

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РОЗАЦЕА

Е.В. АГАФОНОВА, Л.С. КРУГЛОВА, М.А. АВАГУМЯН

ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДПРФ,
Мичуринский проспект, д. 6/1, Москва, 119285, Россия
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ,
ул. Маршала Тимошенко, д.19, с.1А, Москва, 121359, Россия

Аннотация. Патогенез розацеа на сегодняшний день остается до конца не изученным. Остается открытым и обсуждаемым вопрос, как можно объяснить степень тяжести и степень выраженности различных клинических симптомов розацеа у конкретного пациента. Какие механизмы регулируют прогрессирование процесса, приводящее к сочетанию подтипов и тяжелому течению у одних пациентов и проявление заболевания в пределах одного подтипа без тенденции к усугублению у других.

Цель исследования: изучить генетические маркеры: сосудистые факторы ангиогенеза: *VEGFRs2010963* (эндотелиальный фактор роста сосудов), *VEGFR2rs2305948*, *VEGFR2rs1870377* (рецепторы эндотелиального фактора роста сосудов); функции эндотелия *EDN1rs5370* (эндотелин I); *p22phoxrs4673* (*NADPH*-оксидаза); факторы нейrogenного воспаления – серотонинергическая система *HTR2Ars7997012* (рецептор серотонина 2А), *HTR2A rs6313* (рецептор серотонина 2А) при эритематозно-телеангиэктатическом, папуло-пустулезном и сочетании подтипов розацеа. **Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 45 человек, которые в зависимости от клинической картины розацеа были распределены на три группы, сравнение результатов проводилось с 20 здоровыми добровольцами. **Результаты и их обсуждение.** Так при эритематозно-телеангиэктатическом розацеа у большинства пациентов отмечалось высокое значение шифра аллелей гена *VEGF*, что может свидетельствовать о недостаточности эндотелиальной функции у пациентов с данным подтипом розацеа. Также достоверные результаты были получены при изучении гена *HTR2A (rs 6313)* – у большинства пациентов отмечалось повышение в сравнении с контрольной группой. Данный показатель отражает степень компенсаторных реакций со стороны нейрорегуляции воспалительного процесса и сосудистого компонента при розацеа. В сравнении с папуло-пустулезном розацеа отмечалась аналогичность результатов генетического исследования при их сочетании, что, в свою очередь, свидетельствует о генетической составляющей в предрасположенности к развитию воспалительных фенотипов розацеа. Однако, при сочетании подтипов, наблюдали более часто встречающееся высокое значение шифра аллелей гена *HTR2A(rs7997012)*, который в данном случае, мы можем рассматривать как маркер тяжести процесса.

Ключевые слова: розацеа, генетические маркеры, генетический анализ подтипов, сочетание подтипов.

Введение. Розацеа – хроническое заболевание преимущественно центрофациальной локализации, в патогенезе которого ведущая роль принадлежит сосудистым и иммунным нарушениям. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность розацеа составляет около 10% населения Европы [4,9,19,29]. Чаще всего дерматоз встречается у лиц с 1-2 фототипом кожи, однако диагностируется и у азиатов, латиноамериканцев, афроамериканцев и африканцев [5,8,15,18]. Данному заболеванию более подвержены женщины старше 30 лет [9,19].

В 2002 году в рамках экспертного комитета Национального общества розацеа (NRS) была

разработана актуальная классификация, в соответствие с которой выделялись подтипы розацеа [32]. Спустя 15 лет, на основании новых данных о патофизиологии болезни, клинического опыта, были внесены изменения в диагностические критерии и классификацию, что в свою очередь отразилось и на подходах к лечению [13,14]. Так помимо подтипов при назначении терапии рекомендуется учитывать степень выраженности (степень тяжести) клинических симптомов, их сочетание (одновременное присутствие к клинической картине сосудистых высыпаний, воспалительных элементов, фиматозных изменений), наличие высыпаний в период ремиссии (стойкая или транзи-

торная эритема, телеангиэктазии) [13,28]. На экспертном совете ROSCO в 2016 году были обобщены последние научные данные и предложено классифицировать *розацеа* согласно фенотипическим признакам с выделением основных 4 фенотипов: транзиторная/стойкая эритема и телеангиэктазии, папулы и пустулы, фиматозные изменения, глазные проявления и несколько второстепенных симптомов: жжение и покалывание, отек, ксероз и повышенная чувствительность кожи [24,27].

Углубленное изучение патогенеза привело к более глубокому пониманию патофизиологических механизмов развития различных фенотипических признаков *розацеа*. Так, эритема и телеангиэктазии считаются следствием развития первичной нейрососудистой воспалительной реакции, тогда как появление папулопустулезных высыпаний считается следствием сочетания нейрогенного воспаления и нарушений реактивности врожденного и адаптивного иммунитета [33]. Однако, недавние исследования указывают на сочетание патогенетических путей в реализации развития воспалительных и сосудистых реакций при *розацеа* [20,23,35]. Например, фиматозные изменения могут появляться без предшествующей эритемы и воспаления, однако при гистологическом исследовании выявляется воспалительный инфильтрат, а транскриптомный анализ показывает наличие медиаторов воспаления, свидетельствуя о субклиническом течении воспалительного процесса [7,10,30].

На протяжении многих лет обсуждались различные причины развития *розацеа*. Значительная роль отводится образу жизни пациентов, наличию триггерных факторов (УФО, острая пища, высокие, низкие температуры, стресс). Но данные факторы больше рассматриваются как провоцирующие, нежели чем как этиологические [12]. В других сообщениях говорится о роли микробиоты кожи и нарушении защитной функции эпидермального барьера [31]. В связи с чем большой интерес для изучения представляет собой роль антимикробных пептидов и Толл-подобный рецептор-2 ассоциированного пути развития *розацеа* [1,2,34,36].

На основании вышеизложенной информации о сложности классификации *розацеа*, в связи с разнообразием и сочетанием клинических признаков, требуется дальнейшее изучение взаимосвязи патогенетических механизмов. Остается открытым и обсуждаемым вопрос, как

можно объяснить степень тяжести и степень выраженности различных клинических симптомов *розацеа* у конкретного пациента. Благодаря каким механизмам происходит прогрессирование процесса, приводящее к сочетанию подтипов и тяжелому течению у одних пациентов и проявление заболевания в пределах одного подтипа без тенденции к усугублению у других.

В связи с этим перспективным является изучение генетической составляющей. Генетическая предрасположенность впервые была показана в ретроспективном исследовании, в котором риск развития заболевания у членов семьи больных *розацеа* был повышен более чем в четыре раза [3], а также сообщения о развитии дерматоза у монозиготных близнецов [21]. Кроме того, недавнее когортное исследование близнецов с *розацеа* обнаружило более высокую корреляцию между монозиготными, чем между гетерозиготными близнецами [6]. В другом исследовании генетический анализ продемонстрировал потенциальную значимость полиморфизма гена глутатион-*S-трансферазы* (*GST*) при *розацеа*, где обнаружены нуклеотидные генотипы *GSTT1* и *GSTM1*, которые были тесно связаны с повышенным риском заболевания [37]. Поскольку *GST* кодирует фермент, необходимый для каталитического восстановления активных форм кислорода (*ROS*), полиморфизм в *GST* может приводить к выраженному окислительному стрессу и влиять на патогенез *розацеа*.

В тоже время, недавнее исследование в рамках полногеномного поиска ассоциаций (*GWAS*) идентифицировали два однонуклеотидных полиморфизма (*SNP*), *rs763035* и *rs111314066*, среди европейцев с *розацеа* [11]. Кроме того, были выявлены три основных аллеля главного комплекса гистосовместимости (*MHC*) 2 класса: *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DQA1* которые также связаны с *розацеа* [16].

В другом исследовании, у пациентов с *розацеа* была обнаружена генетическая предрасположенность к переносу полиморфного варианта *rs3733631* в генах рецептора тахикинина *TACR3*, который близко располагается к локусу гена *TLR2* при *4q25* [17]. Поэтому разумно предположить, что полиморфизм в *TACR3* может быть вовлечен в развитие *розацеа* путем повышения экспрессии *TLR2*. Недавнее современные методы анализа транскриптомных профилей у пациентов с ЭТПР, ПППР, ФПР *розацеа* подтвердили существование определен-

ных генов, характерных для каждого подтипа болезни, хотя наблюдалось также перекрывание генов [25]. Анализ транскриптомных профилей наряду с количественным методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией показал, что клинические подтипы розацеа имеют профили генов, которые отличаются от здоровой кожи. С помощью этого анализа также подтвердилось наличие нейрососудистых и нейроиммунных механизмов развития первых проявлений розацеа, наряду с воспалительными и иммунными [22,26].

Материалы и методы исследования. Целью исследования было изучить генетические маркеры: сосудистые факторы ангиогенеза: *VEGFRs2010963* (эндотелиальный фактор роста сосудов), *VEGFR2rs2305948*, *VEGFR2rs1870377* (рецепторы эндотелиального фактора роста сосудов); функции эндотелия *EDN1rs5370* (эндотелин I); *p22phoxrs4673* (NADPH-оксидаза); факторы нейрогенного воспаления – серотонинэргическая система *HTR2Ars7997012* (рецептор серотонина 2A), *HTR2A rs6313* (рецептор серотонина 2A) при эритематозно-телеангиэктатическом, папуло-пустулезном и сочетании подтипов розацеа. На основании полученных данных определить основные предикторы развития розацеа и маркеры тяжести течения заболевания.

Был проведен генетический анализ у 45 пациентов, которые были разделены на группы по 15 человек в зависимости от подтипа розацеа: 1 группа – пациенты с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом (ЭТПР), 2 группа – пациенты с папуло-пустулезным подтипом (ПППР) и 3 группа – пациенты с сочетанием подтипов (ЭТПР+ПППР). Все пациенты находились на амбулаторном лечении в отделении дерматовенерологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДПРФ г. Москва. Сравнение результатов проводилось с контрольной группой в количестве 20 практически здоровых лиц.

У всех пациентов был проведен буккальный соскоб с последующим генотипированием однонуклеотидных замен в генах *VEGFRs2010963*, *VEGFR2rs2305948*, *VEGFR2rs1870377*, *EDN1rs5370*, *EDN1rs5370*, *p22phoxrs4673*, *HTR2Ars7997012*, *HTR2A rs6313* в режиме реального времени с использованием конкурирующих *TaqMan*-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Зонды отличаются по структуре на один нуклеотид, соответствующий *SNP* (находится в

центре олигонуклеотидного зонда). В реакционной смеси зонды конкурируют друг с другом за гибридизацию с матрицей. При полной комплементарности матрицы и зонда гибридизация будет эффективнее, чем в случае неполной комплементарности. Основным параметром, который учитывали для каждой из реакций, являлось соотношение значений флуоресценции *relative fluorescence unit*, (*RFU*) в диапазонах эмиссии красителей *FAM* и *R6G*. Важным критерием достоверности генотипирования служила кластеризация генотипов в группы, строившаяся на основе показателей интенсивности флуоресценции (в относительных единицах флуоресценции – *RFU*). Каждый образец амплифицировался с использованием пары праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и разные флуоресцентные красители (*FAM* либо *R6G*) на 5'-конце. Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, смесь содержала 40-100 нг ДНК; 300 нМ каждого праймера; по 100-200 нМ *Taqman*-зондов, конъюгированных с *FAM* или *R6G*; 200 мкМ-ные *dNTP*, амплификационный буфер термостабильную *Taq*-полимеразу – 0,5 ед. акт. /реакц. Полимеразную цепную реакцию проводили в конечном объеме 20 мкл, содержащем 65 мМ *Tris-HCl*, 16 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 0,05% *Tween 20*; 3 мМ *MgCl_2*, 0,2 мМ *dNTP*, 20-100 нг ДНК, 1 ед. акт.

Оценка результатов исследования проводилась по трехбальному шифру: 1 – гомозигота частый аллель (норма/норма), что соответствует отсутствию повышенного риска развития исследуемого признака (риск «среднепопуляционный»); 2 – гетерозигота (норма/мутация), что соответствует умеренному риску развития исследуемого признака; 3 – гомозигота редкий аллель (мутация/мутация), что соответствует значительному риску развития исследуемого признака (ген в отношении данного признака является фактором риска возникновения заболевания).

Результаты и их обсуждение. В результате данного исследования были получены различные данные распределения аллелей генов *VEGF*; *HTR2A (rs6313)*; *HTR2A (rs7997012)*; *VEGFR2 (rs1870377)*; *VEGFR2 (rs2305848)*; *EDN1 (rs5370)*; *P22Phox (rs4673)* в зависимости от подтипа розацеа (табл.).

Частота встречаемости полиморфных вариантов генов у пациентов с различными подтипами розацеа

	ЭТПР (количество пациентов абс, %) n=15			ПППР (количество пациентов абс, %) n=15			ЭТ+ПППР (количество пациентов абс, %) n=15			Контроль (количество пациентов абс, %) n=20		
	Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля			Шифр аллеля		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ген <i>VEGF</i>	2/15	1/15	12/15	0/15	2/15	13/15	1/15	1/15	13/15	18/20	2/20	0/20
	13,3%	6,6%	80%	0%	13,3%	86,6%	6,6%	6,6%	86,6%	90%	10%	0%
ген <i>HTR2A (rs6313)</i>	0/15	1/15	14/15	0/15	0/15	15/15	0/15	0/15	15/15	16/20	4/20	0/20
	0%	6,6%	93,3%	0%	0%	100%	0%	0%	100%	80%	20%	0%
ген <i>HTR2A (rs7997012)</i>	7/15	3/15	5/15	4/15	8/15	3/15	3/15	5/15	7/15	16/20	4/20	0/20
	46,6%	20%	33,3%	26,6%	53,3%	20%	20%	33,3%	46,6%	80%	20%	0%
Ген <i>VEGR2 (rs1870377)</i>	1/15	2/15	12/15	0/15	5/15	10/15	0/15	3/15	12/15	18/20	2/20	0/20
	6,6%	13,3%	80%	0%	33,3%	66,6%	0%	20%	80%	90%	10%	0%
Ген <i>VEGFR2 (rs2305848)</i>	10/15	5/15	0/15	7/15	8/15	0/15	11/15	4/15	0/15	10/20	2/20	8/20
	66,6%	33,3%	0%	46,6%	53,3%	0%	73,3%	26,7%	0%	50%	10%	40%
<i>EDN1 (rs5370)</i>	1/15	5/15	9/15	2/15	4/15	9/15	1/15	4/15	10/15	8/20	10/20	2/20
	6,7%	33,3%	60%	13,3%	26,6%	60%	6,7%	26,6%	66,7%	40%	50%	10%
<i>P22 (Phox Rs4673)</i>	3/15	9/15	3/15	0/15	0/15	15/15	0/15	0/15	15/15	16/20	4/20	0/20
	20%	60%	20%	0%	0%	100%	0%	0%	100%	80%	20%	0%

Так при ЭТПР при изучении гена *VEGF*: шифр аллеля 3 определен у 12 пациентов (80%), шифр аллеля 2 – у 1 пациента (6,6%), шифр аллеля 1 – у 2 (13,3%) пациентов, что свидетельствует о высоком риске недостаточности эндотелиальной функции у пациентов с данным подтипом *розацеа*. В то время как в контрольной группе у 90% исследуемых данный показатель был в норме. Также достоверные результаты были получены при изучении гена *HTR2A (rs6313)*: у 14 пациентов (93,3%) наблюдался шифр аллеля 3 и у 1 пациента шифр аллеля 2 (6,6%) в сравнении с контрольной группой – у 80% норма. Данный показатель отражает степень компенсаторных реакций со стороны нейрорегуляции воспалительного процесса и сосудистого компонента при *розацеа*. В тоже время при изучении полиморфизма гена *HTR2A (rs7997012)* были выявлены противоположные эффекты: так у 46,6% наблюдался шифр аллеля 1, у 5 пациентов шифр аллеля 3 (33,3%) и у 3 пациентов-шифр аллеля 2 (20%) при норме у 80% в контроле. Изучение экспрессии гена к рецептору эндотелиального фактора роста сосудов – *VEGR2 (rs1870377)* показал у 12 пациентов (80%) шифр аллеля 3, у 2 пациентов-шифр аллеля 2 (13,3%), у 1 пациента-шифр аллеля 1 (6,6%). В то время как у 90% здоровых добровольцев (контроль) был выявлен шифр аллеля 1. Наряду с этими данными полиморфизм гена *VEGFR2 (rs2305848)* не выявил шифр

аллеля 3, в то время как у 66,6% (10 пациентов – шифр аллеля 1), у 33,3% (5 пациентов – шифр аллеля 2). В контроле данный показатель у 50% был в норме и у 40% выявлялась мутация. Эти данные свидетельствуют о не специфичности показателя гена *VEGFR2 (rs2305848)*

при ЭТПР. Ген эндотелина-1 *EDN1 rs5370*, который отвечает за функциональную активность эндотелиальных клеток сосудов и в большей степени регулирует спастическую составляющих вазомоций у большинства пациентов 60% соответствовал шифру аллеля 3 и у 33,3% – шифру аллеля 2. По сути данный показатель отражает генетическую предрасположенность сосудов кожи к отсутствию антоганистического действия к стойкому расширению сосудов, характерную для *розацеа*. При изучении гена *P22 Phox (Rs4673)*, который играет важную роль в реализации оксидативного стресса и отражает степень адаптивного потенциала функциональных резервов клеток при окислительно-восстановительных реакциях у 9 пациентов (60%) – шифр аллеля 2 и по 20% шифр аллеля 1 и 3, что свидетельствует об умеренном риске развития оксидативного стресса при ЭТПР.

При ПППР ген *VEGF*: шифр аллеля 3 определен – у 13 пациентов (86,6%), шифр аллеля 2 – у 2 пациентов (13,3%), шифр аллеля 1 – 0%; Ген *VEGR2 (rs1870377)*: шифр аллеля 3 определен – у 10 пациентов (66,6%), шифр аллеля 2 – у 5 пациентов (33,3%), шифр аллеля 1 – 0%; Что, по видимому, объясняет доминирующую роль сосудистого компонента при *розацеа* и может рассматриваться как предиктор неоангионеза у пациентов с данным заболеванием. В тоже время однонаправленные изменения в экспрессии этих генов (*VEGF*, *VEGR2 (rs1870377)*) наблюдались и у пациентов с ЭТПР, что свидетельствует о ведущей роли сосудистого компонента в патогенезе *розацеа* вне зависимости от подтипа. Кроме этого, у 100% пациентов на-

спастическую составляющих вазомоций у большинства пациентов 60% соответствовал шифру аллеля 3 и у 33,3% – шифру аллеля 2. По сути данный показатель отражает генетическую предрасположенность сосудов кожи к отсутствию антоганистического действия к стойкому расширению сосудов, характерную для *розацеа*. При изучении гена *P22 Phox (Rs4673)*, который играет важную роль в реализации оксидативного стресса и отражает степень адаптивного потенциала функциональных резервов клеток при окислительно-восстановительных реакциях у 9 пациентов (60%) – шифр аллеля 2 и по 20% шифр аллеля 1 и 3, что свидетельствует об умеренном риске развития оксидативного стресса при ЭТПР.

блюдалась мутация в гене, кодирующем *HTR2A* (*rs6313*) – шифр аллеля 3, что может говорить о повышенной противовоспалительной активности серотонинэргических рецепторов и являться предиктором развития нейрогенного воспаления. Однонаправленные изменения наблюдались и у пациентов с ЭТПР, но в меньшем проценте случаев, что может рассматриваться как предиктор тяжести течения *розацеа*. Также у 100% пациентов отмечался шифр аллеля 3 по гену *P22 Phox* (*Rs4673*), вероятно, вследствие наличия выраженного оксидативного стресса у больных с ПППР, когда в клинической картине преобладают воспалительные (папуло-пустулезные) высыпания. По остальных генам достоверных отклонений выявлено не было.

В сравнении с ПППР отмечалась аналогичность результатов генетического исследования при сочетании подтипов (ЭТПР + ПППР), что, в свою очередь, свидетельствует о генетической составляющей в предрасположенности к развитию воспалительных фенотипов *розацеа*.

Однако, при сочетании подтипов, мы наблюдали более часто встречающееся высокое значение шифра аллелей гена *HTR2A* (*rs7997012*) (у 7 пациентов-шифр аллеля-3), который в данном случае, мы можем рассматривать как маркер тяжести процесса.

Заключение. В заключение, можно сделать вывод, что существует зависимость в распределении аллелей генов *VEGF*; *HTR2A* (*rs6313*); *HTR2A* (*rs7997012*); *VEGR2* (*rs1870377*); *VEGFR2* (*rs2305848*); *EDN1* (*rs5370*); *P22Phox* (*rs4673*) в зависимости от подтипа *розацеа*. Выявлены шифры аллелей, свидетельствующие о склонности к тяжести процесса. Данные результаты заставляют задуматься о перспективах более углубленного изучения генетических предикторов с целью выявления предрасположенности к развитию более тяжелого течения болезни, своевременному назначению профилактических мер и разработки эффективных комбинированных схем лечения пациентов с *розацеа*.

GENETIC MARKERS OF ROSACEA

E.V. AGAFONOVA, L.S. KRUGLOVA, L.S. AVAGUMYN

Central Hospital with a Polyclinic Department of Presidential Affairs, Michurinskiy Ave., 6/1, Moscow, 119285, Russia
Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Marshal Timoshenko Str., 19/1A, Moscow, 121359, Russia

Abstract. Rosacea pathogenesis has not been fully studied up to this day. The question of elucidative analyses on the matter of severity and visual expressiveness of diverse clinical rosacea symptoms of a particular patient is of current issue. It is of doubt which features regulate the development of the process, provoking the combination of the subtypes and complications as a consequence for some patients, while others remain under influence of a single subtype and absence of worsening tendency. **The research purpose** is to analyze the genetic markers such as: vascular factors of angiogenesis *VEGFrs2010963* (vascular endothelial growth factor), *VEGFR2rs2305948*, *VEGFR2rs1870377* (vascular endothelial growth factor receptors); endothelium functions *EDN1rs5370* (endothelium 1); *p22phoxrs4673* (NADPH-oxidase); factors of neurogenic inflammation - serotonergic system *HTR2Ars7997012* (serotonin receptor 2A), *HTR2Ars6313* (serotonin receptor 2A) under erythematotelangiectatic (ETS), papulopustular (PPS) and combination of rosacea subtypes (ETS+PPS). **Subjects and Method.** In this study we included 45 patients with rosacea. All patients were divided in three groups according to clinical presentation (ETS, PPS, ETS+PPS). The control group included 20 healthy people. **Results.** Thus, in patients with ETS we received the higher level of the allele of *VEGF* gene, which might present as evidence for lack of endothelial function in patients with that rosacea type. Moreover, during the study of *HTR2A* (*rs6313*) gene, legitimate evidence for an increased level of that gene compared to the control group was gained. These indicators represent the degree of compensating reactions from the perspective of inflammatory process neuroregulation and vascular component under rosacea. Comparison gene levels in patients with PPS and combined subtype of rosacea showed analogous results. Nevertheless, we received the higher level of the allele *HTR2A* (*rs7997012*) gene in patients with combined subtypes, which, in this case, might be viewed as a process severity index.

Key words: rosacea, genetic markers, genetic analyses of subtypes, combination of the subtypes.

Литература

1. Терехов И.В., Зилов В.Г., Бондарь С.С., Хадар-

References

1. Terekhov IV, Zilov VG, Bondar' SS, Hadarcev AA.

цев А.А. Состояние рецепторных сигналов сигнального пути в агранулоцитах цельной крови реконвалесцентоv внебольничной пневмонии под влиянием микроволнового излучения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 93 (3). С. 23–28. DOI: 10.17116/kurort2016323-28.

2. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Бондарь С.С., Воеводин А.А. Экспрессия toll- и nod-подобных рецепторов, уровень в мононуклеарных клетках цельной крови регуляторных факторов противовирусной защиты и продукция интерферона под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №3. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf> (дата обращения 17.09.2016). DOI: 12737/21557.

3. Abram K., Silm H., Maaroos H-I. Risk factors associated with rosacea // J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2010. Vol. 24. P. 565–571.

4. Abrams K., Silm H., Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification // J. Acta Derm Venereol. 2010. Vol. 90. P. 269–273.

5. Al-Dabagh A., Davis S.A., McMichael A.J. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis // J. Dermatol Online. 2014.

6. Aldrich N., Gerstenblith M., Fu P., Tuttle M.S., Varma P., Gotow E., Cooper K.D., Mann M., Popkin D.L. Genetic vs. environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins // J. JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151. P. 1213–1219.

7. Aubdool A.A., Brain S.D. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation // J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011. Vol. 15. P. 33–39.

8. Bae Y.I., Yun S.J., Lee J.B. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype // J. Ann Dermatol. 2009. Vol. 21. P. 243–249.

9. Berg M., Liden S. An epidemiological study of rosacea // J Acta Derm Venereol. 1989. Vol. 69. P. 419–423.

10. Buhl T., Sulk M., Nowak P. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways // J. Invest Dermatol. 2015. Vol. 135. P. 2198–2208.

11. Chang A.L., Raber I., Xu J., Li R., Spitale R., Chen J., Kiefer A.K., Tian C., Eriksson N.K., Hinds D.A. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study // J. Invest. Dermatol. 2015. Vol. 135. P. 1548–1555.

Sostoyanie receptornyh signalov signal'nogo puti v agranulocitah cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nicnoj pnevmonii pod vliyaniem mikrovolnovogo izlucheniya [The state of signal pathway receptor signals in whole blood agranulocytes of convalescent community-acquired pneumonia under the influence of microwave radiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury. 2016;93(3):23-8. DOI: 10.17116/kurort2016323-28. Russian.

2. Terekhov IV, Khadartsev AA, Bondar' SS, Voevodin AA. Ekspressiya toll- i nod-podobnykh retsep-torov, uroven' v mononuklearnnykh kletkakh tsel'noy krovi regulatorynykh faktorov protivovirus-noy zashchity i produktsiya interferona pod vliyaniem nizkointensivnogo mikrovolnovogo izlu-cheniya chastotoy 1 GGts [Expression the toll- and nod-like receptors, the levels in mononuclear cells whole blood, regulatory factors of antiviral defense and interferon production product under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [internet]. 2016 [cited 2016 Sep 17];3 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-3/2-22.pdf>. DOI: 12737/21557.

3. Abram K, Silm H, Maaroos H-I. Risk factors associated with rosacea. J. Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:565-71.

4. Abrams K, Silm H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. J. Acta Derm Venereol. 2010;90:269-73.

5. Al-Dabagh A, Davis SA, McMichael AJ. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. J. Dermatol Online. 2014.

6. Aldrich N, Gerstenblith M, Fu P, Tuttle MS, Varma P, Gotow E, Cooper KD, Mann M, Popkin DL. Genetic vs. environmental factors that correlate with rosacea: A cohort-based survey of twins. J. JAMA Dermatol. 2015;151:1213-9.

7. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011;15:33-9.

8. Bae YI, Yun SJ, Lee JB. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. J. Ann Dermatol. 2009;21:243-9.

9. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. J Acta Derm Venereol. 1989;69:419-23.

10. Buhl T, Sulk M, Nowak P. Molecular and morphological characterization of inflammatory infiltrate in rosacea reveals activation of Th1/Th17 pathways. J. Invest Dermatol. 2015;135:2198-208.

11. Chang AL, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Kiefer AK, Tian C, Eriksson NK, Hinds DA. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J. Invest. Dermatol. 2015;135:1548-55.

12. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century // J. Am Acad Dermatol. 2013. Vol. 69. P. S2–13.

13. Del Rosso J.Q., Thiboutot D., Gallo R. Consensus recommendations from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care // J. Cutis. 2013. Vol. 92(5). P. 234–240.

14. Del Rosso J.Q., Gallo R.L., Tanghetti E. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea // J. Cutis. 2013. Vol. 91(suppl3). P. 1–8.

15. Dlova N., Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI // J. Clin Exp Dermatol. 2017. Vol. 42. P. 670–673.

16. Holmes A.D., Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics // J. Exp Dermatol. 2017. Vol. 26. P. 659–667.

17. Karpouzis A., Avgeridis P., Tripsianis G., Gatzidou E. Assessment of tachykinin receptor 3' gene polymorphism rs3733631 in rosacea // Int. Sch. Res. Not. 2015. Vol. 2015. P. 469402.

18. Khaled A., Hammami H., Zeglaoui F. Rosacea: 244 Tunisian cases // J. Tunis Med. 2010. Vol. 88. P. 597–601.

19. McAleer M.A., Fitzpatrick P., Powell F.C. The prevalence and pathogenesis of rosacea, 2008.

20. Muto Y., Wang Z., Vanderberghe M. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea // J. Invest Dermatol. 2014. Vol. 134. P. 2728–2736.

21. Palleschi G.M., Torchia D. Rosacea in a monozygotic twin. Australas // J. Dermatol. 2007. Vol. 48. P. 132–133.

22. Schaub J., Gallo R.L. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes // J. Invest Dermatol. 2007. Vol. 27. P. 510–512.

23. Schaub J., Gallo R.L. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response // J. Exp Dermatol. 2008. Vol. 17. P. 633–639.

24. Schwab V.D., Sulk M., Seeliger S. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea // J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011. Vol. 15. P. 53–62.

25. Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J., Sulk M., Novak P., Schwab V.D. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea // J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011. Vol. 15. P. 2–11.

26. Steinhoff M., Buddenkotte J., Shpacovitch V., Rat-

12. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. J. Am Acad Dermatol. 2013;69:S2-13.

13. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R. Consensus recommendations from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea, part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. J. Cutis. 2013;92(5):234-40.

14. Del Rosso JQ, Gallo RL, Tanghetti E. An evaluation of potential correlations between pathophysiologic mechanisms, clinical manifestations, and management of rosacea. J. Cutis. 2013;91(suppl3):1-8.

15. Dlova N, Mosam A. Rosacea in black South Africans with skin phototypes V and VI. J. Clin Exp Dermatol. 2017;42:670-3.

16. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. J. Exp Dermatol. 2017;26:659-67.

17. Karpouzis A, Avgeridis P, Tripsianis G, Gatzidou E. Assessment of tachykinin receptor 3' gene polymorphism rs3733631 in rosacea. Int. Sch. Res. Not. 2015;2015:469402.

18. Khaled A, Hammami H, Zeglaoui F. Rosacea: 244 Tunisian cases. J. Tunis Med. 2010;88:597-601.

19. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. The prevalence and pathogenesis of rosacea; 2008.

20. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. J. Invest Dermatol. 2014;134:2728-36.

21. Palleschi GM, Torchia D. Rosacea in a monozygotic twin. Australas. J. Dermatol. 2007;48:132-3.

22. Schaub J, Gallo RL. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes. J. Invest Dermatol. 2007;27:510-2.

23. Schaub J, Gallo RL. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response. J. Exp Dermatol. 2008;17:633-9.

24. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011;15:53-62.

25. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, Sulk M, Novak P, Schwab VD. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J. Invest Dermatol Symp Proc. 2011;15:2-11.

26. Steinhoff M, Buddenkotte J, Shpacovitch V, Rat-

tenholl A., Moormann C., Vergnolle N. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response // *Endocr Rev.* 2005. Vol. 26. P. 1–43.

27. Tan J., Almeida L., Bewley A. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel // *J Dermatol.* 2017. Vol. 176. P. 431–438.

28. Tan J., Blume-Peytavi U., Ortonne J.P. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 169. P. 555–562.

29. Tan J., Sch€ofer H., Araviiskaia E. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia the RISE study // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016. Vol. 30. P. 428–434.

30. Trivedi N.R., Gilliland K.L., Zhao W. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling // *J. Invest Dermatol.* 2006. Vol. 126. P. 1071–1079.

31. Weinstock L.B., Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin // *J. Am Acad Dermatol.* 2013. Vol. 68. P. 875–876.

32. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea // *J. Am Acad Dermatol.* 2002. Vol. 46. P. 584–587.

33. Wladis E.J., Iglesias B.V., Adam A.P. Molecular biologic assessment of cutaneous specimens of ocular rosacea // *J. Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012. Vol. 28. P. 246–250.

34. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea // *J. Nat Med.* 2007. Vol. 13. P. 975–980.

35. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes // *J. Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131. P. 688–697.

36. Yamasaki K., Kanada K., Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes // *J. Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131. P. 688–697.

37. Yazici A.C., Tamer L., Ikizoglu G., Kaya T.I., Api H., Yildirim H., Adiguzel A. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea // *J. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2006. Vol. 22. P. 208–210.

tenholl A., Moormann C., Vergnolle N. Proteinase-activated receptors: transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and immune response. *Endocr Rev.* 2005;26:1-43.

27. Tan J, Almeida L, Bewley A. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea Consensus (ROSCO) panel. *J Dermatol.* 2017;176:431-8.

28. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. *Br J Dermatol.* 2013;169:555-62.

29. Tan J, Sch€ofer H, Araviiskaia E. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia the RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:428-34.

30. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J. Invest Dermatol.* 2006;126:1071-9.

31. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J. Am Acad Dermatol.* 2013;68:875-6.

32. Wilkin J, Dahl M, Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J. Am Acad Dermatol.* 2002;46:584-7.

33. Wladis EJ, Iglesias BV, Adam AP. Molecular biologic assessment of cutaneous specimens of ocular rosacea. *J. Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28:246-50.

34. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *J. Nat Med.* 2007;13:975-80

35. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest Dermatol.* 2011;131:688-97.

36. Yamasaki K, Kanada K, Macleod D.T. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J. Invest Dermatol.* 2011. Vol. 131. P. 688–697.

37. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, Kaya TI, Api H, Yildirim H, Adiguzel A. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *J. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2006;22:208-10.

Библиографическая ссылка:

Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №4. С. 137–144. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16297