

9. Afanas'ev M.I. Real'naja jenciklopedija medicinskih nauk: med.-hirurg. slovar». SPb., 1892. T. 3. S. 781.
10. Chetyrkin R.S. Opyt voenno-medicinskoj pomoshhi, ili Pravila k sohraneniu zdorov'ja russkikh soldat v suhoputnoj sluzhbe. SPb., 1834.
11. Tarnovskij V.M. Otchet konsul'tanta po venericheskim boleznjam pri Glavnom voenno-medicinskom upravlenii // Voен. med. zhurn. 1881. Ch. 140, otd. 7. S. 63–112.
12. Gusakov N.I. Sifilis i vojny: ocherk. M., 1998. 38 s.
13. Glavche E.S. Venericheskie bolezni i vojny // Prakt. vrach. 1905. № 41. S. 142; № 42. S. 163.
14. Gercenshtejn G.M. Sifilis v Rossii. SPb., 1885. 185 s.
15. Brzhevskij V.Ch. K istorii bor'by s sifilisom v Rossii // Vestn. dermatol. 1957. № 5. S. 47–50.
16. Kedler A. O dumoj bolezni, ili sifilise: beseda vracha s nizhnimi chinami. SPb., 1898.
17. Zav'jalov A.I. Stanovlenie i razvitie venerologii v Rossii (НИИ-НН вв.): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. 48 s.
18. Sholkovskij V.F. Sifilis i venericheskie bolezni v armii // Trudy s#ezda po obsuzhdeniju mer protiv sifilisa v Rossii. SPb., 1897. S. 115–117.
19. Sobolevskij A.V. Venericheskie bolezni v Russkoj armii za 1891–1900 gg. // Rus. zhurn. kozhn. i ven. bol. 1907. № 7. S. 51; № 8. S. 111.
20. Mihnovskij A.I. Puti i sposoby rasprostraneniya venericheskih boleznej sredi vojsk, raspolozhennyh lagerem pri m. Medzhibozhe v 1898 g.: opyt sanitarno-statisticheskogo issledovaniya // Rus. zhurn. kozhn. i ven. bol. 1902. № 7. S. 81; № 8. S. 201; № 9. S. 321.
21. Arhangel'skij S. P. Venericheskie bolezni armii i flota: jencikl. slov. voennoj gigieny. M., 1946. T. 1.
22. Turanov N.M. Materialy k istorii bor'by s sifilisom v SSSR i puti likvidacii zaraznyh form etoj infekcii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1965. 45 s.
23. Ivanov N.A. Venericheskie zabolevaniya sredi lichnogo sostava Russkogo dorevoljucionnogo voenno-morskogo flota // Vestn. dermatol. 1965. № 5. S. 56.
24. Manassein M.P. K voprosu o profilaktike venericheskih boleznej i sifilisa v armii // Rus. zhurn. kozhn. i ven. bol. 1902. № 10. S. 197.
25. Jerlih M.I. Venericheskie bolezni v polevom zapasnom gospiitale // Rus. zhurn. kozhn. i ven. bol. 1906. № 4. S. 231; № 5. S. 320; № 6. S. 186.
26. Porfir'ev S. P. Sifilis v Evropejskoj Rossii. SPb., 1911.
27. Kozlovskij N.I. O rezul'tatah pereosvidetel'stvovaniya molodyh soldat prizyva 1909 g. v sootvetstvii s dannymi detatel'nosti osobyh komissij po pereosvidetel'stvovaniyu novobrancev. SPb., 1911.

УДК 616.516:615.831–08 (045)

Обзор

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА РОЗАЦЕА (ОБЗОР)

А. В. Давыдова — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры кожных и венерических болезней; **А. Л. Бакулев** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры кожных и венерических болезней, доктор медицинских наук; **А. В. Моррисон** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры кожных и венерических болезней, кандидат медицинских наук; **М. А. Леонова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры кожных и венерических болезней.

MOLECULAR MECHANISMS OF ROSACEA PATHOGENESIS (REVIEW)

A. V. Davydova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Post-graduate student; **A. L. Bakulev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **A. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Candidate of Medical Science; **M. A. Leonova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Post-graduate student.

Дата поступления — 28.08.2013 г.

Дата принятия в печать — 17.10.2013 г.

Давыдова А. В., Бакулев А. Л., Моррисон А. В., Леонова М. А. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 561–565.

Рассматриваются возможные молекулярные механизмы патогенеза розацеа отечественных и зарубежных клинических наблюдений и лабораторных исследований: нарушение регуляции и экспрессии антимикробных пептидов, фактора роста эндотелия сосудов, влияние сериновых протеаз, окислительного стресса, активных форм кислорода и ферритина на возникновение и течение розацеа. Новые разработки в области молекулярной биологии и генетики перспективны для выяснения взаимодействия множества факторов, участвующих в патогенезе розацеа, а также для создания потенциально новых методов лечения.

Ключевые слова: розацеа, врожденный иммунитет, антимикробные пептиды, молекулярные механизмы, неангиогенез.

Davydova A. V., Bakulev A. L., Morrison A. V., Leonova M. A. Molecular mechanisms of rosacea pathogenesis (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 3. P. 561–565.

The article presents possible molecular mechanisms for rosacea pathogenesis from current domestic and foreign clinical observations and laboratory research: regulation and expression defects of antimicrobial peptides, vascular endothelial growth factor, the effect of serine proteases, oxidative stress, reactive oxygen species and ferritin on the occurrence and course of rosacea. New developments in molecular biology and genetics are advanced for researching the interaction of multiple factors involved in rosacea pathogenesis, as well as providing the bases for potentially new therapies.

Key words: rosacea, innate immunity, antimicrobial peptides, molecular mechanisms, neoangiogenesis.

Розацеа — хроническое воспалительное заболевание кожи, поражающее преимущественно

центральную часть лица (щеки, подбородок, нос и центральную часть лба) и характеризующееся стадийным течением. Проблема розацеа приобретает все большее значение в современной дерматологии. Рост заболеваемости в последнее время, хроническое с частыми рецидивами течение заболевания,

Ответственный автор — Давыдова Анна Владимировна
Адрес: г. Саратов, ул. Навашина, 30, кв. 55.
Тел. (сот.): +79179861126
E-mail: Morrison@sgmu.ru

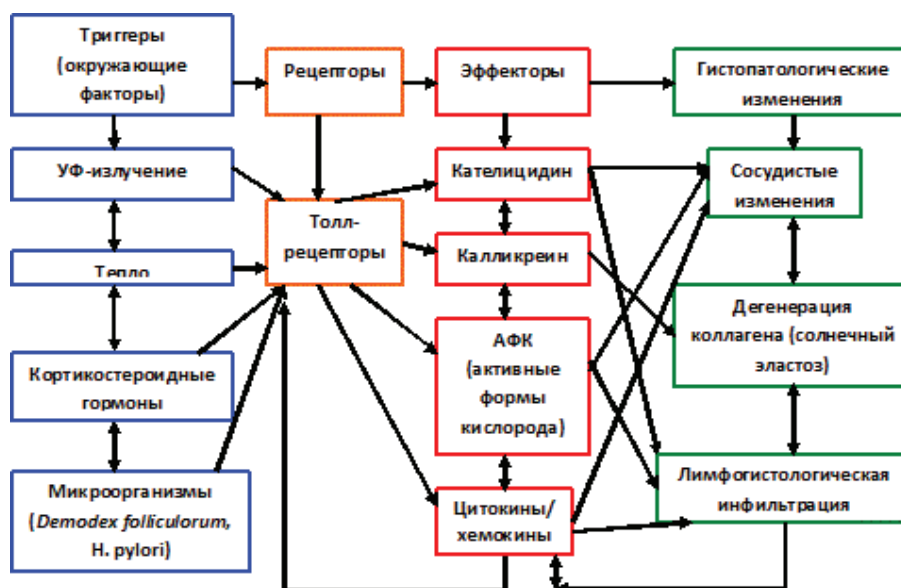


Рис. 1. Элементы системы врожденного иммунитета

недостаточная эффективность существующих методов лечения ставят проблему изучения данного дерматоза в ряд наиболее актуальных. Широкое разнообразие клинических форм розацеа вызывает споры в объяснении патогенеза данного заболевания. В настоящее время четкого понимания патофизиологии розацеа не существует. По данным литературы, потенциальную роль в развитии заболевания отводят таким патогенетическим факторам, как изменение иммунного ответа на фоне повышенного количества антимикробных пептидов (АМП), активация витаминообразующей функции кератиноцитов при длительной экспозиции УФ-излучения, сосудистые нарушения, патология иммунной и эндокринной систем [1–3]. Предрасполагающими факторами (триггерами), вызывающими развитие или обострение розацеа, являются солнечное излучение, стресс, изменение гормонального баланса, некоторые лекарственные препараты, в частности кортикостероидные гормоны, алкоголь, определенные пищевые продукты, инфицирование микроорганизмами (*Demodex folliculorum* и *Helicobacter pylori*) [3].

Кожа как орган иммунитета обеспечивает эффективную защиту посредством трех барьеров. При низком pH катионные белки с антимикробной активностью служат химическим щитом на поверхности кожи, при этом роговой слой образует начальный физический барьер, а эпидермальные кератиноциты образуют первый клеточный барьер против инфекционных агентов. Эти клетки вместе со специальными антиген-представляющими (лимфоцитами, тучными клетками, клетками Лангерганса, эозинофилами, моноцитами) образуют первую линию клеточного врожденного иммунитета кожи [4]. Несмотря на экзогенные или эндогенные причины возникновения заболевания, существенную роль в патогенезе розацеа большинство исследователей отводят сосудистым нарушениям. Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция, которая может приводить к спазму сосудов, усиленному тромбообразованию и адгезии лейкоцитов к эндотелию [5–7]. Доказано, что при розацеа выявлены аномалии эн-

дотелия капилляров, представленные его утолщением, разрывами базальной мембраны и недостаточно плотным сочленением клеток эндотелиального слоя [8–10]. До конца не изучено участие системы гемостаза в патогенезе розацеа, взаимосвязь иммунных механизмов с клиническими характеристиками заболевания. Выяснение этих вопросов важно не только для раскрытия патогенеза, но и для разработки методов терапии и профилактики заболевания.

Влияние врожденного иммунитета и антимикробных пептидов. Толл-рецепторы (TLRs) — главные компоненты системы врожденного иммунитета. Каждый из TLRs связывает патогенассоциированные молекулярные PAMPs, выступающие в качестве молекулярных маркеров потенциальных возбудителей (рис. 1) [11]. Различные экзо- и эндогенные факторы (УФ-излучение, тепло, кортикостероидные гормоны, микроорганизмы *Demodex folliculorum* и *Helicobacter pylori*) воспринимаются толл-рецепторами, которые вызывают синтез молекул: кателицидина, калликреина, матричных металлопротеиназ (ММП), активных форм кислорода (АФК), окиси азота (NO), цитокинов и хемокинов. Данные эффекторы изменяют структуру сосудов, дегенерируют коллаген, вызывают лимфогистологическую инфильтрацию, что сопровождается воспалением [12, 13]. Одни из последних молекулярных исследований предполагают, что измененный врожденный иммунный ответ участвует в патогенезе сосудистых и воспалительных заболеваний и наблюдается у пациентов с розацеа [10]. Проникновение нейтрофилов и лимфоцитов — это дополнительные источники эффекторных молекул, которые напрямую и косвенно активируют TLRs [14]. Тесная связь между сосудистой и иммунной системами, а также успех противовоспалительных средств при лечении розацеа определяют, что воспалительные клетки, такие, как нейтрофилы и другие медиаторы воспаления, являются ключевыми в патофизиологических факторах развития розацеа как нейтрофильного дерматоза [15]. Таким образом, фармакологическая модуляция функции нейтрофилов имеет решающее значение для разрешения розацеа [15]. Также одним из пусковых механизмов активации TLRs является

хитин клещей *Demodex folliculorum*, обнаружение которых прямо пропорционально коррелирует с воспалением на коже [16].

Взаимодействие механизмов врожденного иммунного ответа осуществляется на фоне повышенного количества в коже больных розацеа антимикробного пептида кателицидина, его активатора калликреина-5 (трипсिनного фермента рогового слоя) и калликреина-7 (хемотрипсिनного фермента рогового слоя) [13, 17]. Усилители низкомолекулярных белков, которые являются частью врожденного иммунного ответа, вовлечены в патогенез многих воспалительных заболеваний кожи — кателлицидины — это семейство антимикробных белков, которые, главным образом, обнаружены в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов [18, 19]. Непосредственно эндогенные антимикробные пептиды представляют собой небольшие молекулы, построенные из аминокислот, и являются важной составляющей врожденной иммунной системы. Как правило, защитные свойства врожденного иммунитета реализуются через острую воспалительную реакцию, сопряженную с активацией сосудистого эндотелия и клеток-фагоцитов (преимущественно нейтрофилов) в месте повреждения. Антимикробные пептиды, являющиеся динамическим механизмом защиты от повреждений кожи и инфекционных агентов, усиливают экспрессию синтеза пропептидами и активацию после протеолитического расщепления от своих молекул-предшественников [20]. Одним из наиболее изученных кателицидинов при розацеа является LL-37, который помимо антимикробной активности имеет дополнительные функции в активации и контроле иммунного ответа: увеличивает активность цитокинов и хемокинов, оказывает хемотаксический эффект на большое количество иммунных клеток [17], совместно с цитокинами усиливает врожденный иммунный ответ, пролиферацию эндотелиальных клеток и влияет на ангиогенез [21].

Длительная экспозиция УФ-излучения вызывает активацию витамина D в кератиноцитах с последующей экспрессией кателицидина [22, 23]. 1,25-дигидроксивитамина D₃, активная форма витамина D, является основным регулятором антимикробных пептидов не только в моноцитах, но и в эпидермальных кератиноцитах. Причем у пациентов с розацеа наблюдаются аномально высокие уровни, в частности, LL-37 пептида формы кателлицидина и трипсिनного энзима рогового слоя кожи по сравнению со здоровыми лицами [24]. Кателицидин LL-37, найденный у пациентов с розацеа, качественно также отличается от аналогичного у клинически здоровых людей [25]. LL-37 взаимодействует с эндотелиальными клетками, стимулирует ангиогенез, а также модулирует экспрессию VEGF [26]. Доказано, что введение этого фермента и LL-37 в кожу животных приводит к развитию розацеаподобного дерматита у мышей [18]. Но изолированное повышение активности сериновых протеаз кателицидина не вызывает клинически выраженных воспалительных изменений на коже [27]. Этот механизм частично объясняет эффективность применения антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда у больных розацеа, действие которых направлено не на микробный агент, а на снижение количества антимикробных пептидов. Таким образом, с точки зрения врожденного иммунитета, кателицидин является одним из эффекторов гиперваскуляризации при розацеа.

Влияние окислительного стресса, активных форм кислорода (АФК) и экспрессия феррити-

на. Продуктом любых окислительных взаимоотношений в организме являются свободные радикалы и пероксиды, которые при вступлении в реакцию с металлами могут вызывать обширные клеточные повреждения. Свободные радикалы, а именно супероксид-анионы и гидроксильные радикалы, в дополнение к другим реактивным молекулам, таким, как молекулярный кислород, синглетный кислород и перекись водорода (АФК), приводят к окислительному повреждению тканей, изменению липидного баланса кожи, производству цитокинов и медиаторов воспаления с помощью кератиноцитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, что и способствует образованию пустул при розацеа [28, 29]. Одним из активных металлов, присутствующих в организме, является железо, которое катализирует превращение перекиси водорода в свободные радикалы, что приводит к повреждению тканей, клеточных мембран, белков и ДНК. На клеточном уровне железо, которое не метаболизируется, хранится в виде ферритина. Поэтому связь обострения заболевания при воздействии УФ-облучения может объясняться активацией окислительных процессов, способствующих деградации ферритина и выделению свободного железа. В зарубежных исследованиях при проведении биопсии кожи пациентов с розацеа количество ферритин-позитивных клеток было значительно выше по сравнению с контрольной группой и его количество коррелировало с тяжестью патологического процесса. Причем у пациентов с первым подтипом розацеа (эритематозно-телеангиэктатическая стадия) расположение ферритин-позитивных клеток наблюдалось лишь в верхней трети эпидермиса; у пациентов со вторым подтипом (папулезно-пустулезной стадией) — в верхних двух третях эпидермиса; максимальное количество ферритин-позитивных клеток почти во всех слоях эпидермиса определялось у пациентов с третьим подтипом розацеа (ринофима). В эпидермисе клинически здоровых людей ферритин-позитивных клеток выявлено практически не было [30].

Неоангиогенез и гиперэкспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Фактор роста эндотелия сосудов — это димер, гепарин-связывающий белок, с молекулярной массой 34–42 кДа [31]. Он, взаимодействуя с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецепторы VEGF-1 и VEGF-2), активирует их и запускает сигнальный каскад процессов, стимулирующих рост и пролиферацию клеток эндотелия.

Многочисленные исследования, проведенные с помощью видеокапилляроскопа при эритематозной стадии розацеа, показали повышение неоангиогенеза и расширение кровеносных сосудов, повышенную иммуногистохимию VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), выраженную в эндотелии сосудов у пациентов с розацеа [32]. Способность изменять тонус сосудов, повышать проницаемость капилляров и вызывать эритему, принадлежит вазоактивным пептидам желудочно-кишечного тракта (VIP, пентагастрин), простагландину E₂, ряду медиаторных веществ (эндорфины, брадикинин, серотонин, гистамин, субстанция P), компонентам калликреин-кининовой системы. С одной стороны, возможна первичная или активная дилатация сосудов, которая развивается из-за изменений капилляров и мелких сосудов, представленных утолщением их стенок, разрывами эластической мембраны и нарушениями плотного сочленения между клетками эндотелия. С другой стороны, дилатация сосудов может происходить вто-

рично или пассивно в результате повреждения каркаса соединительной ткани дермы вследствие деструкции ее коллагеновых и эластических волокон. УФ-облучение вызывает отек в дерме в сочетании с солнечным эластозом, появлением небольших периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов и расширением лимфатических сосудов в дерме (пятна с селективными антителами LYVE-1). Это убедительно доказывает, что розацеа начинается как активная васкулопатия лимфатической системы [33]. Экспрессия рецепторов VEGF (VEGF-R) наблюдается и на эндотелии сосудов и моноцитах. VEGF рецептор-лиганд может способствовать сосудистым изменениям и клеточной инфильтрации при розацеа. После интенсивного УФ-облучения CD11 β + макрофаги и нейтрофилы проникают в эпидермис, увеличение циклооксигеназы-2 (COX-2) в кератиноцитах вызывает индукцию эйкозаноидов, простагландина E₂, происходит дегрануляция тучных клеток, гистамина и лейкотриенов, а также активация нейтрофилов [34, 35]. В исследовании *in vitro*, проведенном на культуре человеческих кератиноцитов, показано, что VEGF синтезируется активированными кератиноцитами после их стимуляции провоспалительными цитокинами после воздействия ультрафиолетового облучения провоцируется выработка провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли (TNF- α), которые стимулируют кератиноциты к синтезу VEGF [36, 37].

Патофизиологические механизмы возникновения и развития розацеа до сих пор являются предметом научных споров. Многочисленные исследования показывают участие большого количества иммунных клеток, клеток крови, протеаз, медиаторов воспаления, антимикробных пептидов, приводящих последовательно к гипертрофии сосудов, воспалению и гиперплазии. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы связать воедино механизмы развития розацеа и определить инновационные методы лечения и прогнозирование течения дерматоза.

Библиографический список

1. Потекаев Н.Н., Янсен Т., Флайг М. Гемангиома и розацеа // *Вестн. дерматол. и венерол.* 2000. № 2. С. 32–34.
2. Темников В.Е. Особенности иммунного статуса при розовых угрях // *Иммунология в дерматовенерологии.* 1999. С. 86–88.
3. Laser and light therapies for acne rosacea / K. L. Butterwick [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* 2006. Vol. 5, № 3. pt. 35. P. 9.
4. Skin immune sentinels in health and disease / F. O. Nestle, Di Meglio P., J. Z. Qin, B. J. Nickoloff // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Pt. 9. P. 679–691.
5. Сницаренко О.В. Вазоактивные полипептиды при розацеа // *Вестн. дерматол. и венерол.* 1995. № 9. С. 42–44.
6. Objective and Quantitative Improvement of Rosacea-Associated Erythema after IPL Treatment / K.A. Mark, R. M. Sparacio, A. Voigt [et al.] // *Dermatol. Surg.* 2003. Vol. 29. P. 600–604.
7. Самцов А.В. Учебно-исследовательская лаборатория клинической дерматогистопатологии на основе систем искусственного интеллекта // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2000. № 1. С. 94–97.
8. Papules of the face / N. Ghariani, M. Kourda, M. Denguczli [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2002. Vol. 129, № 10, pt. 1. P. 1181–1182.
9. Yamasaki K., Gallo R.L. The molecular pathology of rosacea // *Journal of Dermatological Science.* 2009. Vol. 55. P. 77–81.
10. Природная устойчивость бактерий к факторам врожденной иммунной системы, обусловленная бактериальными протеазами / Ю.А. Тюрин, И.Г. Мустафин, Р.С. Фассахов // *Практическая медицина.* Казань. 2010. № 1. С. 7–13.
11. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // *Ann. Rev. Immunol.* 2003. № 21. P. 335–376.
12. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin / K. Yamasaki, J. Schaubert, A. Coda [et al.] // *FASEB J.* 2006. № 20. P. 2068–2080.
13. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea / K. Yamasaki, D. A. Nardo, A. Bardan [et al.] // *Nat. Med.* 2007. № 13. P. 975–980.
14. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils / Y. Zheng, F. Niyonsaba, H. Ushio [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2007. № 157. P. 1124–1131.
15. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1 β , augments immune responses by multiple pathways / J. Yu, N. Mookherjee, K. Wee [et al.] // *J. Immunol.* 2007. № 179. P. 7684–7691.
16. IL-17A enhances vitamin D₃-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes / M. Peric, S. Koglin, S. M. Kim [et al.] // *J. Immunol.* 2008. № 181. P. 8504–8512.
17. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens / M. H. Braff, M. Zaiou, J. Fierer [et al.] // *Infect. Immun.* 2005. № 73. P. 6771–6781.
18. Angiogenesis in cutaneous disease: part II / V. Laquer, V. Hoang, A. Nguyen, K. M. Kelly // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. Vol. 61, № 6. P. 945–960.
19. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism / J. Schaubert, R. A. Dorschner, A. B. Coda [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2007. № 117. P. 803–811.
20. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system / M. Pasupuleti, A. Schmidtchen, M. Malmsten // *Crit. Rev. Biotechnol.* 2011. [Epub ahead of print]
21. A New Perspective on Rosacea: The Role of Innate Immunity / L. E. Maier, K. Yamasaki, R. L. Gallo // *US Dermatol. Rev.* 2007. P. 19–21.
22. UV-B-triggered induction of vitamin D₃ metabolism differentially affects antimicrobial peptide expression in keratinocytes / M. Peric, B. Lehmann, G. Vashina [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2010. № 125. P. 746–749.
23. The potential role of microorganisms in the development of rosacea / E. Lazaridou, C. Giannopoulou, C. Fotiadou [et al.] // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011. № 9. P. 21–25.
24. Chosidow O. Epidemiology of rosacea: updated data // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 138 (Suppl. 2). P. 124–128.
25. Impact of vitamin D₃ on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression / A. S. Antal, Y. Dombrowski, S. Koglin, [et al.] // *J. Dermatol. Endocrinol.* 2011. № 3. P. 18–22.
26. Jones D.A. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic acid // *J. Clin. Aesthetic Derm.* 2009. Vol. 2, № 1. P. 26–30.
27. Schaubert J., Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response // *Exp. Dermatol.* 2008. № 17. P. 633–639.
28. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea / V. S. Tisma, A. Basta-Juzbasic, M. Jaganjac [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. Vol. 60, № 2. P. 270–276.
29. Smith J.R., Lanier V.B. Expression of VEGF and its receptors in rosacea // *Br. J. Ophthalmol.* 2007. № 91. P. 226–229.
30. Cuevas P., Arrazola J.M. Therapeutic response of rosacea to dobesilate // *Eur. J. Med. Res.* 2005. Vol. 10, № 10. P. 454–456.
31. Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors // *Science.* 1987. Vol. 235. P. 442–447.
32. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea / A. H. Goma, M. Yaar, M. M. Eyada, J. Bhawan // *J. Cutan. Pathol.* 2007. № 34. P. 748–753.
33. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts / E. Naru, T. Suzuki, M. Moriyama [et al.] // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 153 (Suppl. 2). P. 6–12.
34. Myeloid Differentiation Factor 88 Regulates Basal and UV-Induced Expressions of IL-6 and MMP-1 in Human Epidermal Keratinocytes / Y. Lee, S. Kim, M. H. Shin, K. H. Kim [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* 2009. № 129. P. 460–467.
35. A study of the pathogenesis of Rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex

multifactorial process / K. Aroni, E. Tsagrani, N. Kavantzias [et al.] // Arch. Dermatol. Res. 2008. Vol. 300, № 3. P. 125–131.

36. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- α -activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease / C. N. Young, J. I. Koepke, L. J. Terlecky [et al.] // J. Invest. Dermatol. 2008. № 128. P. 2606–2614.

37. Schaubert J., Gallo R.L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes // J. Invest. Dermatol. 2007. № 127. P. 510–512.

Translit

1. Potekaev N. N., Jansen T., Flajg M. Gemangioma i rozacea // Vestn. dermatol. i venerol. 2000. № 2. S. 32–34.

2. Temnikov V. E. Osobennosti immunnogo statusa pri rozovyh ugrjah // Immunologija v dermatovenerologii. 1999. S. 86–88.

3. Laser and light therapies for acne rosacea / K. L. Butterwick [et al.] // J. Drugs Dermatol. 2006. Vol. 5, № 3. pt. 35. P. 9.

4. Skin immune sentinels in health and disease / F. O. Nestle, Di Meglio P., J. Z. Qin, B. J. Nickoloff // Nat. Rev. Immunol. 2009. Pt. 9. P. 679–691.

5. Snicarenko O. V. Vazoaktivnye polipeptidy pri rozacea // Vestn. dermatol. i venerol. 1995. № 9. S. 42–44.

6. Objective and Quantitative Improvement of Rosacea-Associated Erythema after IPL Treatment / K. A. Mark, R. M. Sparacio, A. Voigt [et al.] // Dermatol. Surg. 2003. Vol. 29. P. 600–604.

7. Samcov A. B. Uchebno-issledovatel'skaja laboratorija klinicheskoj dermatogistopatologii na osnove sistem iskusstvennogo intelekta // Vestn. Ros. voen.-med. akad. 2000. № 1. S. 94–97.

8. Papules of the face / N. Ghariani, M. Kourda, M. Denguczli [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. 2002. Vol. 129, № 10, pt. 1. P. 1181–1182.

9. Yamasaki K., Gallo R.L. The molecular pathology of rosacea // Journal of Dermatological Science. 2009. Vol. 55. P. 77–81.

10. Prirodnaja ustojchivost bakterij k faktoram vrozhdennoj immunnogoj sistemy, obuslovlennaja bakterial'nymi proteazami / Ju. A. Tjurin, I. G. Mustafin, R. S. Fassahov // Prakticheskaja medicina. Kazan». 2010. № 1. S. 7–13.

11. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // Ann. Rev. Immunol. 2003. № 21. R. 335–376.

12. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin / K. Yamasaki, J. Schaubert, A. Coda [et al.] // FASEB J. 2006. № 20. R. 2068–2080.

13. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea / K. Yamasaki, D. A. Nardo, A. Bardan [et al.] // Nat. Med. 2007. № 13. P. 975–980.

14. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human alpha-defensins from neutrophils / Y. Zheng, F. Niyonsaba, H. Ushio [et al.] // Br. J. Dermatol. 2007. № 157. P. 1124–1131.

15. Host defense peptide LL-37, in synergy with inflammatory mediator IL-1 β , augments immune responses by multiple pathways / J. Yu, N. Mookherjee, K. Wee [et al.] // J. Immunol. 2007. № 179. P. 7684–7691.

16. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes / M. Peric, S. Koglin, S. M. Kim [et al.] // J. Immunol. 2008. № 181. P. 8504–8512.

17. Keratinocyte production of cathelicidin provides direct activity against bacterial skin pathogens / M. N. Bruff, M. Zaiou, J. Fierer [et al.] // Infect. Immun. 2005. № 73. P. 6771–6781.

18. Angiogenesis in cutaneous disease: part II / V. Laquer, V. Hoang, A. Nguyen, K. M. Kelly // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 61, № 6. P. 945–960.

19. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism / J. Schaubert, R. A. Dorschner, A. B. Coda [et al.] // J. Clin. Invest. 2007. № 117. P. 803–811.

20. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system / M. Pasupuleti, A. Schmidtchen, M. Malmsten // Crit. Rev. Biotechnol. 2011. [Epub ahead of print]

21. A New Perspective on Rosacea: The Role of Innate Immunity / L. E. Maier, K. Yamasaki, R. L. Gallo // US Dermatol. Rev. 2007. P. 19–21.

22. UV-B-triggered induction of vitamin D3 metabolism differentially affects antimicrobial peptide expression in keratinocytes / M. Peric, V. Lehmann, G. Vashina [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. 2010. № 125. P. 746–749.

23. The potential role of microorganisms in the development of rosacea / E. Lazaridou, S. Giannopoulou, S. Fotiadou [et al.] // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2011. № 9. P. 21–25.

24. Chosidow O. Epidemiology of rosacea: updated data // Ann. Dermatol. Venereol. 2011. Vol. 138 (Suppl. 2). P. 124–128.

25. Impact of vitamin D3 on cutaneous immunity and antimicrobial peptide expression / A. S. Antal, Y. Dombrowski, S. Koglin, [et al.] // J. Dermatoendocrinol. 2011. № 3. P. 18–22.

26. Jones D.A. Rosacea, reactive oxygen species, and azelaic acid // J. Clin. Aesthetic Derm. 2009. Vol. 2, № 1. P. 26–30.

27. Schaubert J., Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response // Exp. Dermatol. 2008. № 17. P. 633–639.

28. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea / V. S. Tisma, A. Basta-Juzbasic, M. Jaganjac [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. 2009. Vol. 60, № 2. P. 270–276.

29. Smith J. R., Lanier V. B. Expression of VEGF and its receptors in rosacea // Br. J. Ophthalmol. 2007. № 91. P. 226–229.

30. Cuevas R., Arrazola J. M. Therapeutic response of rosacea to dobesilate // Eur. J. Med. Res. 2005. Vol. 10, № 10. P. 454–456.

31. Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors // Science. 1987. Vol. 235. P. 442–447.

32. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea / A. N. Gomma, M. Yaar, M. M. Eyada, J. Bhawan // J. Cutan. Pathol. 2007. № 34. P. 748–753.

33. Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts / E. Naru, T. Suzuki, M. Moriyama [et al.] // Br. J. Dermatol. 2005. Vol. 153 (Suppl. 2). P. 6–12.

34. Myeloid Differentiation Factor 88 Regulates Basal and UV-Induced Expressions of IL-6 and MMP-1 in Human Epidermal Keratinocytes / Y. Lee, S. Kim, M. H. Shin, K. H. Kim [et al.] // J. Invest. Dermatol. 2009. № 129. P. 460–467.

35. A study of the pathogenesis of Rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process / K. Aroni, E. Tsagrani, N. Kavantzias [et al.] // Arch. Dermatol. Res. 2008. Vol. 300, № 3. P. 125–131.

36. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- α -activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease / S. N. Young, J. I. Koepke, L. J. Terlecky [et al.] // J. Invest. Dermatol. 2008. № 128. P. 2606–2614. 37. Schaubert J., Gallo R.L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes // J. Invest. Dermatol. 2007. № 127. P. 510–512.