

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА РОЗАЦЕА, НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Тагаева С.Р.^{1,2}, Такоева Е.А.¹, Джиоев И.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, e-mail: elena_takoeva@mail.ru;

²Общество с ограниченной ответственностью «Реал-клиник», Москва

Розацеа – хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризуется множеством фенотипических проявлений, сложным патогенезом и невыясненной этиологией. В этом обзоре будут рассмотрены современные концепции патогенеза розацеа, которые включают дисфункцию кожного барьера и проницаемости, врожденную и адаптивную иммунные системы, а также сосудистую и нервную системы. Цель исследования – изучить современные аспекты этиологии и патогенеза розацеа, исследования по поиску новых терапевтических мишеней данной патологии и возможные мишени для таргетной терапии. Проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы в системах e-library и PubMed по ключевым словам: «воспаление», «розацеа», «иммунитет», «кателицидин», «фармакотерапия», «этиопатогенез», «toll-подобные рецепторы». Глубина поиска – 10 лет, общее количество проанализированных источников составило 150, в список литературы было включено 44 наиболее значимые и актуальные работы. В обзоре описаны кателицидиновый путь, каналы транзиторных потенциальных рецепторов, тучные клетки и путь инфламмосомы белка NOD-подобного рецептора 3 в патогенезе розацеа и их использование в качестве потенциальных терапевтических мишеней новых фармакологических схем лечения розацеа. Заболевание розацеа сопряжено со значительным бременем для здоровья и экономики, что требует более глубокого изучения его патогенеза и, как следствие, разработки новых методов лечения и профилактики.

Ключевые слова: воспаление, розацеа, иммунитет, кателицидин, фармакотерапия, этиопатогенез, toll-подобные рецепторы.

MODERN ASPECTS OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ROSACEA, NEW THERAPEUTIC TARGETS AND TREATMENT APPROACHES

Tagaeva S.R.^{1,2}, Takoeva E.A.¹, Dzhioev I.G.¹

¹North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, RNO-Alania, Vladikakaz, e-mail: elena_takoeva@mail.ru;

²Real-clinic, Moscow

Rosacea is a chronic inflammatory skin disease characterized by a variety of phenotypic manifestations, complex pathogenesis and unexplained etiology. This review will examine current concepts of the pathogenesis of rosacea, which include dysfunction of the skin barrier and permeability, innate and adaptive immune systems, as well as vascular and nervous systems. The aim of the study is to study modern aspects of the etiology and pathogenesis of rosacea, research on the search for new therapeutic targets of this pathology and modern approaches to targeted therapy. An analysis of modern domestic and foreign literature in the e-library and PubMed systems was carried out using the following keywords: inflammation, rosacea, immunity, cathelicidin, pharmacotherapy, etiopathogenesis, toll-like receptors. The depth of the search was 10 years, the total number of analyzed sources was 150, 44 of the most significant and relevant works were included in the list of references. The review describes the cathelicidin pathway, channels of transient potential receptors, mast cells and the inflammasome of NOD-like receptor protein 3 pathway in the pathogenesis of rosacea and their use as potential therapeutic targets of new pharmacological treatment regimens for rosacea. Ultimately, rosacea carries a significant burden on health and the economy, which requires a deeper study of its pathogenesis and, as a result, the discovery of new methods of treatment and prevention.

Keywords: inflammation, rosacea, immunity, cathelicidin, pharmacotherapy, etiopathogenesis, toll-like receptors.

Введение. Розацеа (от лат. *acne rosacea* – «розовые угри») является одним из наиболее распространенных дерматозов с преимущественным поражением кожи лица, отличается волнообразным течением с чередованием периодов обострений и ремиссий [1, 2].

Распространенность розацеа составляет в среднем около 5,5% взрослого населения, причем в разных популяциях распространенность варьирует от 1 до 22%. На данный показатель, вероятно, влияют различия в дизайне исследования, методологии, численности населения, географическом положении, а также культурные и социальные различия. Розацеа чаще встречается у светлокожих людей в возрасте 35–50 лет, однако может возникнуть в любом возрасте. У лиц с более темными фототипами кожи розацеа не диагностируется, поскольку эритему и телеангиэктазии труднее распознать [3, 4, 5].

К факторам риска развития розацеа относятся анамнестические указания на заболеваемость у кровных родственников, первый и второй тип фоточувствительности кожи по Фитцпатрику, для которых характерно наличие признаков фотоповреждения кожи [6, 7].

Триггеры розацеа – ультрафиолетовое облучение, стресс, тепло, острая пища, которые непосредственно влияют на активность toll-рецепторов и активируют нейро- и антимикробные пептиды [8, 9, 10].

Противоречивы данные об участии *Demodex folliculorum* (мелкий тромбидиформный клещ, обитающий в коже человека) в патогенезе розацеа, которого в 70% случаев обнаруживают при микроскопическом исследовании соскоба с кожи лица [11, 12].

Многочисленные способы лечения розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов заболевания, его стадией и клинической формой. В настоящее время существует обширный арсенал лекарственных средств для лечения розацеа. Для местной терапии розацеа применяют азелаиновую кислоту, метронидазол и сульфациламид/серу [13, 14, 15]. Также используют системные препараты, криодеструкцию, электрокоагуляцию, дермабразию, лазеры и фототерапию [16, 17]. Базисными системными препаратами в лечении заболевания на основе доказательной медицины являются пероральные антибиотики (чаще тетрациклины) и ретиноиды, используемые по отдельности, но чаще в комбинации [18].

Существующие в настоящее время методы лечения розацеа не всегда дают положительный результат, а именно стойкую ремиссию. Нередко отмечают торпидность патологического процесса, побочные эффекты (рецидивы, послеоперационные рубцовые изменения, вторичная инфекция) [19]. Поэтому патогенетически обоснованный подход в использовании уже существующих и поиск новых эффективных методов и средств лечения розацеа чрезвычайно актуальны.

Цель исследования – изучить современные аспекты этиологии и патогенеза розацеа, проанализировать исследования по поиску новых терапевтических мишеней данной патологии и современные подходы к таргетной терапии.

Материалы и методы исследования. Для подготовки обзорной статьи был проведен систематический анализ литературы, касающейся розацеа, ее этиопатогенеза, механизмов воспаления и иммунных реакций. В качестве основных баз данных использовались e-library и PubMed. Поиск литературы охватывал временной промежуток с 2015 по 2024 годы, что соответствует современным требованиям к актуальности источников. В ходе поиска были использованы следующие ключевые слова: «воспаление», «розацеа», «иммунитет», «кателицидин», «фармакотерапия», «этиопатогенез», «toll-рецепторы». Общее количество проанализированных источников составило 150. Из них в список литературы было включено 44 наиболее значимые и актуальные работы, что соответствует принципам подготовки современных обзоров, изложенным в протоколе Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [20].

Результаты исследования и их обсуждение. Розацеа – мультифакторное заболевание. Согласно современным исследованиям, в патогенезе розацеа ведущая роль принадлежит нейроваскулярным изменениям и развитию воспаления, формирующегося на фоне активизации врожденного иммунитета: антимикробного пептида кателицидина и его активатора калликрейна 5, toll-рецепторов 2-го типа, тучных клеток, сосудистой и нервно-психической систем. Отличительной чертой патогенеза розацеа является ее связь с нарушением кожного барьера и проницаемости, включая изменения гидратации кожи, pH, микробиома и различных компонентов молекулярной структуры кожи.

К основным фенотипическим типам розацеа относятся эритематотелангиэктатическая, папуло-пустулезная, глазная и угревая. Сосудистые проявления, наблюдаемые при эритематотелангиэктатическом фенотипе, возникают из-за нарушения нейроваскулярной регуляции, повышения уровня пептида кателицидина и сериновых протеаз. Папулы, наблюдаемые при папуло-пустулезной и актинической форме розацеа, характеризуются повышенным количеством плазматических клеток, тучных клеток, макрофагов, Th1 (хелперы или CD4⁺T-клетки, регулируют работу цитотоксических T-клеток, В-лимфоцитов, макрофагов, натуральных киллеров, которые распознают антигены и запускают или останавливают механизмы приобретенного клеточного иммунного ответа) и Th17 (хелперы, продуцируют цитокины IL-17A и F и участвуют в борьбе с внеклеточными паразитами). Пустулы, наблюдаемые при папуло-пустулезном фенотипе розацеа, сопровождаются повышенной продукцией хемокинов, рекрутирующих нейтрофилы [21]. В целом, литературные данные указывают на значительное повышение плотности тучных клеток как общий фактор всех основных проявлений розацеа через врожденные иммунные реакции, нейрогенетическое воспаление, ангиогенез и фиброз [22].

Дисфункция кожного барьера

Доказано, что поврежденный кожный барьер способствует колонизации кожи бактериями, а сочетание поврежденной и колонизированной бактериями кожи с антимикробными пептидами может вызывать и активировать розацеа [23]. Такие количественные показатели поврежденного кожного барьера, как трансэпидермальная потеря воды, снижение гидратации и повышение pH кожи, указывают на роль барьерной дисфункции в патогенезе розацеа. Ряд исследований свидетельствуют о наличии серьезных барьерных изменений в коже лица при папуло-пустулезной форме розацеа, что позволило предположить высокую эффективность методов лечения, восстанавливающих кожный барьер, и они должны быть включены в комплекс лечения розацеа. Недавно было доказано, что экспрессия сигнального белка и активатора транскрипции из семейства белков STAT (внутриклеточные белки – преобразователи сигналов и активаторов транскрипции, опосредуют развитие и функционирование иммунной системы, поддержание иммунной толерантности и надзор за опухолями, пролиферацию, апоптоз и дифференцировки), который у человека кодируется геном STAT3 (белок-посредник, обеспечивающий ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста), в кератиноцитах эпидермиса была значительно повышена у пациентов с розацеа [24].

Кателицидин

Кателицидин (LL-37) – антимикробный пептид, участвующий в развитии эритематозного и папуло-пустулезного фенотипов розацеа. Индуцируется toll-рецепторами (клеточные рецепторы, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ), которые являются датчиками молекулярных паттернов (устойчивая комбинация результатов исследований или симптомов), ассоциированных с патогеном (PAMPs) и с повреждением (DAMPs). Молекулы PAMPs позволяют врожденной иммунной системе распознавать патогены и запускать стимуляцию интерферонов или других цитокинов, а молекулы системы DAMPs находятся в клеточном ядре и цитоплазме, способны инициировать неинфекционный воспалительный ответ.

Повышенный уровень toll-рецепторов 2 (распознают молекулярные структуры грамположительных бактерий, участвуют в функционировании врожденного иммунитета) индуцирует сериновую протеазу калликреин-5, которая расщепляет LL-37 на провоспалительные фрагменты, а они, в свою очередь, включают активацию тучных клеток, высвобождение ангиогенных хемокинов и активацию инфламмосомы NLRP3 (белковый комплекс, отвечающий за созревание и секрецию провоспалительных интерлейкинов 1 β и 18, что будет вызывать пироптоз) [25].

Mas-связанный с G-белком рецептор-X2 (MRGPRX2 – мультилигандный рецептор, реагирующий на различные экзогенные и эндогенные стимулы, активация которого на тучных

клетках приводит к IgE-независимым симптомам, подобным гиперчувствительности 1-го типа, также известным как псевдоаллергические реакции, их также много в сенсорных нейронах и кератиноцитах) активируется LL-37 и может приводить к aberrантной активации тучных клеток кожи у пациентов с розацеа [26].

Микробная инфекция, ультрафиолетовое излучение и травмы являются известными стимулами, которые приводят к активации LL-37 и связанным с ней эффектам [27]. Кателицидин увеличивает выработку IL-1 β , индуцированного ультрафиолетом путем воздействия на пуринорецептор кератиноцитов P2X7 (обнаружен в центральной и периферической нервной системе, в микроглии, макрофагах, эндометрии матки и сетчатке, регулирует дегрануляцию тучных клеток и воспаление в миелоидных клетках, приводит к высвобождению интерлейкина-1 β), расположенного на нескольких типах клеток и, как известно, модулирующего многие последующие эффекты, включая высвобождение воспалительных молекул [28]. Таким образом, LL-37 модулирует провоспалительные и проангиогенные эффекты УФ-излучения и способствует повышению чувствительности к солнечному свету при розацеа. Еще одним свойством LL-37 является его способность действовать как мощный хемоаттрактант для тучных клеток [29]. Также кателицидин активирует аутофагию в кератиноцитах человека посредством механистической мишени рапамицина (иммунодепрессант, предотвращает активацию T и B клеток, подавляя их ответ на интерлейкин-2) и путей митогенактивируемой протеинкиназы [30].

Каналы переменного рецепторного потенциала

Каналы переменного рецепторного потенциала TRP (трансмембранные белки, которые преобразуют химические и/или физические сигналы внешней среды в изменение потенциала клеточной мембраны, а затем концентрацию ионизированного внутриклеточного Ca⁺⁺) необходимы для модулирования движущей силы проникновения ионов через клеточные мембраны. Каналы включают семь семейств, участвующих в различных заболеваниях. Ванilloидные рецепторы переменного потенциала TRPV, которых существует шесть видов, играют ключевую роль в ноцицепции, воспалении, являются терапевтической «мишенью» для лечения боли, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и диабета. Они вовлечены в проявления сенсорных нейропатии, способствуя серотонинергическим и гистаминергическим реакциям на зуд при розацеа [31]. Так, повышение активности TRPV4 (участвует в регуляции осмотического давления головного мозга, функции сосудов, печени, легких, кишечника, почек, мочевого пузыря, суставов, сетчатки и внутреннего уха, в реакции кожи на ультрафиолетовое излучение, болевых проявлений) была вовлечена в фенотипы покраснения и жжения при розацеа. А другой – аникириновый – вид семейства белков каналов переменного рецепторного потенциала действует на ноцицептивные сенсоры и может

усиливать воспалительные реакции, аналогичные тем, которые наблюдаются при розацеа [30]. В целом, ваниллоидные и аниркириновые каналы переменного рецепторного потенциала являются потенциальными терапевтическими мишенями.

Активация и дегрануляция тучных клеток

При розацеа тучные клетки способствуют развитию заболевания и его хронизации. Они реагируют на лиганды toll-рецепторов, секретирова цитокины, хемокины и липидные медиаторы, что приводит к характерным гистопатологическим признакам заболевания [31].

Путь инфламмосомы NLRP3

Инфламмосома (NLRP3, или криопирин, белковый комплекс, отвечает за созревание и секрецию провоспалительных интерлейкинов 1 β и 18, что будет вызывать пироптоз), активируемая NOD-подобными рецепторами, – класс цитоплазматических клеточных распознающих рецепторов, которые обнаруживают широкий спектр факторов, включая микробные, эндогенные сигналы опасности и раздражители окружающей среды, вместе с Толл-подобными рецепторами играют важную роль во врожденном иммунитете [32]. В сформированном состоянии NLRP3 представляет собой мультибелковый комплекс, играющий ключевую роль в передаче сигналов при воспалении [33]. Аберрантная активация инфламмосомы связана с широким спектром воспалительных заболеваний [34]. Белок кателицидин включает активацию пути инфламмосомы. Впоследствии мультипротеиновый комплекс способствует секреции воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, опосредуемый активацией каспазы-1. IL-1 β обладает множеством функций, включая повышенную экспрессию IL-8, TNF и циклооксигеназы, все из которых повышены при розацеа, в особенности при папуло-пустулезном фенотипе [35].

Таргетная терапия розацеа

Недавно с помощью РНК-секвенирования было установлено, что экспрессия сигнального белка и активатора транскрипции 3 в кератиноцитах эпидермиса была значительно повышена у пациентов с розацеа по сравнению с нормальным контролем. Учитывая данный факт, ингибиторы янус-киназы (протеинкиназы, проводящие в клетку сигналы некоторых гормонов и цитокинов) и активатора транскрипции, в частности тофациитиниб (селективный иммунодепрессант), значительно уменьшают выраженность эритемы у 72,4% включенных в исследование пациентов [36].

При розацеа проявляются дефекты экспрессии, функции и процессинга кателицидина, который участвует в патогенезе заболевания, а именно влияет на тучные клетки, активирует NF- κ B (универсальный ядерный фактор транскрипции, изменения которого вызывают воспаление, аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций и рака, активируется цитокинами, Т- и В-клетками, продуктами жизнедеятельности бактерий и вирусов,

реактивными формами кислорода и ультрафиолетом) и стимулирует воспалительные клетки, опосредованной инфламмасомой. Мишень рапамицинового комплекса, который функционирует как датчик питательных веществ / энергии / окислительно-восстановительного потенциала и контролирует синтез белка (mTORC1), регулирует кателицидин посредством петли обратной связи, а его гиперактивация усугубляет симптомы и ангиогенез при развитии розацеа [37]. Рапамицин (сиролимус) является модулятором mTORC1, который исследуется в качестве потенциального терапевтического средства. Местное применение рапамицина значительно ослабляет симптомы розацеа благодаря своим антиангиогенным и антипролиферативным свойствам, что было показано в кератиноцитах на модели мышей с розацеа [38].

Целастрол – это тритерпен растительного происхождения, обладающий противовоспалительной и антиоксидантной активностью, который может служить потенциальным лекарственным средством для регуляции воспаления и ангиогенеза путем ингибирования Ca^{2+} -кальмодулин-зависимой протеинкиназы II опосредованного сигнального пути mTOR-NF- κ B [39].

В настоящее время проводится исследование эффективности применения при лечении розацеа препаратов, обладающих терапевтическим потенциалом в отношении кателицидинового пути. Этим препаратом является супрамолекулярная салициловая кислота, обладающая кератолитическими, антибактериальными и противовоспалительными свойствами. Предполагается, что эффект оказывается за счет подавления ядерного фактора транскрипции и ингибирования сборки инфламмасы [40].

Тучные клетки играют важную роль в патогенезе розацеа, поэтому методы лечения, направленные на их активацию, дегрануляцию и последующие эффекты, могут смягчить симптомы. Недавние клинические испытания на людях показали, что гидроксихлорохин может способствовать улучшению состояния при розацеа [41].

Гидроксихлорохин и артемизинин – противомаларийные препараты с доказанной эффективностью на мышинных моделях розацеа, предположительно действующие через активацию тучных клеток, в осуществлении которой играет роль Mas-связанный рецептор 2, который активируется кателицидином. Высвобождение хемокинов нейропептидами через Mas-связанный рецептор 2 способствует воспалению и активации тучных клеток при розацеа, а β -аррестин-2 модулирует эти рецепторы, стимулируя дефосфорилирование кофилина, хемотаксис тучных клеток и генерацию хемокинов/цитокинов. Открытие роли рецепторов, сопряженных с G-белком, в развитии розацеа может стать лекарственной мишенью [42].

Микровезикулы представляют собой мембранные пузырьки, полученные из клеток, подвергающихся стрессу. Они опосредуют клеточные коммуникации путем переноса частиц,

таких как мембранные белки, фосфолипиды и РНК, из родительских клеток. Поврежденные УФ-излучением клетки кератиноцитов генерируют микровезикулы, при этом фактор активации тромбоцитов играет важную сигнальную роль в данном процессе. Доказано, что микровезикулы вызывают местные и системные эффекты и участвуют в развитии эритемы, способствуют транспорту белковых цитокинов. Сфингомиелиназа является важным ферментом – медиатором высвобождения микровезикул из кератиноцитов.

Местные ингибиторы кислой сфингомиелиназы включают средства, такие как трициклические антидепрессанты, и, как было показано, опосредуют выработку микровезикул, блокируя их высвобождение из кератиноцитов [43]. Пароксетин, применяемый в качестве селективного ингибитора обратного захвата серотонина, продемонстрировал доказанную эффективность в рандомизированном контролируемом исследовании для лечения рефрактерной эритемы у пациентов с розацеа [44]. Предполагается, что механизм его действия связан с вазорегуляцией, опосредованной модуляцией серотонина. Пароксетин, имипрамин и amitриптилин обладают доказанной активностью сфингомиелиназы, поэтому можно предположить, что они также модулируют активность микровезикул. Соответственно, блокирование и ингибирование высвобождения микровезикул из кератиноцитов могут смягчить эритему при розацеа.

Заключение

Наблюдается растущая тенденция к исследованиям по открытию молекулярно-клеточных механизмов патогенеза розацеа, соответственно, появляются новые мишени для перспективных лекарственных препаратов. В данной обзорной статье освещены основные направления в терапии розацеа, основанные на патофизиологических механизмах и на активации рецепторов, ферментов и сигнальных путей.

Список литературы

1. Аюпова К.Р., Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы розацеа // Лечащий врач. 2022. № 5-6. С. 30-33. DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.005.
2. Кивва А.А., Джангишиев Х.К., Старостин С.И., Алексеев А.Э., Кивва Е.А. Современные представления о причине розацеа // Обществознание социальная психология. 2023. № 12. С. 82-87.
3. Alexis A.F., Callender V.D., Baldwin H.E., Desai S.R., Rendon M.I., Taylor S.C. 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.

4. Suarez M.V., Francesconi F., Gonçalves H., Forno T. Dal, Ribeiro B.M., Mulinari-Brenner F. Epidemiological profile of rosacea in dermatology outpatient clinics in Brazil: an observational report from the Brazilian study group on rosacea // *Eur. J. Dermatol.* 2023. Vol. 33. №1. P. 6-11. DOI: 10.1684/ejd.2023.4405.
5. Hilbring C., Augustin M., Kirsten N., Mohr N. Epidemiology of rosacea in a population-based study of 161,269 German employees // *International Journal of Dermatology.* 2022. Is. 61. P. 570–576. DOI: 10.1111/ijd.15989.
6. Дрожжина М.Б., Бобро В.А. Механизмы патогенеза розацеа. Фенотипический подход к терапевтической тактике // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022. Т. 98. № 5. С. 90-97. DOI: 10.25208/vdv1310.
7. Ayer J, Griffiths CEM. CHAPTER 1. Photoaging in Caucasians. In: Griffiths C, Watson R (Eds.). *Cutaneous photoaging.* Cambridge CB4 WF, United Kingdom: Royal Society of Chemistry. 2019. P. 1-30.
8. Alia E., Feng H. Rosacea pathogenesis, common triggers, and dietary role: The cause, the trigger, and the positive effects of different foods // *Clinical Dermatology.* 2022. Vol.40. Is 2. P. 122-127. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2021.10.004.
9. Chang H.C., Huang Y.C., Lien Y.J., Chang Y.S. Association of rosacea with depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders.* 2022. №299. P. 239-245. DOI: 10.1016/j.jad.2021.12.008.
10. Liu L., Xue Y., Chen Y., Pu Y., Zhang Y., Zhang L., Shao X., Chen J., Chen J. Alcohol consumption and the risk of rosacea: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2022. Vol. 21. Is. 7. P. 2954-2961. DOI: 10.1111/jocd.14483.
11. Якубов А.А. Клиническое течение розацеа в ассоциации с *Demodex folliculorum* // *Клиническая дерматология и венерология.* 2022. Т. 21. №2. P. 256-260. DOI: 10.17116/klinderma202221021256.
12. Ozdemir Cetinkaya P., Özkesici Kurt B., Altunay I.K., Aksu Cerman A. Which factors influence Demodex mite density in standardized superficial skin biopsy in patients with rosacea? A prospective cross-sectional analysis // *Archives in Dermatological Research.* 2024. Vol. 316. Is. 6. P. 231. DOI: 10.1007/s00403-024-03049-2.
13. King S., Campbell J., Rowe R., Daly M.L., Moncrieff G., Maybury C. A systematic review to evaluate the efficacy of azelaic acid in the management of acne, rosacea, melasma and skin aging // *Journal of Cosmetical Dermatology.* 2023. Vol.22. №10. P. 2650-2662. DOI: 10.1111/jocd.15923.

14. Wang J., Sun Y., Chen L., Wang Y., Shi D., Wu Y., Gao X. Supramolecular salicylic acid ameliorates rosacea-like eruptions by suppressing NLRP3-mediated inflammasome activation in mice // *International Immunopharmacology*. 2023. Is. 118. P. 110057.
DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110057.
15. Werschler W.P., Sugarman J., Bhatia N., Baldwin H., Green L.J., Nov O., Ram V., Levy-Hacham O., Stein Gold L. Long-term Efficacy and Safety of Microencapsulated Benzoyl Peroxide Cream, 5%, in Rosacea: Results from an Extension of Two Phase III, Vehicle-controlled Trials // *J. Clin. Aesthet Dermatol*. 2023. Vol.16. Is. 8. P. 27-33.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37636251>.
16. Li A., Fang R., Mao X. Sun Q. Photodynamic therapy in the treatment of rosacea: A systematic review // *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*. 2022. Is 38. P. 102875.
DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.102875.
17. Wu S., Su Y., Wang L., Sun B., Jiang X. The effects of photobiomodulation therapy on inflammatory mediators, immune infiltration, and angiogenesis in a mouse model of rosacea // *Annals of Translation Medicine*. 2022. Vol.10. Is.15. P. 831. DOI: 10.21037/atm-22-3204.
18. Fisher G.W., Travers J.B., Rohan C.A. Rosacea pathogenesis and therapeutics: current treatments and a look at future targets // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. Is. 5. P. 1292722. DOI: 10.3389/fmed.2023.1292722.
19. Chen C., Wang P., Zhang L., Liu X., Zhang H., Cao Y., Wang X., Zeng Q. 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.
20. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman DG., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *International Journal of Surgery*. 2010. Vol. 8. Is. 5. P. 336-341. DOI: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007.
21. Geng R.Q., Bourkas A.N., Mufti A., Sibbald R.G. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates // *Journal of Cutaneous Medical Surgery*. 2024. Vol. 28. Is. 2. P. 178-189.
DOI: 10.1177/12034754241229365.
22. Gallo R.L., Granstein R.D., Kang S., Mannis M., Steinhoff M., Tan J. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society expert committee // *Journal of American Academy of Dermatology*. 2018. Is. 78. P.148–155.
DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.037.
23. Yuan C., Ma Y., Wang Y., Wang X., Qian C., Hocquet D., Zheng S., Mac-Mary S., Humbert P. Rosacea is associated with conjoined interactions between physical barrier of the skin and microorganisms: A pilot study // *Journal of Clinical Laboratory Analyzes*. 2020. Vol. 34. Is.9. P. e23363. DOI: 10.1002/jcla.23363.

24. Wang Y., Wang B., Huang Y., Li Y., Yan S., Xie H. Multi-transcriptomic analysis and experimental validation implicate a central role of STAT3 in skin barrier dysfunction induced aggravation of Rosacea // *Journal of Inflammation Research*. 2022. Is. 15. P. 2141–2156.
DOI: 10.2147/JIR.S356551.
25. Kang Y., Zhang C., He Y., Zhang Z., Liu H., Wei Z., Yang J. Thalidomide Attenuates Skin Lesions and Inflammation in Rosacea-Like Mice Induced by Long-Term Exposure of LL-37 // *Drug Design, Development and Therapy*. 2022. Is. 16. P. 4127-4138.
DOI: 10.2147/DDDT.S393122.
26. Porebski G., Kwiecien K., Pawica M., Kwitniewski M. Mas-related G protein-coupled receptor-X2 (MRGPRX2) in drug hypersensitivity reactions // *Frontiers of Immunology*. 2018. Is. 9. P. 3027. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03027.
27. Croitoru D.O., Piguet V. Cathelicidin LL-37 ignites primed NLRP3 Inflammasomes in Rosacea // *Journal of Investigative Dermatology*. 2021. Is. 141. P. 2780–2782.
DOI: 10.1016/j.jid.2021.04.024.
28. Снарская Е., Русина Т. Современные представления о патогенезе и классификации розацеа // *Врач*. 2019. Т. 30. № 3. С. 17-20. DOI 10.29296/25877305-2019-03-03.
29. Ikutama R., Peng G., Tsukamoto S., Umehara Y., Trujillo-Paez J.V., Yue H. Cathelicidin LL-37 activates human keratinocyte autophagy through the P2X₇, mechanistic target of rapamycin, and MAPK pathways // *Journal of Investigative Dermatology*. 2023. Is. 143. P. 751–761.
DOI: 10.1016/j.jid.2022.10.020.
30. Zhou L., Chen L., Li T., Wang L., Lin S., Zhao Y., Wu S., Jin T. Cell-free adipose tissue extracts as a novel treatment for rosacea by downregulating TRPV1 // *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. Is.1. P. 21759. DOI: 10.1038/s41598-024-72593-8.
31. Frommeyer T.C., Gilbert M.M., Brittain G.V., Wu T., Nguyen T.Q., Rohan C.A. UVB-induced microvesicle particle release and its effects on the cutaneous microenvironment // *Frontiers in Immunology*. 2022. Is. 13. P. 880850. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880850.
32. Swanson K.V., Deng M., Ting J.P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics // *Nature Reviews Immunology*. 2019. Is. 19. P. 477–489.
DOI: 10.1038/s41577-019-0165-0.
33. Zhang X., Xu A., Lv J., Zhang Q., Ran Y., Wei C., Wu J. Development of small molecule inhibitors targeting NLRP3 inflammasome pathway for inflammatory diseases // *European Journal of Medical Chemistry*. 2020. Is. 185. P. 111822. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.111822.
34. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y. The NLRP3 Inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation // *International Journal of Molecular Science*. 2019. Is. 20. P. 3328. DOI: 10.3390/ijms20133328.

35. Машукова Т. И., Висягина М.А. Новый взгляд на патогенез розацеа // Научный аспект. 2024. Т. 37. № 4. С. 4907-4911. URL: <https://na-journal.ru/4-2024-medicina/10894-novyi-vzglyad-na-patogenez-rozacea>.
36. Sun R., Fan H., Liu J., Gao G., Liu C., Zhang D., Ma W. The treatment of Tofacitinib for rosacea through the inhibition of the JAK/STAT signaling pathway // Archives of Dermatological Research. 2024. Vol. 316. Is. 8. P. 566. DOI: 10.1007/s00403-024-03314-4.
37. Peng Q., Sha K., Liu Y., Chen M., Xu S., Xie H. mTORC1-mediated angiogenesis is required for the development of Rosacea // Frontiers of Cell and Developmental Biology. 2021. Is. 9. P.9. DOI: 10.3389/fcell.2021.751785.
38. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Айвазова Т.В. Современный взгляд на этиопатогенез розацеа, роль диеты и микробиома кишечника в течении заболевания // Дерматовенерология. 2022. Т.8. №2. С. 99-110. DOI 10.34883/PI.2022.8.2.001.
39. Zhang R., Zhu Y., Dong X., Liu B., Zhang N., Wang X., Liu L., Xu C., Huang S., Chen L. Celastrol Attenuates Cadmium-Induced Neuronal Apoptosis via Inhibiting Ca²⁺-CaMKII-Dependent Akt/mTOR Pathway // Journal of Cell Physiology. 2017. Vol. 232. Is. 8. P. 2145-2157. DOI: 10.1002/jcp.25703.
40. Wang J., Sun Y., Chen L., Wang Y., Shi D., Wu Y. Supramolecular salicylic acid ameliorates rosacea-like eruptions by suppressing NLRP3-mediated inflammasome activation in mice // International Immunopharmacology. 2023. Is. 118. P. 110057. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110057.
41. Wang B., Yuan X., Huang X., Tang Y., Zhao Z., Yang B. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study // Journal of American Academy of Dermatology. 2021. Is. 84. P. 543–545. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.050.
42. Gour N., Dong X. The MRGPR family of receptors in immunity. Immunity. 2024. Vol. 57. Is. 1. P. 28-39. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.12.012.
43. Мустафина Г.Р., Хисматуллина З.Р. Роль TRPV ионного канала при розацеа // Южно-Уральский медицинский журнал. 2024. № 2. С. 44-53. URL: <http://sumj.ru/media/issues/2024/07/02/yuumzh-vyipusk-2-2024g.pdf>.
44. Tu K.Y., Jung C.J., Shih Y.H., Chang A.S. Therapeutic strategies focusing on immune dysregulation and neuroinflammation in rosacea // Frontiers of Immunology. 2024. Is. 15. P.1403798. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1403798.