

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РОЗАЦЕА

Мустафина Г.Р.¹, Хисматуллина З.Р.¹, Сагитова Л.И.², Унру В.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, e-mail: gulgenarm@mail.ru;

²ГБУЗ РКВД КДО № 1, Уфа

Розацеа представляет собой хронический воспалительный дерматоз, который поражает кожу лица, а именно область щек, носа, подбородка и лба. Также при розацеа могут быть вовлечены глаза. Характерным для розацеа являются возникновение эритемы, папул, телеангиэктазий, отека, пустул или сочетание данных проявлений. Розацеа принято считать многофакторным заболеванием, патофизиология которого до конца не изучена. Триггерными факторами могут служить инфекция, инсоляция, воздействие высоких и низких температур, питание, стресс, гормональные нарушения, патология микробиома кожи. Научными исследованиями подтверждено, что генетическая предрасположенность, иммунологические изменения и нейрососудистая дисрегуляция играют важную роль в инициации заболевания и усилении его клинических проявлений. Авторы данной статьи разобрали возможные молекулярные механизмы розацеа, основанные на современных лабораторных и клинических анализах. Авторами были изучены литературные источники, в которых описано влияние полиморфизма определенных генов на патогенез розацеа, исследованы и обобщены данные о высвобождении воспалительных медиаторов при розацеа. Также была проанализирована информация о состоянии кожного барьера и дисбактериозе при розацеа. Изучены нейрососудистые нарушения, вазоактивные вещества и их деятельность при розацеа.

Ключевые слова: розацеа, генетические факторы, триггерный фактор, иммунный дефект, воспаление, нейрососудистая дисрегуляция.

PATHOGENETIC FEATURES OF ROSACEA DEVELOPMENT

Mustafina G.R.¹, Khismatullina Z.R.¹, Sagitova L.I.², Unru V.A.¹

¹FGBOU VO «Bashkir State Medical University» Ministry of Health of Russia, Ufa, e-mail: gulgenarm@mail.ru;

²GBUZ RKVD KDO № 1, Ufa

Rosacea is a chronic inflammatory dermatosis that affects the facial skin, namely the cheek, nose, chin and forehead. Eyes may also be involved in rosacea. Rosacea is characterized by the appearance of erythema, papule, telangiectasia, edema, pustules or a combination of these manifestations. Rosacea is considered a multifactorial disease whose pathophysiology is not fully understood. Triggers can be infection, insolation, exposure to high and low temperatures, nutrition, stress, hormonal disorders, skin microbiome pathology. Scientific studies have confirmed that genetic predisposition, immunological changes and neurovascular dysregulation play an important role in initiating the disease and enhancing its clinical manifestations. The authors of this article have reviewed possible molecular mechanisms of rosacea, based on modern laboratory and clinical analyses. The authors studied the literary sources, in which the influence of polymorphism of certain genes on the pathogenesis of rosacea was described, the data on the release of inflammatory mediators in rosacea were studied and generalized. Information on the state of the skin barrier and dysbacteriosis in rosacea was also analyzed. Neurovascular disorders, vasoactive and their activity in rosacea have been studied.

Keywords: rosacea, genetic, triggering factor, immune defect, inflammation, neurovascular dysregulation.

Розацеа представляет собой хронический воспалительный дерматоз, характерными клиническими проявлениями которого являются эритема, папулы, телеангиэктазии, отек, пустулы или полиморфизм данных элементов. Розацеа свойственно поражение кожи щечной, носовой, лобной, подбородочной областей, часто поражаются глаза [1]. Также в качестве осложнения розацеа рассматривается возникновение ринофимы. К.С. Allah et al. описали случай развития ринофимы после установленного диагноза розацеа у 70-летнего мужчины. Ринофима представляет собой неравномерную гипертрофию носа вследствие гиперплазии и

фиброза сальных желез и близлежащих мягких тканей. Данному проявлению свойственно прогрессирующее течение. У мужчины, случай которого описали К.С. Allah et al., ринофима развивалась в течение 11 лет [2]. Для розацеа характерно волнообразное течение с чередованием периодов обострений и ремиссий [3].

Поскольку классификация розацеа неоднородна, а клинические проявления разнообразны, эпидемиологические данные об этом заболевании отличаются в разных источниках. Согласно клиническим рекомендациям, в странах Европы распространенность розацеа составляет от 1,5 до 10%, в России – 5% [4]. Большинство пациентов с розацеа – это лица со светлой кожей. Однако имеются исследования, которые демонстрируют, что розацеа может развиваться у людей с другими фототипами кожи, включая африканские и азиатские популяции [1]. Низкие показатели частоты встречаемости розацеа у лиц африканской популяции могут быть обусловлены диагностическими трудностями, поскольку эритема и телеангиоэктазии сложно различимы на темной коже [5].

Если учесть клинические особенности розацеа в виде приливов крови, хронического воспаления и фиброза, а также множество факторов, способствующих развитию данного дерматоза, можно смело говорить о сложной патофизиологии заболевания. Этим и объясняется тот факт, что патогенез розацеа продолжает изучаться, несмотря на огромное количество проведенных научных исследований по всему миру [1].

Розацеа является мультифакторной патологией, в развитии которой играют роль множество механизмов. В качестве провоцирующих факторов могут выступать инфекционные заболевания, воздействие ультрафиолетовых лучей, высоких и низких температур, погрешности в питании, психоневрологические расстройства, гормональный дисбаланс. Они способствуют усиленному врожденному иммунному ответу и возникновению патологии нервно-сосудистой регуляции. Данные механизмы являются ключевыми в патофизиологии розацеа [6]. Также установлено, что развитию розацеа способствуют такие хронические заболевания, как артериальная гипертензия, метаболические нарушения, сахарный диабет, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ревматоидный артрит и глиома [7].

Цель исследования: проанализировать русскоязычные и иностранные научные литературные источники по теме актуальных патогенетических механизмов розацеа.

Материалы и методы исследования. Авторами были проанализированы базы данных ScienceDirect, Elibrary, Taylor and Francis Online, MDPI, КиберЛенинка, SpringerLink, Wiley Online Library за период с 2009 по 2023 годы и изучены 23 научных литературных источника, на основании которых сделали выводы по современным аспектам патогенетического развития розацеа.

Результаты исследования и их обсуждение. Были рассмотрены факторы генетической предрасположенности к розацеа. Данные о наследовании розацеа незначительны. Пациенты с розацеа имеют более выраженную тенденцию к отягощенному семейному анамнезу, чем контрольные группы. Кроме того, из-за более высокой распространенности среди североевропейцев было сделано предположение о генетической предрасположенности к развитию розацеа. Однако конкретные гены, связанные с этой ассоциацией, еще не идентифицированы.

Первая гипотеза о генетическом аспекте развития розацеа возникла в 2007 году. Тогда розацеа была выявлена у монозиготных близнецов. Помимо этого, было проведено исследование, которое показало, что частота развития розацеа у монозиготных близнецов относительно гетерозиготных выше. Также данный анализ продемонстрировал, что половину триггеров розацеа составляет генетика, а вторую половину – возраст, онкодерматологический анамнез, внешние факторы (курение, алкоголь).

Еще одним фактом в пользу генетического механизма развития розацеа служит выявление полиморфизма гена, кодирующего глутатион-S-трансферазу (GST). Данный фермент участвует в клеточной защите от окислительного стресса. Нулевые генотипы глутатион-S-трансфераза тета-1 (GSTT1) и глутатион-S-трансфераза мю1 (GSTM1) вызывают снижение экспрессии генов и уменьшение ферментативной активности. Это влечет образование активных форм кислорода и влияет на патогенез розацеа [8]. Происходит нарушение равновесия между повреждающим действием свободных радикалов и антиоксидантной защитой. Такой дисбаланс способствует развитию воспалительной реакции и повышает уязвимость организма в отношении системных патологий [9].

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), проведенный Chang et al., обнаружил среди лиц европейского происхождения два однонуклеотидных полиморфизма (SNP) – rs763035 и rs111314066. Однако только rs763035, который является межгенным полиморфизмом между локусом главного комплекса гистосовместимости (DRA) человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и бутирофилин-подобным белком 2 (BRNL2), был подтвержден в группе репликации. Иммуногистохимический анализ экспрессии HLA-DRA отразил интенсивное окрашивание в перифолликулярном воспалительном инфильтрате, эпидермальных клетках Лангерганса и эндотелиальных клетках. Исследование BRNL2 выявило диффузную экспрессию в кератиноцитах, перифолликулярных воспалительных инфильтратах и эндотелиальных клетках папулопустулярной розацеа, что подтверждает идею о том, что гены, связанные с rs763035, экспрессируются в образцах кожи у пациентов с розацеа. Помимо всего прочего, было определено, что 3 основных аллеля второго класса

комплекса гистосовместимости (MHC), HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DQA1, также имеют значение в патогенезе розацеа [10].

Согласно исследованию Nayran et al. полиморфизм гена +405C/G, кодирующего проангиогенный фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), повышает риск развития розацеа примерно в 2 раза. В проведенном анализе была выявлена корреляция между тяжестью течения эритемато-телеангиэктатической розацеа и полиморфизмом упомянутого гена [11]. В своей научной работе Агафонова и иные установили взаимосвязь шифра аллелей генов VEGF и подтипа розацеа. Кроме того, определена зависимость тяжести течения патологии от последовательности аллелей генов [12].

У больного с гранулематозной розацеа выявлена мутация, которая обозначается R702W. Эта мутация определяется в гене каспазоактивирующего белка (NOD2, новое название – CARD15), который кодирует выработку белка, содержащего домен активации каспазы, и включается в ответ на воспаление, активизирующееся толл-подобным рецептором (TLR). Это рецепторы, инициирующие иммунный ответ. Кроме того, у лиц, страдающих розацеа, определялась генетическая предрасположенность к переносу полиморфного варианта rs3733631 в гене рецептора тахикинина (TACR3). Такой ген расположен близко к локусу гена толл-подобного рецептора 2 (TLR2) в 4q25. Таким образом, полиморфизм в TACR3 влияет на патогенез розацеа через повышение экспрессии TLR2. Благодаря TLR запускается экспрессия генов провоспалительных цитокинов, в числе которых интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерферон гамма (IFN- γ) [13].

Также авторы статьи проанализировали научные материалы по нарушениям в иммунной системе при розацеа. Роль кожи как физического барьера важна для врожденной иммунной системы. Считается, что при различных хронических воспалительных кожных заболеваниях, таких как розацеа, атопический дерматит и псориаз, нарушения эпидермального барьера являются основным звеном патогенеза. Как правило, пациенты с розацеа – это обладатели сухой и чувствительной кожи. Одним из объяснений наблюдаемого разрушения эпидермального барьера служит увеличение трансэпидермальной потери воды в коже больных с розацеа. Ключевым механизмом развития данного явления является уменьшение экспрессии мембранных белков клаудинов (CLDNs), которые служат главными компонентами плотных эпидермальных контактов. Определенную роль играет повышение уровня pH. Пониженные уровни гидратации эпидермиса наблюдались в коже с папулопустулярной розацеа, и было обнаружено, что центробежный эпидермис пациентов был более щелочным, чем в контроле. Учитывая, что активность протеазы возрастает при щелочном pH, аномальная эпидермальная барьерная функция при розацеа может быть связана с усилением активации эпидермальных протеаз, особенно калликреина-5 (KLK-5). Нельзя не упомянуть важность как

внеклеточной, так и внутриклеточной концентрации ионов кальция в эпидермисе для нормального состояния барьера кожи, его проницаемости и дифференцировки кератиноцитов. Нарушение градиентов концентрации ионов кальция приводит к патологии функции каналов переходных рецепторных потенциалов с нарушением защитных функций кожи, что характерно для розацеа.

Несостоятельность кожного барьера играет роль в развитии дисбактериоза кожи. Нарушение микробиома является одним из предполагаемых звеньев патогенеза розацеа [14]. Дисбактериоз кожи при розацеа обнаружен у больных посредством секвенирования гена 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) [14, 15].

Во врожденной и адаптивной активации иммунной системы розацеа выявлено значение клещей *Demodex* и связанной с ними бактерии *Bacillus oleronius* [3, 14]. Данная патофизиологическая взаимосвязь точно не установлена, однако выдвигается в качестве одной из гипотез. У пациентов с розацеа обнаружено увеличение содержания данных микроорганизмов в волосяных фолликулах и сальных железах. Установлена корреляция их количества с тяжестью течения розацеа [14]. Также подтверждением данной гипотезы является выявление специфических антител к *Demodex* у некоторых пациентов. Еще одним доказательством служит эффективность лечения розацеа акарицидными лекарственными средствами [16]. Предположено, что аллергены клеща активируют цитозольный белок криопирин (NLRP3) и запускают активацию интерлейкина-1-бета (IL-1 β). В дополнение к этому, определено, что воздействие *Bacillus* на эпителий роговицы стимулирует выработку таких медиаторов воспаления, как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), TNF- α , матриксная металлопротеиназа-3 (MMP-3) и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) [17].

Также важно учесть, что хитин, составляющий экзоскелет клеща, повышает экспрессию и активацию TLR2, тем самым инициируя иммунный ответ. Кроме того, клещи могут оказывать прямое повреждающее действие на кожу. Их продукты жизнедеятельности также провоцируют воспалительную реакцию. Аномальное количество клещей нарушает работу сальных желез, волосяных фолликулов и разрушает дермальный барьер [14].

Помимо *Demodex*, в патогенезе розацеа принимают участие иные микроорганизмы, включая *Staphylococcus epidermidis*. Несмотря на то что данный вид является частью нормальной микрофлоры, у больных розацеа выявлен повышенный рост *S. epidermidis* по сравнению с лицами со здоровой кожей [3, 14, 17]. Они вызывают воспаление тоже через активацию TLR2 [3, 14]. Также проведенные исследования показали, что образование белков при инкубации данной бактерии изменялось с повышением температуры. Это означает, что климатические изменения могут изменять действие *S. epidermidis* в патогенезе розацеа [17].

Клетки врожденной иммунной системы в коже экспрессируют паттерн-распознающие рецепторы (PRR), которые определяют связанные с повреждением молекулярные паттерны или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. TLR составляют основную подгруппу PRR. Среди них экспрессия рецепторов TLR-2 увеличивается при таких воспалительных дерматозах, как угревая сыпь и розацеа. Однако повышенного уровня экспрессии TLR-2 нельзя наблюдать у пациентов с другими хроническими воспалительными кожными заболеваниями, такими как псориаз и атопический дерматит, что подразумевает его особую роль при розацеа.

Когда TLR-2 активируется внешними стимулами или запускающими факторами розацеа, кератиноциты продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины. Например, образцы кожи от пациентов с розацеа демонстрируют повышенную экспрессию генов для провоспалительных цитокинов, среди которых TNF- α , IL-8, IL-1 β . IL-8 приводит к хемотаксису нейтрофилов в коже и, следовательно, влияет на высвобождение протеаз, включая катепсин G, эластазу и протеазу-3. Кроме того, IL-1 β и TNF- α играют дополнительную роль в качестве ангиогенных факторов VEGF. Таким образом, эти цитокины могут объяснить сосудистую гиперреактивность, наблюдаемую при розацеа [18].

Также известно, что TLR-2 увеличивает экспрессию сериновой протеазы KLK-5, которая ранее была идентифицирована как триптический фермент *stratum corneum* на основании его функции и как фермент, ответственный за процессинг кателицидина, поскольку он контролирует ферментативный процессинг предшественника кателицидинов (hCAP18) в его активную форму – антимикробный пептид (LL-37). Примечательно, что кожа пациентов с розацеа экспрессирует больше KLK-5, чем кожа здоровых контролей. Формирование кателицидина, который в дальнейшем превращается в активный пептид кателицидин LL-37 с помощью KLK-5, способствует увеличению ангиогенеза и образованию эритемы [3, 19]. Помимо TLR-2, на увеличение экспрессии кателицидина оказывает влияние сигнальный путь витамина D и стресс-эндоплазматического ретикулума [20].

По данным исследования Buhl et al., для розацеа характерны повышение CD4+ относительно CD8+ Т-клеток, а также положительная регуляция Т-хелперов 1 (Th1) и Т-хелперов 17 (Th17) поляризационных наборов генов. Выяснено, что интерлейкин-17 (IL-17) способствует образованию новых сосудов через VEGF и играет роль в экспрессии LL-37 в кератиноцитах. У лиц с розацеа в коже обнаружили увеличенную регуляцию интерферона гамма (IFN- γ) и интерлейкин-17А (IL-17А) [21].

Установлено, что инъекции LL-37 лабораторным животным провоцируют развитие дерматоза, клиническая картина которого напоминает розацеа [22].

Чтобы оценить уровень регуляторных Т-клеток при розацеа, было исследовано количество регуляторных Т-клеток CD4⁺ CD25⁺. При розацеа оно оказалось выше по сравнению с аналогичными показателями при красной волчанке. Этот факт свидетельствует о том, что инфильтрирующие клетки розацеа лучше сохраняют свою иммунологическую толерантность, чем клетки при других аутоиммунных заболеваниях.

Также нами была изучена роль нервно-сосудистой дисрегуляции в патогенезе розацеа. Ощущение покраснения и жжения в коже представляет собой основной клинический признак розацеа и, как считается, вызвано главным образом нервно-сосудистой дисрегуляцией. У пациентов с розацеа дилатация прекапиллярных артериол приводит к гиперемии и эритеме, а дилатация посткапиллярных венул приводит к отекам, вызванным потерей белка и рекрутированием лейкоцитов [1]. Кроме того, активированные эндотелиальные клетки сосудов экспрессируют молекулы адгезии и рецепторы цитокинов, которые усиливают воспаление при розацеа. Среди них VEGF, который важен для регуляции проницаемости сосудов. Экспрессия VEGF увеличивается при розацеа, вызывая ангиогенез и появление эритемы.

Обнаружено, что при розацеа увеличено количество ионных каналов временного рецепторного потенциала (TRP), экспрессируемых на сенсорных, сосудистых и иммунных клетках. В ответ на температурные, химические и механические раздражители происходит активация TRP, что влечет за собой выброс вазоактивных веществ и, как следствие, расширение сосудов. В их числе субстанция Р, пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), вазоактивный кишечный пептид (VIP), адренomedуллин и гипофизарный активирующий аденилатциклазу полипептид (PACAP). Количество всех перечисленных пептидов повышается при розацеа [6].

CGRP участвует в расширении сосудов, а вещество Р важно для проявления отека у пациентов с розацеа через рецепторы нейрокина 1 посткапиллярных венул. Кроме всего прочего, вещество Р при розацеа осуществляет дегрануляцию тучных клеток, тем самым повышая уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов, производит пролиферацию эндотелиальных клеток и вазодилатацию, связанную с локальным аксонным рефлексом.

Инъекция PACAP – нейропептида, ответственного за отек и приливы в коже человека, усиливает активность металлопротеиназы-1 (MMP-1), MMP-9 и протеазы тучных клеток. Это оказывает дополнительное влияние на расщепление пробелка hCAP18 в LL-37. Также PACAP способствует вазодилатации и выходу эритроцитов из кровеносного русла, поддерживая нейрогенный воспалительный процесс при розацеа. Введение PACAP повышает выработку провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF) и лиганд 2 хемокинового

рецептора (CXCL2). Они провоцировали воспалительную реакцию и нарушения в тканях, участвуя в патогенезе розацеа.

Отрицательное воздействие на сосуды, способствуя их расширению, оказывает *Helicobacter pylori*. Кроме того, вазоактивные пептиды, вырабатываемые в ответ на воспаление, нарушают тонус сосудов и приводят к увеличению их проницаемости. В результате формируются телеангиэктазии и эритема [23].

Стоит упомянуть и о роли инсоляции в патогенезе розацеа. Ультрафиолетовые лучи, воздействуя на MMP-1, запускают процесс разрушения коллагена. Помимо этого, ультрафиолет провоцирует накопление патологически измененного эластина в коже. Несомненна роль инсоляции в образовании активных форм кислорода, которые способствуют выработке провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления. Также отмечается, что у больных розацеа снижена активность супероксиддисмутазы и увеличено количество сывороточной перекиси [17].

Заключение

Патофизиологии розацеа было посвящено множество исследований. Хотя генетическая предрасположенность к розацеа еще не была широко изучена, очевидно, что у розацеа существует некоторая генетическая связь, потенциально в той же степени, что и влияние окружающей среды. Кроме того, такие провоцирующие факторы, как демодекоз, жизнедеятельность микроорганизмов, инсоляция, высокие температуры, нейропсихологические факторы, участвуют в развитии розацеа и отягощают ее течение. Нарушения функционирования TLR-2, KLK-5 и реакции кателицидина наряду с нарушением эпидермального барьера могут способствовать нарушению регуляции врожденного иммунитета и вызывать прогрессирование воспаления при розацеа. При этом реакция иммунитета через Th1 и Th17 оказывает воздействие на адаптивный иммунитет в случае розацеа. Кроме того, в патогенезе розацеа играют роль нейромедиаторы и сосудистые нарушения, способствующие воспалению, образованию новых сосудов и их расширению. При всем этом точная этиология розацеа неизвестна и включает множество факторов. Поэтому требуется продолжать изучение триггерных факторов и механизмов развития розацеа.

Список литературы

1. Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J.J. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013. Vol. 69. Is. 6. P. 15-26. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.045.
2. Allah K.C. et al. Rhinophyma chez un noir // *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. 2009. Vol. 110. Is. 6. P. 347-349. DOI: 10.1016/j.stomax.2009.03.009.

3. 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. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31997> (дата обращения: 31.10.2023). DOI: 10.17513/spno.31997.
4. Клинические рекомендации, Розацеа. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. С. 7.
5. Alexis A.F. et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: review and clinical practice experience // Journal of the American Academy of Dermatology. 2019. Vol. 80. Is. 6. P. 1722-1729. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.049.
6. Rainer B.M., Kang S., Chien A.L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment // Dermato-endocrinology. 2017. Vol. 9. Is. 1. P. e1361574. DOI: 10.1080/19381980.2017.1361574.
7. Свирщевская Е.В., Матушевская Е.В., Матушевская Ю.И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа // Клиническая дерматология и венерология. 2017. № 4. [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/profile/Elena-Svirshchevskaya-2/publication/320203206_Modern_questions_in_rosacea_pathogenesis_and_therapy/links/5c783ddb299bf1268d2db456/Modern-questions-in-rosacea-pathogenesis-and-therapy.pdf (дата обращения: 31.10.2023). DOI: 10.17116/klinderma20171644-13.
8. Woo Y.R. et al. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition // International Journal of Molecular Sciences. 2016. Vol. 17. Is. 9. P. 1562. DOI: 10.3390/ijms17091562.
9. Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. № 5. С. 90-97. DOI: 10.25208/vdv1310.
10. Chang A.L.S. et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study // Journal of Investigative Dermatology. 2015. Vol. 135. Is. 6. P. 1548-1555. DOI: 10.1038/jid.2015.53.
11. Hayran Y. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study // Journal of the American Academy of Dermatology. 2019. Vol. 81. Is. 2. P. 348-354. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.055.
12. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 4. С. 137-144. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16297.
13. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 3. С. 36-45.

14. Chen C. et al. Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates // *Biomedicines*. 2023. Vol. 11. Is. 8. P. 2153. DOI: 10.3390/biomedicines11082153.
15. Kim H.S. Microbiota in rosacea // *American journal of clinical dermatology*. 2020. Vol. 21. Is. 1. P. 25-35. DOI: 10.1007/s40257-020-00546-8.
16. Наджар Р.А., Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р. Современные аспекты этиопатогенеза и лечения розацеа // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31533> (дата обращения: 31.10.2023). DOI: 10.17513/spno.31533.
17. Мустафина Г.Р. Пусковые факторы развития розацеа // *Социально-гуманитарные знания*. 2019. № 10. С. 141-144.
18. Gerber P.A. et al. Rosacea: the cytokine and chemokine network // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2011. Vol. 15. Is. 1. P. 40-47. DOI: 10.1038/jidsymp.2011.9.
19. Two A.M. et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015. Vol. 72. Is. 5. P. 749-758. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.08.028.
20. Reinholz M. et al. Pathogenesis and clinical presentation of rosacea as a key for a symptom-oriented therapy // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016. Vol. 14. P. 4-15. DOI: 10.1111/ddg.13139.
21. Buhl T. et al. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135. Is. 9. P. 2198-2208. DOI: 10.1038/jid.2015.141.
22. Карпова А.В., Баткаев Э.А. Роль взаимодействия факторов, участвующих в патогенезе розацеа, с методами терапии // *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2015. № 4. С. 10-12.
23. Александрова О.А. и др. Современный взгляд на розацеа: актуальные вопросы эпидемиологии, патогенеза и терапии. Обзор литературы // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2023. № 4. [Электронный ресурс]. URL: https://rjsvd.com/1560-9588/article/download/375277/pdf_1 (дата обращения: 31.10.2023). DOI: 10.17816/dv375277.