

ОЦІНКА ХАРАКТЕРУ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПОКАЗНИКАМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА РІВНЕМ ОКРЕМИХ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА РОЗАЦЕА**М.В. Сторожук, О.І. Денисенко**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:*розацеа, оксидативний стрес, прозапальні цитокіни.**Буковинський медичний вісник. 2020. Т.24, № 3 (95), С. 108-113.***DOI:***10.24061/2413-0737.XXIV.3.94.2020.80***E-mail:***denisenko.olga.md@gmail.com***Мета роботи** – оцінити характер взаємозв'язків між показниками оксидативного стресу та рівнем окремих прозапальних цитокінів у хворих на розацеа.**Матеріал і методи.** Обстежено 64 хворих на розацеа (49 жінок, 15 чоловіків) віком від 28 до 63 років, з них у 23 осіб діагностовано еритематозно-телеангіектатичну і в 41 – папуло-пустульозну форму розацеа. У хворих на розацеа визначали показники оксидативного стресу – вміст в еритроцитах і плазмі крові малонового альдегіду (МА) і в сироватці крові – фракції окисномодифікованих білків (ОМБ E₃₇₀, ОМБ E₄₃₀), а також досліджували сироватковий вміст окремих прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) методом імуноферментного аналізу. Для оцінки характеру взаємозв'язків між досліджуваними показниками застосовували методи кореляційного аналізу.**Результати.** У хворих на розацеа встановлено істотне, порівняно з показниками контрольної групи, збільшення вмісту МА у плазмі та еритроцитах (відповідно: на 51,4% та 17,3%, $p < 0,001$), у сироватці крові – фракцій ОМБ E₄₃₀ та ОМБ E₃₇₀ (у 2,2 та 1,8 раза, $p < 0,001$), а також ІЛ-8 (у 2,1 раза, $p = 0,012$) та ІЛ-18 (в 1,6 раза, $p = 0,002$). Аналіз взаємозв'язків між показниками оксидативного стресу та досліджуваними цитокінами у хворих на розацеа виявив пряму кореляційну залежність між вмістом МА у плазмі та вмістом у сироватці крові ІЛ-18 ($r = +0,51$, $p < 0,05$) та ІЛ-8 ($r = +0,42$, $p < 0,05$), між вмістом МА в еритроцитах і сироватковим вмістом ІЛ-18 ($r = +0,45$, $p < 0,05$) та ІЛ-8 ($r = +0,44$, $p < 0,05$), а також між сироватковим вмістом ОМБ E₃₇₀ та ОМБ E₄₃₀ і рівнем ІЛ-18 (відповідно: $r = +0,53$ та $r = +0,32$, $p < 0,05$). Таким чином, зростання у хворих на розацеа рівня показників оксидативного стресу (МА, ОМБ) прямо корелює зі зростанням рівня досліджуваних прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-18).**Висновки.** У хворих на розацеа встановлено прямі кореляційні зв'язки між показниками оксидативного стресу та рівнем досліджуваних прозапальних цитокінів, що доводить активуючий вплив продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на продукування медіаторів запалення у таких пацієнтів та обґрунтовує доцільність поєднаного призначення в комплексній терапії розацеа препаратів протизапальної та антиоксидантної дії.**Ключевые слова:***розацеа, оксидативний стресс, провоспалительные цитокины.***ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И УРОВНЕМ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РОЗАЦЕА****М.В. Сторожук, О.И. Денисенко**

Оригінальні дослідження

Буковинский медицинский вестник. 2020. Т.24, № 3 (95), С. 108-113.

Цель работы – оценить характер взаимосвязей между показателями оксидативного стресса и уровнем отдельных провоспалительных цитокинов у больных розацеа.

Материал и методы. Обследовано 64 больных розацеа (49 женщин, 15 мужчин) в возрасте от 28 до 63 лет, из них у 23 лиц диагностировано эритематозно-телеангиэктатическую и в 41 – папуло-пустулёзную форму розацеа. У больных розацеа определяли показатели оксидативного стресса – содержание в эритроцитах и плазме крови малонового альдегида (МА), а в сыворотке крови – фракций окислительно-модифицированных белков (ОМБ E₃₇₀, ОМБ E₄₃₀), а также определяли сывороточное содержание отдельных провоспалительных цитокинов – интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) методом иммуноферментного анализа. Для оценки характера взаимосвязей между исследуемыми показателями использовали методы корреляционного анализа.

Результаты. У больных розацеа установлено существенное по сравнению с показателями контрольной группы увеличение содержания МА в плазме и эритроцитах (соответственно: на 51,4% и 17,3%, $p < 0,001$), в сыворотке крови – фракций ОМБ E₄₃₀ и ОМБ E₃₇₀ (в 2,2 и 1,8 раза, $p < 0,001$), а также ИЛ-8 (в 2,1 раза, $p = 0,012$) и ИЛ-18 (в 1,6 раза, $p = 0,002$). Анализ взаимосвязи между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков и исследуемыми цитокинами у больных розацеа выявил прямую корреляционную связь между содержанием МА в плазме и уровнем в сыворотке крови ИЛ-18 ($r = +0,51$, $p < 0,05$) и ИЛ-8 ($r = +0,42$, $p < 0,05$), между содержанием МА в эритроцитах и уровнем в сыворотке крови ИЛ-18 ($r = +0,45$, $p < 0,05$) и ИЛ-8 ($r = +0,44$, $p < 0,05$), а также между содержанием в сыворотке крови ОМБ E₃₇₀ и ОМБ E₄₃₀ и уровнем ИЛ-18 (соответственно: $r = +0,53$ и $r = +0,32$, $p < 0,05$). Таким образом, увеличение у больных розацеа показателей оксидативного стресса (МА, ОМБ) прямо коррелирует с увеличением уровня исследуемых провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-18).

Выводы. У больных розацеа установлены прямые корреляционные связи между показателями оксидативного стресса и уровнем исследуемых провоспалительных цитокинов, что доказывает активирующее влияние продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков на продуцирование медиаторов воспаления у таких пациентов и обосновывает целесообразность сочетанного назначения в комплексной терапии розацеа препаратов противовоспалительного и антиоксидантного действия.

Key words: rosacea, oxidative stress, proinflammatory cytokines.

Bukovinian Medical Herald. 2020. V.24, № 3 (95). P. 108-113.

ASSESSMENT OF THE CHARACTER OF RELATIONSHIP BETWEEN OXIDATIVE STRESS INDICATORS AND THE LEVEL OF INDIVIDUAL PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ROSACEA

M.V. Storozhuk, O.I. Denysenko

Objective – to evaluate the relationship between oxidative stress indicators and individual proinflammatory cytokine levels in patients with rosacea.

Material and methods. We examined 64 patients with rosacea (49 women, 15 men) aged from 28 to 63 years, of whom 23 were diagnosed with erythematous-telangiectatic and 41 persons with papulopustular rosacea. In patients with rosacea, indicators of oxidative stress were determined -

the content of malonic aldehyde in erythrocytes and blood plasma, and fractions of oxidatively modified proteins (OMP E₃₇₀, OMP E₄₃₀) in blood serum, and the serum content of individual pro-inflammatory cytokines - interleukin-8 (IL-8) and interleukin-18 (IL-18) by enzyme immunoassay. To assess the nature of the relationship between the studied indicators, the methods of correlation analysis were used.

Results. *In patients with rosacea, there was a significant increase in the content of MA in plasma and erythrocytes compared to the control group (respectively: by 51.4% and 17.3%, $p < 0.001$), in the serum - fractions of OMP E₄₃₀ and OMP E₃₇₀ (2.2 and 1.8 times, $p < 0.001$), as well as IL-8 (2.1 times, $p = 0.012$) and IL-18 (1.6 times, $p = 0.002$). Analysis of the relationship between oxidative stress and the studied cytokines in patients with rosacea revealed a direct correlation between the content of MA in plasma and serum IL-18 ($r = +0.51$, $p < 0.05$) and IL-8 ($r = +0.42$, $p < 0.05$), between the content of MA in erythrocytes and serum content of IL-18 ($r = +0.45$, $p < 0.05$) and IL-8 ($r = +0.44$, $p < 0.05$), as well as between the serum content of OMP E₃₇₀ and OMP E₄₃₀ and the level of IL-18 (respectively: $r = +0.53$ and $r = +0.32$, $p < 0.05$). Thus, the increase in patients with rosacea levels of oxidative stress indicators (MA, OMP) directly correlates with an increase in the level of proinflammatory cytokines (IL-8, IL-18).*

Conclusions. *In patients with rosacea, direct correlations were established between the indicators of oxidative stress and the level of the studied pro-inflammatory cytokines, which proves the activating effect of the products of free radical oxidation of lipids and proteins on the production of inflammatory mediators in such patients and substantiates the advisability of combined prescription of anti-inflammatory and antioxidant drugs in the complex therapy of rosacea.*

Вступ. Розацеа (рожеві вугри) – поширене хронічне захворювання шкіри, яке серед населення України трапляється в 3% осіб, а у структурі дерматозів у різних регіонах країни становить від 5% до 8% [1, 2].

Дерматоз здебільшого виникає у жінок активного працездатного віку і локалізується на відкритих ділянках шкіри – центральних відділах обличчя з утворенням стійкого почервоніння, вузликкових і гнійничкових елементів висипки, що спричиняє негативний вплив на психоемоційний стан пацієнтів, знижує якість їх життя [2, 3].

Згідно з клінічними спостереженнями, останніми роками збільшується частка пацієнтів з обтяженим клінічним перебігом розацеа, розвитком резистентності до засобів стандартизованого лікування, що стає причиною порушення працездатності та соціальної активності пацієнтів на тривалий час. Все це визначає медико-соціальне значення розацеа та обґрунтовує актуальність наукових досліджень, спрямованих на вивчення патогенетичних чинників дерматозу з метою удосконалення його лікування [2, 4].

Незважаючи на чисельні дослідження, механізми розвитку й перебігу розацеа залишаються остаточно нез'ясованими. Нині відомо, що розацеа – це

мультифакторне захворювання шкіри, яке виникає внаслідок дії низки екзогенних чинників (вплив високої температури, інсоляції, гострої і гарячої їжі, застосування косметичних засобів тощо), надмірного розмноження у шкірі кліщів роду *Demodex*, а також ендогенних механізмів, серед яких вагоме значення мають конституційні ангіопатії, зміни нейроендокринної регуляції, захворювання органів системи травлення, обмінні порушення тощо [1, 4-6].

Згідно із сучасними дослідженнями, розвиток запальних процесів у шкірі хворих на розацеа відбувається за участю імунних механізмів, зокрема прозапальних цитокінів (інтерлейкінів – 1, 8, 17A, 18 та ін.), які стимулюють хемотаксис і дегрануляцію поліморфноядерних нейтрофілів, підсилюють дію інших прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α та інтерферон- γ , активують проліферацію кератиноцитів, а також стимулюють ангіогенез через VEGF (фактор росту судин), внаслідок чого виникають характерні для розацеа елементи висипки у вигляді стійкого почервоніння (еритеми) та запальних вузликів (папул) і гнійничків (пустул) [4, 7].

Водночас встановлено вагому роль у розвитку й перебігу хронічних дерматозів, у тому числі й розацеа, змін прооксидантно-антиоксидантного

Оригінальні дослідження

гомеостазу, що проявляється активацією процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) ліпідних і білкових молекул із порушенням їх функціональної здатності та формуванням оксидативного стресу й ендогенної інтоксикації, що обґрунтовує призначення таким пацієнтам антиоксидантних засобів [8, 9].

Разом з тим, є окремі повідомлення про встановлений активуючий вплив продуктів оксидативного стресу на імунні механізми розвитку запальних процесів, зокрема рівень прозапальних цитокінів, що призводить до підсилення запальних процесів в організмі людини [10, 11] та потребує відповідної комплексної медикаментозної корекції.

Мета роботи – оцінити характер взаємозв'язків між показниками оксидативного стресу та рівнем окремих прозапальних цитокінів у хворих на розацеа.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 64 хворих на розацеа, з них 49 (76,6%) жінок та 15 (23,4%) чоловіків віком від 28 до 63 років. У 23 (35,9%) пацієнтів діагностовано еритематозно-телеангіектатичну форму розацеа, а в 41 (64,1%) хворого – папуло-пустульозну форму дерматозу. У 21 (32,8%) пацієнта тривалість дерматозу була до 6 місяців, у 22 (34,4%) – від 6 до 12 місяців, у решти 21 (32,8%) – більше року.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність клінічних проявів розацеа; відсутність шкідливих звичок; наявність згоди пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями не включення були: наявність демодекозу, інших захворювань шкіри, інфекційних та/чи супутніх соматичних захворювань чи їх загострень на момент обстеження хворого; наявність шкідливих звичок; відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні.

У хворих на розацеа визначали показники оксидативного стресу: вміст в еритроцитах і плазмі крові малонового альдегіду (МА) – одного з кінцевих продуктів ВРО ліпідів, а також вміст у сироватці крові фракцій продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) за рівнем альдегідо- й кетонпохідних нейтрального (ОМБ E₃₇₀) та основного (ОМБ E₄₃₀) характеру згідно із відомими методиками [8, 9]. У хворих на розацеа також визначали сироватковий вміст окремих прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) методом імуноферментного аналізу згідно з інструкціями до наборів реагентів діагностичних тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» та «Цитокин». Групу контролю склали 27 практично здорових осіб подібного віку й статі.

Статистичну обробку результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері із застосуванням пакетів ліцензованих програм «Microsoft Excel» та «STATISTICA 6.0» StatSoft Inc, для оцінки достовірності різниці показників використовували t-критерій Стьюдента, різницю показників вважали достовірною за $p < 0,05$. Для оцінки характеру взаємозв'язків між досліджуваними показниками застосовували методи кореляційного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на розацеа встановлено достовірне ($p < 0,05$) порівняно з показниками осіб контрольної групи підвищення вмісту МА в плазмі на 51,4% і в еритроцитах – на 17,3% (середні їх значення відповідно: $4,45 \pm 0,11$ та $9,56 \pm 0,22$ мкмоль/л; в осіб контрольної групи відповідно: $2,94 \pm 0,09$ та $8,15 \pm 0,27$ мкмоль/л), а також вмісту у сироватці крові фракцій ОМБ E₄₃₀ і ОМБ E₃₇₀ – у 2,2 та 1,8 раза (відповідно: $33,56 \pm 1,17$ о.о.г./г білка та $3,65 \pm 0,09$ ммоль/г білка; у контрольній групі відповідно: $15,07 \pm 0,86$ о.о.г./г білка та $2,08 \pm 0,08$ ммоль/г білка) [12], що свідчить про активацію у хворих на розацеа процесів ВРО ліпідних і білкових структур із формуванням стану оксидативного стресу.

Водночас у хворих на розацеа встановлено достовірне, порівняно з показниками контрольної групи, зростання в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів – ІЛ-8 (у 2,1 раза, $p = 0,012$) та ІЛ-18 (в 1,6 раза, $p = 0,002$) (середні їх значення відповідно: $15,00 \pm 2,07$ пг/мл та $166,94 \pm 13,91$ пг/мл; в осіб контрольної групи відповідно: $7,01 \pm 1,29$ пг/мл та $102,25 \pm 5,74$ пг/мл) [13, 14].

Більш істотні зміни досліджуваних показників встановлено у хворих на папуло-пустульозну форму розацеа порівняно з пацієнтами із еритематозно-телеангіектатичною формою та за тривалості дерматозу більше року [12-14], що свідчить про значення оксидативного стресу і прозапальних цитокінів у розвитку й клінічному перебігу розацеа.

Зважаючи на дані сучасних досліджень про активуючий вплив оксидативного стресу на імунні механізми розвитку запальних процесів, що потребує відповідної медикаментозної корекції [10, 11], метою роботи було дослідити у хворих на розацеа характер взаємозв'язків між показниками оксидативного стресу та рівнем прозапальних цитокінів. Внаслідок проведених досліджень встановлено пряму кореляційну залежність між вмістом МА у плазмі та вмістом у сироватці крові прозапального цитокіну ІЛ-8 ($r = +0,42$, $p < 0,05$), а також рівнем ІЛ-18 ($r = +0,51$, $p < 0,05$), що представлено на рисунку 1.

Водночас у хворих на розацеа визначено пряму кореляційну залежність і між вмістом МА в еритроцитах та вмістом у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-18 ($r = +0,45$, $p < 0,05$) та ІЛ-8 ($r = +0,44$, $p < 0,05$).

Також у хворих на розацеа виявлено прямі кореляційні зв'язки між вмістом у сироватці крові фракцій продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ E₃₇₀, ОМБ E₄₃₀) та рівнем одного з прозапальних цитокінів, а саме – між сироватковим вмістом фракції ОМБ E₄₃₀ та сироватковим рівнем ІЛ-18 ($r = +0,32$, $p < 0,05$) та між сироватковим вмістом фракції ОМБ E₃₇₀ та сироватковим рівнем ІЛ-18 ($r = +0,53$, $p < 0,05$), що представлено на рисунку 2.

Отже, визначено у хворих на розацеа зростання у плазмі і в еритроцитах рівня МА – одного з кінцевих продуктів ВРО ліпідів та фракцій продуктів

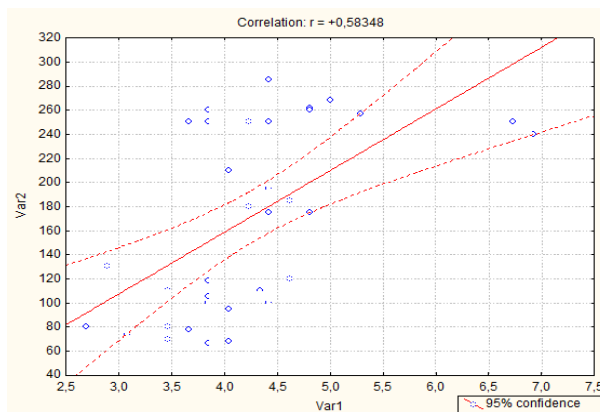


Рис. 1. Кореляційні зв'язки ($r = +0,51$, $p < 0,05$) між вмістом у плазмі малонового альдегіду (Var1, у мкмоль/л) та сироватковим вмістом інтерлейкіну - 18 (Var2, у пг/мл) у хворих на розацеа

Примітки: 1. Суцільна лінія – рівняння лінійної регресії. 2. Штрихова лінія – 95% довірчий інтервал.

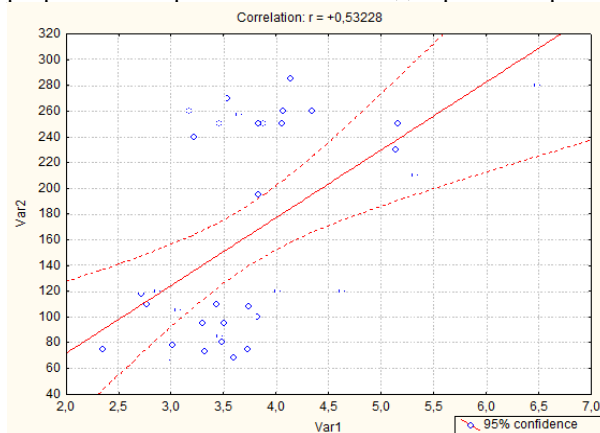


Рис. 2. Кореляційні зв'язки ($r = +0,53$, $p < 0,05$) між вмістом у сироватці крові окиснювальної модифікації білків (ОМБ E₃₇₀) (Var1, у ммоль/г білка) та інтерлейкіну - 18 (Var2, у пг/мл) у хворих на розацеа

Примітки: 1. Суцільна лінія – рівняння лінійної регресії. 2. Штрихова лінія – 95% довірчий інтервал.

окиснювальної модифікації білків (ОМБ E₃₇₀, ОМБ E₄₃₀) супроводжується зростанням у сироватці крові рівня прозапальних цитокінів – ІЛ-8 та ІЛ-18, що підтверджує дані літератури про активуючий вплив оксидативного стресу на імунні механізми розвитку запальних процесів в організмі людини [10, 11] та свідчить про необхідність проведення таким пацієнтам відповідної медикаментозної корекції.

Висновки. У хворих на розацеа встановлено прямі кореляційні зв'язки між показниками оксидативного стресу та рівнем досліджуваних прозапальних цитокінів, що доводить активуючий вплив продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків на продукування медіаторів запалення у таких пацієнтів та обґрунтовує доцільність поєднаного призначення в комплексній терапії розацеа засобів протизапальної та антиоксидантної дії.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці удосконалених способів лікування хворих на розацеа з поєднаним застосуванням в їх комплексній терапії засобів протизапальної та антиоксидантної дії та вивченні їх клініко-лабораторної ефективності.

Список літератури

1. Болотная ЛА. Топический метронидазол в комплексном лечении розацеа. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017;4:34-41.
2. Королева ЖВ, Боровиков ВМ. Опыт применения препарата «Акнетин» у больных с розацеа. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2016;1:36-9.
3. Hung CT, Chiang CP, Chung CH, Tsao CH, Chien WC, Wang WM. Risk of psychiatric disorders in rosacea: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. J Dermatol. 2019;46(2):110-16. DOI: 10.1111/1346-8138.14705.
4. Diehl C. New insights into rosacea. Part I. Pathogenesis. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2015;4:104-16.
5. Holmes AD, Spoenlin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. J Am Acad Dermatol. 2018;78(1):156-66. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.055.
6. Forton FMN, Maertelaer V. Rosacea and demodicosis: little-known diagnostic signs and symptoms. Acta Derm Venereol. 2019;99(1):47-52. DOI: 10.2340/00015555-3041.
7. Gerber PA, Bühren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. J Invest Dermatol Symp Proc. 2011;15(1):40-7.
8. Денисенко ОІ. Особливості циркадіанних ритмів функціональної активності гіпофізарно-тиреоїдної системи та окисного стресу у хворих на алергічні дерматози. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва. 2016;1-2:5-12.
9. Полях ЯА. Дезинтоксикационные средства в комплексной терапии розацеа. Журнал дерматовенерології та косметології ім. М.О.Торсуєва. 2012;1-2:126-31.
10. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. Cardiovasc Ther. 2012;30(1):49-59. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00218.x.
11. Harbort CJ, Soeiro-Pereira PV, Von Bernuth H, Kaindl AM, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, et al. Neutrophil oxidative burst activates ATM to regulate cytokine production and apoptosis. Blood. 2015;126(26):2842-51.
12. Сторожук МВ. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків та ендогенної інтоксикації у хворих на розацеа. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(4):82-7.
13. Сторожук МВ, Денисенко ОІ. Рівень окремих цитокінів периферичної крові у пацієнтів з різним клінічним перебігом розацеа. Дерматовенерология, косметология, сексопатология. 2017;1-4:74-8.
14. Storozhuk MV, Denysenko OI. Interleukin-17A and Interleukin-18 level in the blood serum of patients with different clinical course of rosacea. Archives of the Balkan Medical Union. 2018;53(3):343-48.

References

1. Bolotnaya LA. Topicheskiy metronidazol v

Оригінальні дослідження

kompleksnom lechenii rozatsea [Topical metronidazole in the complex treatment of rosacea]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2017;4:34-41. (in Russian).

2. Koroleva ZhV, Borovikov VM. Opyt primeneniya preparata «Aknetin» u bol'nykh s rozatsea [Experience of using the drug "Aknetin" in patients with rosacea]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2016;1:36-9. (in Russian).

3. Hung CT, Chiang CP, Chung CH, Tsao CH, Chien WC, Wang WM. Risk of psychiatric disorders in rosacea: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol*. 2019;46(2):110-16. DOI: 10.1111/1346-8138.14705.

4. Diehl C. New insights into rosacea. Part I. Pathogenesis. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2015;4:104-16.

5. Holmes AD, Spoenlin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):156-66. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.055.

6. Forton FMN, Maertelaer V. Rosacea and demodicosis: little-known diagnostic signs and symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(1):47-52. DOI: 10.2340/00015555-3041.

7. Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, Homey B. Rosacea: the cytokine and chemokine network. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2011;15(1):40-7.

8. Denysenko OI. Osoblyvosti tsyrkadiannykh rytmiv funktsional'noi aktyvnosti hipofizarno-tyreoidnoi systemy ta oksynoho stresu u khvorykh na alerhichni dermatozy [Features of circadian rhythms of functional activity of the pituitary-thyroid system and oxidative stress in patients with allergic

dermatoses]. *Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii im. M.O. Torsuieva*. 2016;1-2:5-12. (in Ukrainian).

9. Polyakh YaA. Dezintoksikatsionnye sredstva v kompleksnoy terapii rozatsea [Detoxification agents in the complex therapy of rosacea]. *Zhurnal dermatovenerologii ta kosmetologii im. M.O. Torsuieva*. 2012;1-2:126-31. (in Russian).

10. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(1):49-59. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00218.x.

11. Harbort CJ, Soeiro-Pereira PV, Von Bernuth H, Kaindl AM, Costa-Carvalho BT, Condino-Neto A, et al. Neutrophil oxidative burst activates ATM to regulate cytokine production and apoptosis. *Blood*. 2015;126(26):2842-51.

12. Storozhuk MV. Stan vil'noradykal'noho oksynennia lipidiv i bilkiv ta endohennoi intoksykatsii u khvorykh na rozatsea [The state of free radical oxidation of lipids and proteins and endogenous intoxication in patients with rosacea]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia*. 2017;16(4):82-7. (in Ukrainian).

13. Storozhuk MV, Denysenko OI. Riven' okremykh tsytokiniv peryferychnoi krovi u patsientiv z riznym klinichnym perebihom rozatsea [The level of individual peripheral blood cytokines in patients with different clinical course of rosacea]. *Dermatovenerologiya, kosmetologiya, seksopatologiya*. 2017;1-4:74-8. (in Ukrainian).

14. Storozhuk MV, Denysenko OI. Interleukin-17A and Interleukin-18 level in the blood serum of patients with different clinical course of rosacea. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2018;53(3):343-48.

Відомості про авторів

Сторожук Марина Вікторівна – канд. мед. наук, асистент кафедри дерматовенерології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Денисенко Ольга Іванівна – д-р. мед. наук, професор, завідувач кафедри дерматовенерології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Сторожук Марина Викторовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Денисенко Ольга Ивановна – д-р. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Storozhuk Maryna Viktorivna – Ph.D., Assistant Professor of the Department of Dermatovenerology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Denysenko Olha Ivanivna – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.07.20

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© М.В. Сторожук, О.І. Денисенко, 2020