

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

П.Л. Кривоногова¹, О.А. Биткина¹, А.К. Мартусевич²,

¹ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», Н. Новгород

Биткина Оксана Анатольевна – e-mail: oksana381@yandex.ru

Акне является одним из распространенных кожных заболеваний, вариабельность клинических проявлений которого требует дифференцированного назначения местных и системных методов терапии. Изучение патогенетических механизмов развития акне является одним из актуальных направлений современной дерматологии. В статье приводятся современные представления об акне как болезни врожденного иммунитета, освещается необходимость диетотерапии, проведен обзор существующих методов лечения. Приведены собственные данные о динамике окислительной модификации белков, уровне общего и эффективного альбумина и кристаллогенных свойств сыворотки крови при лечении ретиноидами пациентов с акне.

Ключевые слова: вульгарные угри, *Propionibacterium acne*, изотретиноин.

Acne is one of common skin diseases, its variability need differential prescriptions of local and systemic methods of therapy. Investigation of pathogenetic mechanisms of acne development is one of actual development of modern dermatology. In article authors describe acne as disease of congenital immune response, point of diet therapy in acne and present review of actual treatment methods. We shown or data about dynamics of proteins oxidative modification, level of total and effective albumin and crystallogenic properties of blood plasma in patients with acne during retinoid therapy.

Key words: *Acnae vulgaris*, *Propionibacterium acne*, isotretinoin

Вульгарные акне – мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, включающее такие морфологические элементы, как комедоны, папулы, пустулы, узлы, кисты, приводящие к рубцеванию, ассоциируемое с деятельностью анаэробных бактерий *Propionibacterium acnes*, активирующих иммунную систему кожи [1].

Акне является источником социальных, психологических и эмоциональных проблем у пациентов разных возрастных групп [2], сравнимых по тяжести с диабетом, астмой. Тяжелые формы акне сопряжены с высоким риском успешных суицидальных попыток [3].

Механизм морфогенеза высыпаний, по данным А.И. Новикова и соавт. (2007) [4], имеет принципиальную разницу. Формирование папулы связано с адекватным иммунным ответом на микробную экспансию. Механизм образования пустулы сопряжен с достоверным уменьшением числа клеток Лангерганса. Роль ведущих антигенпрезентирующих клеток отводится кератиноцитам, которые вырабатывают цитокины воспалительного ответа, стимулирующие экспрессию эндотелием молекул, ответственных за миграцию нейтрофильных лейкоцитов. Снижение количества профессиональных антигенпрезентирующих клеток связано не только с иммуносупрессией пациентов, страдающих акне, но и с подавлением созревания клеток Лангерганса.

Грамположительные микроорганизмы в малых количествах являются частью нормальной микрофлоры кожи, но присутствуют в аномально больших количествах в волосяных фолликулах кожи пациентов с акне [5]. Их присутствие в воспалительных элементах акне отражает иммунный ответ хозяина на *P. acne*, причем бактерии могут стимулировать

выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов (например, IL-8 и TNF- α) в клетках иммунной системы, тем самым вызывая гранулематозные реакции кожи [6]. *P. acne* также способствуют высвобождению хемоактивных факторов, привлекающих нейтрофилы, моноциты и лимфоциты [7], действующих через toll-подобные рецепторы (TLR) 2-к-NF-kB сигнального пути для стимулирования продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии [8, 9]. Под действием *P. acne* увеличивается экспрессия и секреция кератиноцитами матриксной металлопротеазы-9, которая играет важную роль в развитии воспаления [10].

Вульгарные акне также являются генетически обусловленным заболеванием, в 50% случаев имеющим семейный анамнез [11]. Генетическая детерминанта определяет размер сальных желез, их количество, чувствительность к различным агентам [12]. Выделены специфические гаплотипы андрогенного рецептора и особые (короткой длины) повторения гена CAG [13], увеличивающие риск развития акне.

Триггерным механизмом образования акне служит гормональный дисбаланс, связанный с андрогенной гиперпродукцией [14].

Вопрос о необходимости соблюдения диеты при акне длительное время оставался открытым. Однако в настоящее время особое внимание отводится некоторым пищевым факторам в развитии акне, а именно «быстрым» углеводам, молоку и молочной продукции, насыщенным жирными кислотами, трансжирами, а также дефициту полиненасыщенных омега-3 жирных кислот (PUFAs) в питании пациентов [15]. Данный тип питания обеспечивает поступление в организм достаточного количества аминокислот с разветвленной

цепью (BCCAs), глутамина, пальмитиновой кислоты. Диета, индуцирующая выработку инсулина/инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), накладывается на повышенный уровень IGF-1 в период полового созревания. Инсулин и IGF-1 подавляют активность фактора транскрипции (Foxo1). Инсулин, IGF-1, BCAA, глутамин, и пальмитат активируют нутриентчувствительную киназу механистической мишени комплекса рапамицина 1 (mTORC1) – ключевого регулятора анаболизма и липогенеза. Foxo1 является отрицательным корегулятором рецептора андрогена. Рецептор-γ активатора пролиферации (PPAR) пероксисом, X-рецепторы-α печени и SREBP-1c – решающие факторы транскрипции липогенеза кожного сала. mTORC1 стимулирует экспрессию PPAR&gamma и SREBP-1c, содействуя выработке кожного сала. SREBP-1c активирует стеарил-CoA- и Δ6-десатуразу, повышающую долю мононенасыщенных жирных кислот в триглицеридах кожного сала. Диета, стимулирующая гиперсеборею и диссеборею, содействует увеличению количества P. acne и образованию биопленки с гиперэкспрессией фактора вирулентности триглицеридлипазы, в фолликулах происходит увеличение уровней свободного пальмитата и олеата. Свободный пальмитат функционирует как «сигнал опасности», стимулируя Toll-like рецепторы-2, активирующие инфламмасомы с выбросом интерлейкина-1, Th17 дифференциацией и IL-17-опосредованной пролиферацией кератиноцитов. Олеаты стимулируют адгезию P. acne, пролиферацию кератиноцитов и комедоногенез с помощью интерлейкина-1α.

Колонизация фолликулов P. acne является одним из ключевых звеньев патологии при акне [16, 17]. P. acne – мощный индуктор Т-хелперов 17 (Th17) и Th1, но не Th2 мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК). Данные бактерии стимулируют экспрессию ключевых Th17 связанных генов, в том числе IL-17A, RORα, RORC, IL-17RA и IL-17RC, и запускают IL-17 секрецию Th1, а не Th2 клетками. Кроме того, было обнаружено, что комбинация IL-1, IL-6, и трансформирующего фактора роста β-антител полностью ингибирует P. acne-индуцированное IL-17 производство. Важно отметить, что IL-17-экспрессирующие клетки присутствуют в кожных биоптатах только у пациентов с акне, в отличие от здоровых доноров. Кроме того, витамин А (транс-ретиноевые кислоты) и витамин D (1,25-дигидрокси D3) ингибируют дифференциацию Th17, вызванную P. acne. Данные исследований [17, 18] показывают, что IL-17, индуцируемый P. acne, а также витамины А и D могут быть эффективными инструментами для модуляции Th17-опосредованных заболеваний, таких как вульгарные акне.

Таким образом, современные перспективы терапии акне касаются таргетного воздействия на TLR (toll-like) и PAR (protease-activated) рецепторы. Перспективно использование антимикробных пептидов (кателидинов), действующих против P. acne и S. aureus. Также могут быть разработаны вакцины, ориентированные на сиалидазу на мембране бактерий – белок, который повышает цитотоксичность и прилипание, а также на CAMP-фактор, который является цитотоксическим для кератиноцитов и макрофагов [18]. В свою очередь диетотерапия при акне должна увеличить Foxo1 и ослаблять mTORC1 / SREBP-1, при этом необходим баланс общего количества калорий в сутки. В диете следует ограничить быстрые углеводы, молоко, молочные белковые добавки, насыщен-

ные жиры и трансжиры. Рекомендуется диета с преобладанием овощей и рыбы. Растительные ингибиторы mTORC1 и ω-3 ПНЖК являются перспективными пищевыми добавками для терапии акне [15].

В настоящее время вопрос подбора оптимального препарата для терапии тяжелых форм акне актуален.

Распространенными препаратами для местного лечения акне являются: топические ретиноиды, бензоилпероксид, азелаиновая кислота, салициловая кислота, антибиотики (克林дамицин, эритромицин) [19, 11].

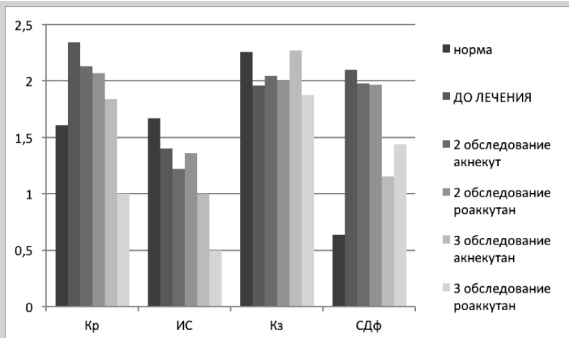
Сокращение численности P. acne на коже коррелирует с клиническим улучшением [5]. Препаратами выбора для тяжелых форм заболевания зачастую являются системные антибиотики: тетрациклин, доксициклин [20], однако в последнее время возросла резистентность бактерий к данным группам препаратов [21]. Главенствующая же роль отводится системным препаратам изотретиноина, применяющимся в дозировке 0,4–0,8 мг/кг (Акнекутан) и 0,5–1 мг/кг (Роаккутан, Сотрет) [22, 23] с длительностью курса от четырех месяцев. При наиболее тяжелых формах заболевания могут одновременно использоваться системные стероиды (преднизолон 1 мг/кг в сутки в течение 2–4 недель) [24]. Опубликованы данные о применении препарата «Дапсон» в дозе 50–150 мг в день [25], но потенциальная гематотоксичность ограничивает его клиническую эффективность [26]. Проводится успешное лечение подырающего фолликулита волосистой части головы Гоффмана в сочетании с конглобатными акне комбинацией дапсона и изотретиноина [26]. Интерлейкин β-блокаторы используются при лечении триады PASH [27]; этанерцепт (Etanercept), комбинация изотретиноина и адалимумаба – в терапии синдрома SAPHO [28].

В комплексной терапии акне применяются методики озонотерапии [2, 29]. Метод мезозонотерапии основан на введении подкожно в очаги поражения O₃/O₂-смеси с концентрацией 3000 мкг/л подкожно по 1–2 мл общим объемом 15 мл 3 раза в неделю в течение четырех недель. Озонотерапия способствует восстановлению динамического равновесия между про- и антиоксидантными системами

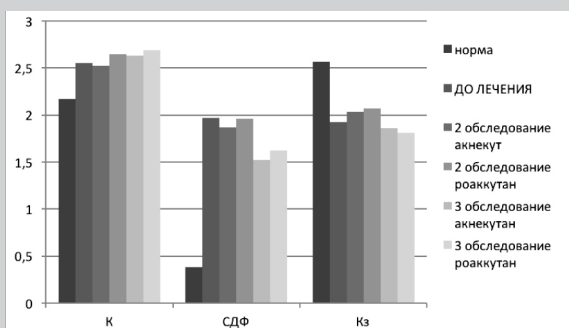
ТАБЛИЦА. Показатели окислительной модификации белков сыворотки крови (ед. опт. пл./мл сыв.) и альбумина (ед. опт. пл./г белка), эффективного альбумина (г/л) у практически здоровых лиц и больных акне в процессе лечения препаратами изотретиноина (M±m)

		ОМБ сп. (370нм)	ОМА сп. (370 нм)	ОМА инд. (370 нм)	инд. – сп.	ЭКА
Контрольная группа n=23)		3,9±0,3	2,1±0,26	3,17±0,36**	0,84±0,2	44,5±0,86
До лечения (n=35)		6,17±0,41*	3,44±0,27*	4,57±0,31*	1,13±0,23	40,43±1,04*
Акнекутан (n=25)	2 облс.	7,93±0,67*	3,64±0,36*	4,78±0,42*	1,14±0,33	40,61±1,32*
	3 облс.	7,62±0,7*	2,39±0,31	4,23±0,55	1,84±0,4*	43,39±0,64
Роаккутан (n=10)	2 облс.	8,09±0,56*	3,18±0,9	3,84±0,49	0,66±0,82	46,77±1,54
	3 облс.	7,43±1,32*	1,84±0,71	3,81±0,8	1,98±0,2*	38,08±0,56

Примечание: * – сравнение с контрольной группой (p<0,05); 2 облс. – второе обследование; 3 облс. – третье обследование.



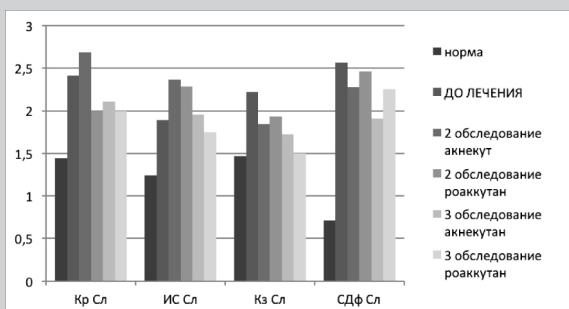
А. Кристаллоскопия



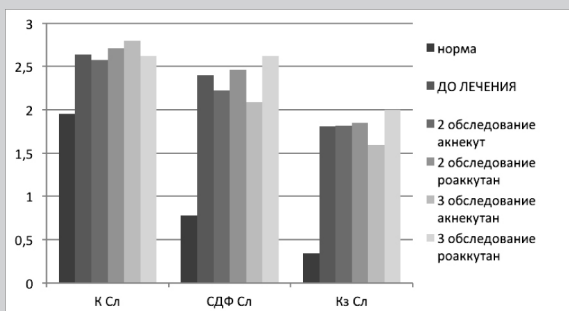
Б. Тезиграфия

РИС. 1.

Динамика кристаллогенных и иницирующих свойств сыворотки крови пациентов с акне в зависимости от варианта лечения (Кр – кристалличность, ИС – индекс структурности, Кз – краевая зона, СДФ – степень деструкции фации).



А. Кристаллоскопия



Б. Тезиграфия

РИС. 2.

Динамика кристаллогенных и иницирующих свойств слюны пациентов с акне в зависимости от варианта лечения (обозначения аналогичны рис. 1).

организма, снижает уровни общего и свободного оксипролина и гликозаминогликанов.

Также в литературе приводятся сведения об эффективности других физиотерапевтических и медикаментозных методов лечения: использование лазеро- и фототехнологий [30, 31], углекислого диоксидного лазера в сочетании с местным использованием третиноина и фракционной шлифовки [32]; криотерапии; внутриочагового введения триамцинолона. Известны данные об эффективности воздействия трансцеребральной магнитотерапии на показатели липидного, гормонального гомеостаза и нормализацию салоотделения кожи в комплексной терапии [33].

Препараты изотретиноина незаменимы при лечении тяжелых форм акне [24] в различных (высоких и малых) терапевтических дозах, однако, ключевое значение с точки зрения эффективности имеет и длительность терапии [34]. Изотретиноин является наиболее патогенетически обоснованным средством для лечения среднетяжелых и особенно тяжелых форм акне, дающим стойкий терапевтический эффект при стандартных схемах терапии при одновременном контролируемом побочном действии [35].

С учетом показанных ранее противоречий, связанных, с одной стороны, с безусловной эффективностью препаратов изотретиноина и, с другой стороны, наличием у них ряда побочных эффектов, способных негативно сказаться на метаболическом статусе организма, нами проведена оценка модификации биохимических показателей крови в динамике лечения ретиноидами пациентов с акне.

Проанализированы показатели общей окислительной модификации белков плазмы крови и фракции альбуминов, а также содержание эффективного альбумина у больных акне в динамике лечения системными ретиноидами (таблица). В первой графе таблицы представлен показатель ОМБ сыворотки крови, характеризующий количество карбонильных производных в результате их спонтанного окисления в организме. Во второй и третьей графах – количество карбонильных производных при спонтанной и индуцированной реактивом Фентона (H_2O_2/Fe^{2+}) окислительной модификации альбумина (первый показатель характеризует конститутивную активность окислительной модификации альбумина, второй характеризует приращение ОМА после стимуляции реактивом Фентона; он указывает на количество субстрата для ОМА и возможность его вовлечения в окислительные процессы). В четвертой графе представлена разность в количестве карбонильных производных между индуцированным и спонтанным окислением молекулы альбумина. В пятой графе – концентрация эффективного альбумина.

Согласно данным литературы, основную диагностическую значимость в оценке спектра ОМБ имеют альдегидные и кетонные производные нейтрального характера, которые регистрируются при 356–370 нм [36]. В норме данный показатель составляет $3,9 \pm 0,3$, а у больных с акне он выше в 1,6 раза – $6,17 \pm 0,41$ ($p < 0,05$). В динамике применения системных ретиноидов (2-е обследование) у больных с акне было отмечено нарастание количества ОМБ при лечении обоими видами препаратов. На момент третьего обследования показатели не возвращались к исходному уровню. Эти данные свидетельствуют о том, что проводимое лечение вызывает в организме больного образование окислено

модифицированных продуктов и, следовательно, развитие эндогенной интоксикации.

В связи с тем, что основной функциональной и транспортной молекулой плазмы крови является альбумин, нами была изучена степень его окислительной модификации и количество эффективно функционирующих молекул. Показано, что для больных с акне характерны изменения функциональных характеристик молекулы альбумина, которые проявляются в статистически значимом увеличении уровня его альдегидных и кетонных карбонильных производных нейтрального характера при спонтанном и при металл-катализируемом окислении, а также снижение количества эффективного альбумина (таблица). Дельта показателей количества продуктов индуцированного и спонтанного окисления до начала лечения оставалась в пределах контрольных значений.

Во втором обследовании была отмечена негативная тенденция влияния системных ретиноидов на состояние молекулы альбумина. Она проявилась в том, что оба препарата приводили к увеличению разности в количестве карбонильных производных между индуцированным и спонтанным окислением. Это может свидетельствовать о том, что лечение системными ретиноидами делает молекулу альбумина более подверженной процессам окисления. К третьему обследованию показатели спонтанной ОМА снижались до уровня контрольных значений в обеих группах, что свидетельствует о восстановлении конститутивных характеристик молекулы альбумина, однако достоверной разницы в уровне карбонильных производных металл-катализируемого окисления между исследуемыми группами не выявлено. При этом дельта показателей количества продуктов индуцированного и спонтанного окисления оставалась высокой. Подобные данные свидетельствуют об усугублении проявлений окислительного стресса организма в результате лечения препаратами изотретиноина.

Концентрация эффективного альбумина до лечения у данных больных достоверно снижена относительно контрольной группы, но в динамике лечения происходит нормализация показателя. При этом различия между препаратами проявились более медленным восстановлением.

Установлено, что тезиокристаллоскопический «паттерн» биосред пациентов с акне существенно отличался от физиологического [37, 38]. Анализ фаций сыворотки крови и слюны пациентов с акне до лечения позволил выявить особенности структуризации данных биожидкостей (рис. 1 и 2). Так, фациям последних присуща высокая кристаллогенная активность (Кр) с преобладанием в образцах одиночно-кристаллических структур (ИС). Следует подчеркнуть, что для структурных элементов микропрепаратов пациентов с акне характерно наличие выраженных признаков деструкции (СДФ). Краевая зона фаций (Кз) сыворотки крови и слюны достаточно четкая, прослеживается по всему периметру образца.

К моменту проведения 2-е обследования (конец 1-го месяца лечения) нормализация кристаллогенных свойств биожидкостей была вариабельной. При этом изменения кристаллизации биожидкостей характеризовались снижением плотности и сложности структуры кристаллов, а также выраженности деструкции (рис. 1а и 2а). Интересно, что темпы нормализации инициированного кристаллогенеза

биосубстратов в данной точке наблюдения были ниже (рис. 1б и 2б).

К 3-му обследованию наблюдали различную степень нормализации кристаллогенных и инициирующих свойств слюны и сыворотки крови (рис. 1 и 2). Так, в образцах сыворотки крови пациентов, получавших Акнекутан, регистрировали максимальное приближение тезиокристаллоскопического «паттерна» к норме (рис. 1а). В то же время у больных, лечение которых производили Роаккутаном, имели место существенные отклонения от нормы (уменьшение плотности кристаллов и сложности их построения – по Кр и ИС). Кроме того, в микропрепаратах отмечали снижение выраженности Кз с нарастанием СДФ. На момент окончания терапии в фациях биосред пациентов с акне наблюдали схожие процессы нормализации структуропостроения как для групп пациентов, получавших Акнекутан, так и Роаккутан.

Результаты исследования позволяют заключить наличие нарушений белкового гомеостаза у больных с тяжелыми формами акне. Так, в сыворотке крови больных выявлены существенное увеличение количества ОМБ, изменения конститутивных характеристик молекулы альбумина при спонтанном и металл-катализируемом окислении, а также снижение количества эффективного альбумина. Проводимое лечение системными ретиноидами вызывает восстановление функциональных характеристик молекулы альбумина, хотя и приводит к формированию умеренного окислительного стресса. В то же время, согласно биокристаллометрическим тестам, в динамике лечения препаратами изотретиноина выявляется частичная нормализация показателей преимущественно при использовании Акнекутана.

Заключение

Таким образом, современные перспективы терапии акне касаются таргетного воздействия на TLR и PAR рецепторы, возможно использование антимикробных пептидов (кателидинов), действующих против *P. acne* и *S. aureus*. Также могут быть разработаны вакцины, которые будут ориентированы на салидазу на мембране бактерий – белок, который повышает цитотоксичность и прилипание, а также на CAMP-фактор, который является цитотоксическим для кератиноцитов и макрофагов [18]. Новые представления о диетотерапии при акне направлены на необходимость увеличения Foxo1 и ослабления mTORC1 / SREBP-1 при обеспечении баланса общего количества калорий в сутки. В диете следует ограничить быстрые углеводы, молоко, молочные белковые добавки, насыщенные жиры и трансжиры, необходимо ввести в питание большое количество овощей и рыбы. Растительные ингибиторы mTORC1 и ω -3 ПНЖК являются перспективными пищевыми добавками для терапии акне [15].

Проведенные лабораторные исследования демонстрируют различное метаболическое действие двух форм изотретиноина при сопоставимом клиническом эффекте в отношении пациентов с тяжелыми формами акне. В целом, целесообразна строгая обоснованность назначения и выбора формы изотретиноина в соответствии с тяжестью клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Del Rosso J. Emerging topical antimicrobial options for mild-to-moderate acne: a review of the clinical evidence. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2008. № 7. Suppl 2. P. 2-7.

2. Биткина О.А., Никулин Н.К. Акне. Этиология, патогенез, вопросы терапии. Современные вопросы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009. № 4. С. 67-70.
- Bitkina O.A., Nikulin N.K. Acnae. Etiologia, patogenez, voprosy terapii. Sovremennye voprosy dermatoverologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii. 2009. № 4. С. 67-70.*
3. Gupta M.A., Gupta A.K. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Pr. J. Dermatol. 1998. Vol. 139. P. 846-850.
4. Новиков А.И., Охлопков В.А., Губарева А.В., Кононов А.В., Городилов Р.В., Лекавичус И.Ю. Клиническая и патоморфологическая характеристика угревой болезни. Вестник дерматологии и венерологии. 2007. № 5. С. 37-39.
- Novicov A.I., Ochlopkov V.A., Gubareva A.V., Kononov A.V., Gorodilov R.V., Lekavichus I.Yu. Klinicheskaya i patomorfologicheskaya charakteristika ugrevoy bolezni. Vestnik dermatologii i venerologii. 2007. № 5. С. 37-39.*
5. Thiboutot D.M. Inflammation activation by Propionibacterium acnes: the story of IL-1 in acne continues to unfold. The Journal of investigative dermatology. 2014. № 134 (3). P. 595-597. doi: 10.1038/jid.2013.528.
6. Pretsch A., Nagl M., Schwendinger K., Kreiseder B., Wiederstein M., Pretsch D. et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of endophytic fungi *Talaromyces wortmannii* extracts against acne-inducing bacteria. PloS one. 2014. № 9 (6). e97929 doi: 10.1371/journal.pone.0097929; PubMed Central PMCID: PMC4041568.
7. Burkhart C.G., Burkhart C.N., Lehmann P.F. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors. Postgraduate medical journal. 1999. № 75 (884). P. 328-331. PubMed Central PMCID: PMC1741272. [PMC free article].
8. Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M. et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. The Journal of investigative dermatology. 2012. № 132 (9). P. 2198-2205.
9. Полторак А.Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки. Journal of Biomedical Technologies. 2014. № 1. С. 52-57.
- Poltorak A.N. Toll-podobnyye receptory kak paradigmu kletki. Journal of Biomedical Technologies. 2014. № 1. С. 52-57.*
10. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A., Dreno B. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes. Br J Dermatol. 2005. Dec. № 153 (6). P. 1105-1113.
11. Самцов А.В. Новое в изучении акне у женщин. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 64-68.
- Samzov A.V. Novoe v izuchenii akne u zenchin. Vestnik dermatologii i venerologii. 2014. № 1. С. 64-68.*
12. Гусаков Н.И. Акне. М. 2003. С. 76.
- Gusakov N.I. Akne. M. 2003. С. 76.*
13. Pang Y. et al. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene with acne risk in North east China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009. № 23 (1). P. 113.
14. Юцковская Я.А., Мельникова Е.В., Метляева Н.Б. Оценка состояния психоэмоциональной сферы у больных акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2005 № 3. С. 48-49.
- Yutskovskaya Ya.A., Melnikova E.V., Metliaeva N.B. Ozenka sostoyaniya psyshoemotsionalnoy sfery u bolnykh acnae. Vestnik dermatologii i venerologii. 2005. № 3. С. 48-49.*
15. Melnik B.C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015. Jul. 15. № 8. P. 371-388.
16. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Системная антибиотикотерапия акне: некоторые дискуссионные вопросы. Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 117-121.
- Aravyskaya E.R., Sokolovskiy E.V. Systemnaya antibiotikoterapiya acnae: nekotorye diskussionnye voprosy. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013. № 6. С. 117-121.*
17. Agak G.W., Qin M., Nobe J., Kim M.H., Krutzik S.R. et al. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D. J Invest Dermatol. 2014. Feb. № 134 (2). P. 366-373.
18. Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T. et al. Propionibacterium acnes: an update on its pathogenesis of acne. Eur Acad Dermatol Venereol. 2014. Mar. № 28 (3). P. 271-278. doi: 10.1111/jdv.12224. Epub 2013 Aug 1.
19. Монахов С.А. Радикальная терапия акне. Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 1. С. 39-48.
- Monachov S.A. Radikalnaya terapiya acnae. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2012. № 1. С. 39-48.*
20. Margolis D.J., Hoffstad O., Bilker W. Association or lack of association between tetracycline class antibiotics used for acne vulgaris and lupus erythematoses. Br. J. Dermatol. 2007. Vol. 157. P. 540-546.
21. Dreno V., Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Kang S., Leyden J.J. et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne. European journal of dermatology: EJD. 2014. № 24 (3). P. 330-334. doi:10.1684/ejd.2014.2309.
22. Charakida A., Mouser P.E., Chu A.C. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin.. Expert opinion on drug safety. 2004. № 3 (2). P. 119-129. doi: 10.1517/eods.3.2.119.27340.
23. Монахов С.А. Акне: этиопатогенез, клиника, лечение, изотретиноин (методические пособие для врачей). М. 2015. 36 с.
- Monachov S.A. Acnae: etiopatogenez, klinika, lechenie, isotretinoin (metodicheskoye posobie dlya vrachey). M. 2015. 36 s.*
24. Allison M.A., Dunn C.L., Person D.A. Acne fulminans treated with isotretinoin and «pulse» corticosteroids. Pediatr. Dermatol. 1997. Vol. 14. № 1. P. 39-42.
25. Pickert A., Raimer S. An evaluation of dapsone gel 5% in the treatment of acne vulgaris. Expert opinion on pharmacotherapy. 2009. № 10 (9). P. 1515-1521.
26. Bolz S., Jappe U., Hartschuh W. Successful treatment of perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens with combined isotretinoin and dapsone. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2008. Vol. 6. № 1. P. 44-47.
27. Braun-Falco M., Kovnerysty O., Lohse P., Ruzicka T. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) - a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. J. Am. Acad. Dermatol. 2012. Vol. 66. № 3. P. 409-415.
28. Garcovich S., Amelia R., Magarelli N. et al. Long-term treatment of severe SAPHO syndrome with adalimumab: case report and a review of the literature. Am. J. Clin. Dermatol. 2012. Vol. 13. № 1. P. 55-59.
29. Биткина О.А. Научное обоснование применения медицинской озонотерапии для лечения розовых и вульгарных угрей на основе динамики показателя перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и окислительной модификации протеинов: автореф. дисс. ... д. м. н. Москва, 2010. 48 с.
- Bitkina O.A. Nauchnoye obosnovanie primeneniya medicinskoj ozonokislorodnoy smesi dlya lecheniya rosovich i vulgarnich ugrey na osnove dinamiki pokazatelya perekisnogo okisleniya lipidov, antioksidantnoy sistemy i oksidativnoy modifikatsii proteinov: avtoref. diss. ... d. m. n. Moskva, 2010. 48 s.*
30. Скомаровский В.С., Дорофеева Т.Г. Технологии на основе световых, радиочастотных и плазменных воздействий в эстетической медицине. Альманах клинической медицины. 2008. № 17 (2). С. 184-185.
- Skomarovskiy V.S., Dorofeeva T.G. Tekhnologii na osnove svetovikh, radiochastotnykh i plazmennyykh vozdeystviy v esteticheskoy medicine. Almanakh klinicheskoy medicine. 2008. № 17 (2). С. 184-185.*
31. Галкина Е. М., Утц С. Р. Фототерапия акне с помощью лазерного излучения синего диапазона (405 нм). Практическая медицина. 2013. № 1-4 (73). С. 72-76.
- Galkina E.M., Utz S.P. Phototerapiya acnae s pomochiyyu lazernogo izlucheniya sinego diapazona (405 nm). Prakticheskaya medicina. 2013. № 1-4 (73). С. 72-76.*
32. Hasegawa T., Matsukura T., Hirasawa Y. et al. Acne conglobata successfully treated by fractional laser after CO laser abrasion of cysts combined with topical tretinoin. J. Dermatol. 2009. Vol. 36. № 2. P. 118-119.
33. Васильева Е.С. Новые технологии немедикаментозной коррекции функционального состояния больных угревой болезнью. Вестник военно-медицинской академии. 2009. № 3. С. 158-161.
- Vasilieva E.S. Novyye tekhnologii nemedikamentoznoy korrektsii bolnykh ugrevoy bolezni. Vestnik voenno-meditsinskoy akademii. 2009. № 3. С. 158-161.*
34. Бакулев А.Л., Кравченя С.С., Платонова А.Н., Игонина И.А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина. Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 81-88.
- Baculev A.L., Kravchenya S.S., Platonova A.N., Igonina I.A. Dlitelnaya terapiya bolnykh s tyazelim techeniem acnae: vikor doz i shem priema sistemnogo izotretinoina. Vestnik dermatologii i venerologii. 2014. № 1. С. 81-88.*
35. Боровая А.С., Олисова О.Ю. Применение системного изотретиноина в лечении вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 5. С. 47-52.
- Borovaya A.S., Olishova O.Yu. Primeneniye sistemnogo isotretinoina v lechenii vulgarnich ugrey. Rossiyskiy zhurnal koznykh i venericheskikh bolezney. 2012. № 5. С. 47-52.*
36. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб.: Мед. Пресса, 2006.
- Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok. SPb.: Med. Pressa, 2006.*
37. Биткина О.А., Кривоногова П.Л., Мартусевич А.К., Пантелеева Г.А. Физико-химические параметры биологических жидкостей при герпетическом дерматите Дюринга. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 4. С. 11-15.
- Bitkina O.A., Krivonogova P.L., Martusevich A.K., Panteleeva G.A. Fiziko-himicheskiye parametry biologicheskikh zhidkostey pri gerpetiformnom dermatite Djuringa. Rossijskiy zhurnal koznykh i venericheskikh bolezney. 2012. № 4. С. 11-15.*
38. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Гришина А.А., Русских А.П. Физиология и патология кристалластаза: общая парадигма и перспективы изучения. Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. № 1. С. 135-139.
- Martusevich A.K., Vorob'ev A.V., Grishina A.A., Russkiy A.P. Fiziologiya i patologiya kristallastaza: obshhaya paradigma i perspektivy izucheniya. Vestnik Nizhegorodskogo universiteta im. N.I. Lobachevskogo. 2010. № 1. С. 135-139.*