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine] (2015). Zaporozhan, V.M., Kaminskyi, A.V., Borys, O.M. (Ed.), K.: Polihrafiia «YuSTON», Vypusk 2 (36). [in Ukrainian]

2. Chaika, K.V., Zhykharskyi, R. V., Kaminskyi, A.V., Serbeniuk, A. V. (2015). Suchasni pohliady na kantserohenez epitelialnoho raku yaiechnykyv

(ohliad literatury) [Modern views on the carcinogenesis of epithelial ovarian cancer (literature review)]. *Zdorove zhenshchyny*, 4(100), 41-43. [in Ukrainian]

3. *Dermatologija Ficpatrika v klinicheskoy 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]

4. Fedotov, V.P. (2017). *Rozacea i amikrobnnye pustulezy*. Klinicheskie lekicii po dermatovenerologii, kosmetologii i jesteticheskoy 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]

5. Kuts, L.V., Bocharova, V.V., Hladchuk, V.Ye., Filatova, L.Yu., Zubkova-Masalskaya, Yu.V. (2018). Cosmetological significance problems of anatomy, embryology and structural and functional units of skin (to help practicing physicians: Part 1). *Dermatovenerology and Cosmetology*, 1(2), 73-103. doi: 10.26886/2523-6946.1(2)2018.6

6. Isoda, K., Seki, T., Inouel Y. (2015). Efficacy of the combined use of a facial cleanser and moisturizers for the care of mild acne patients with sensitive skin. *J. Dermatol.*, 42(2), 181-188.

7. Habif Thomas, P. (2016). *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. St. Louis. Missouri: Elsevier.

8. Nast, A., Dreno, B., Bettoli, V. (2016). European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 30(8), 1261-1268. doi: 10.1111/jdv.13776

9. Salminen, A., Kaarniranta, K., Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging.*, 4(3), 166-175.



10. Zouboulis, C.C., Jourdan, E., Picardo, M. (2014). Acne is an inflammatory disease and alteration of sebum composition initiate acne lesions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 28, 527-532. doi: 10.1111/jdv.12298

Citation: Anas Sarayreh Atalla Salem, Larisa V. Kuts (2020). THE ROLE OF ENDOGENOUS NEUROPEPTIDES IN THE PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF ROSACEA-TIDES IN WOMEN. Frankfurt. TK Meganom LLC. Bioenergetics in Medicine and Biology. 1(4). doi: 10.26886/2616-552X.1(4)2020.4

---

Copyright Anas Sarayreh Atalla Salem, Larisa V. Kuts ©. 2020. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.