

Отрывок из книги:

Разнатовский К.И., Барина А.Н. Себорея и вульгарные угри. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. Санкт-Петербург, 2010

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD - Кластер дифференциации

Con - Конканавалин А

DHT - 5- $\alpha$  дигидротестостерон

HLA - человеческие лейкоцитарные антигены

IL - интерлейкин

ICAM - молекулы межклеточной адгезии

MHC - главный комплекс гистосовместимости

NK - естественные киллеры

TNF - фактор некроза опухолей

VAM - молекулы адгезии к стенкам сосудов

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АНС - антиноцицептивная система

ВОД - вегетативное обеспечение деятельности

ВР - вегетативная реактивность

ВТ - вегетативный тонус

ГГН - гипоталамо-гипофизарно-гонадальная ось

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛКТ - лизосомально-катионный тест

ПХЧ - порог холодовой чувствительности

РТМЛ - реакция торможения миграции лейкоцитов

СЦК - средний цитохимический коэффициент

ТЭС - транскраниальная электростимуляция

ПФС - психофизиологическое состояние человека

ФГА - фитогемагглютинин

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦНС - центральная нервная система

## ***Введение***

Вульгарные угри являются чрезвычайно широко распространенным заболеванием. Мало кто из врачей не сталкивался с пациентами, имеющими их. Согласно некоторым данным, до 80–85% подростков и молодых взрослых страдают от угрей [214]. В старших возрастных группах процент снижается, но все равно почти каждый десятый взрослый после 25 лет страдает от вульгарных угрей [1]. Хотя само по себе заболевание и не дает жизнеугрожающих осложнений, психологический эффект существующего косметического дефекта и возможность сохранения дефектов на всю жизнь в виде рубцов, сильно снижают качество жизни этих больных. Для лечения вульгарных угрей было предложено использовать впечатляющий список средств — от акупунктуры и гомеопатических средств до антибиотиков и системных ретиноидов [4, 228]. В последнее время стало накапливаться все больше данных о том, что в патогенезе вульгарных угрей играют важную роль расстройства иммунной системы, особое внимание уделяют роли врожденного иммунитета, измененное взаимодействие между центральной нервной системой и эндокринной системой, изменение концентрации гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадально-надпочечниковой оси, наряду с местными изменениями в сальной железе [202, 221, 367]. Эти данные заставляют предположить, что действительно патогенез вульгарных угрей включает тесное взаимодействие как местных, так и системных факторов и, соответственно, лечение этого заболевания должно включать методы воздействия на все важнейшие звенья патогенеза.

## **Определения**

Себорея (seborrhoea; лат. sebum жир + греч. rhoia истечение) — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся повышенным выделением сальными железами кожного сала измененного химического состава и возникновением угрей (acne) на участках кожного покрова, наиболее богатых сальными железами [88]. Первым в литературе термин acne для папулопустулезных высыпаний на лице применил Этиус (542 г. до н.э.) — личный врач императора Юстиниана. Bateman (1817) впервые отметил повышенную сальность кожи при юношеских угрях; термин «seborrhoea» ввел в 1840 г. Fuchs.

Акне — хроническое заболевание пилосебацейных фолликулов, находящихся под влиянием гормонов, развивающееся в три этапа: стимуляция продукции себума, формирование микрокомедонов, в результате нарушения процессов пролиферации, адгезии и дифференцировки кератиноцитов в инфраинфундибулуме, и в завершении — формирование воспалительных элементов при участии анаэробных бактерий.

### ***Эпидемиология, этиология и патогенез вульгарных угрей***

Вульгарные угри поражают до 80% молодых людей [26, 214]. По данным В.П. Адаскевича [1] до 85 % лиц в возрасте от 12 до 25 лет и 11% лиц в возрасте старше 25 лет имеют себорею и угри. По данным W.J. Cunliffe и Н.Р.М.Gollnick акне у женщин начинают появляться в возрасте 12-13 лет, у мужчин, из-за более позднего начала полового созревания, в возрасте 14-15 лет. Поэтому наиболее яркая клиническая картина акне у женщин наблюдается в возрасте 17-18 лет, а у мужчин — в 19-21 год. По мнению W.J. Cunliffe и Н.Р.М.Gollnick для полного разрешения акне легкой и средней степени тяжести необходимо 3-4 года лечения, в случае тяжелой степени акне может потребоваться 8-12 лет.

По наблюдениям W.J. Cunliffe у 7% пациентов проявления болезни могут продолжаться до 45-50 лет.

Т. Фицпатрик и соавт. [93] отмечают, что обострения вульгарных угрей отмечаются осенью и зимой. Р. McKee и соавт. также указывают на сезонность заболевания: ухудшение зимой и улучшение летом [265].

## **Местные факторы**

### **Сальные железы и сало**

Сальные железы кожи человека впервые были описаны анатомом Malpighi в 1689 г. Это альвеолярные железы с голокриновым типом секреции, они расположены на всех участках тела, за исключением ладоней, подошв и тыла стоп, могут быть связаны со структурами волоса (проток сальной железы открывается в устье волосяного фолликула), но могут быть и не связаны с ними (свободные сальные железы). Сало, произведенное железами, прорывается через короткий сальный проток в фолликулярный канал, затем выходит на поверхность кожи. На слизистых оболочках проток сальной железы открывается напрямую на поверхность эпителия. Мейбомиевы железы, открывающиеся по краю века, секретируют смесь липидов подобных кожному салу.

У большинства видов животных сальные железы однодольчатые или двудольчатые и относительно одинаковые в размерах. У человека отмечается значительная вариабельность количества и размеров сальных желез, присоединенных к одной сально-волосяной единице. Наиболее насыщена сальными железами кожа волосистой части головы, лица, в области лба, надбровий, носогубного треугольника, подбородка, ушных раковин, средней линии груди и межлопаточной области спины. Здесь число сальных желез

достигает 400–800 на 1 см<sup>2</sup>. Именно эти места наиболее часто поражаются при себорее, поэтому их принято называть себорейными.

Железы хорошо развиваются еще в эмбриональной жизни и, продуцируемое ими, сало является важным компонентом родовой смазки. Сальные железы у человека начинают функционировать сразу после закладки, которая происходит на 3–6 месяцах эмбрионального развития. Их строение, размер и расположение в коже зависят от сроков закладки волоса. Наиболее мелкие железы связаны с фолликулами длинных волос, а крупные и многодольчатые — с фолликулами пушковых волос. Большинство сальных желез располагается на границе сетчатого и сосочкового слоев дермы, залегая в несколько косом направлении между фолликулом волоса и мышцей-поднимателем волоса. При ее сокращении волос выпрямляется и, оказывая давление на сальную железу, способствует выделению секрета. Сальные железы кожи — единственный пример голокринной секреции у человека и млекопитающих [1].

Сальные железы обильно снабжаются кровью от поверхностного и глубокого дермальных сплетений. Они участвуют в экскреции различных продуктов обмена, а также токсических и лекарственных веществ. Иннервация представлена нервным сплетением, окружающим сальные железы, волосяные фолликулы и потовые железы. В состав этих сплетений входят волокна вегетативной нервной системы [46].

В процессе жизни сальные железы претерпевают изменения. Непосредственно после рождения и в первые месяцы жизни ребенка они имеют сравнительно большую величину, а затем уменьшаются и остаются небольшими на протяжении всего препубертатного периода. Одним из ранних изменений при наступлении полового созревания является увеличение размеров сальных желез. Все эти изменения находятся под контролем гормонов. Размеры сальных желез резко увеличиваются с началом периода полового созревания. Наибольшую величину они имеют в период от 18 до 35 лет [76, 84]. В старости

сальные железы подвергаются частичной или полной атрофии, поэтому одним из признаков старения кожи является ее нарастающая сухость.

Практически у всех пациентов с вульгарными угрями увеличено образование кожного сала. Евнухи, у которых отсутствуют мужские половые гормоны, имеют очень сухую кожу и у них не встречаются вульгарные угри. У пациентов с себореей сальные железы увеличены в размере и производят значительно больше сала, чем у здоровых лиц. Однако увеличенная продукция кожного сала не является необходимым и достаточным условием для развития вульгарных угрей. У пациентов с болезнью Паркинсона выработка кожного сала крайне высока, однако, они не имеют угрей. Лекарственные средства, блокирующие производство сала, приводят к клиническому улучшению у пациентов с себореей, осложненной вульгарными угрями.

#### *Механизмы секреции сальных желез*

Сальные железы являются простыми альвеолярными с разветвленными концевыми отделами железами, секретирующими по голокриновому типу. Клетки самого удаленного слоя дольки, располагающиеся на периферической базальной мембране, являются репродуктивными клетками. Они имеют плоскую или кубовидную форму и у них еще не наблюдается выраженной дифференцировки и синтеза липидов, но по мере продвижения клетки к центру дольки, внутри клетки ускоряется синтез липидов. В процессе завершения дифференцировки клеток сальной железы, ядро их становится пикнотическим и исчезает, остающиеся клеточные структуры, по всей вероятности, также разрушаются, поскольку на поверхность кожи выбрасывается чистое обезвоженное масло.

Время существования клетки в средней сальной железе превышает 14 дней, составляя по всей вероятности около 21-25 дней по данным Plewig и Christophers. Downing считает, что период наиболее интенсивного синтеза



липидов начинается примерно за 8 дней до выброса сала. Скорость выброса сала, похоже, не зависит от неврогенного, адренергического или других краткосрочных эффектов. И для того, чтобы изменить скорость секреции кожного сала физиологическим и фармакологическим агентам, воздействующим на сальную железу, требуется несколько дней или недель. Kligman и Shellry считают, что достаточно распространенная точка зрения о том, что сальные железы секретируют только то количество сала, которое необходимо для поддержания липидной пленки на поверхности кожи, является ошибочным. Также отсутствуют данные о сезонных изменениях активности сальных желез, хотя кожа может казаться более масляной в жаркую погоду, из-за того, что липиды распространяются на поверхности кожи поверх пленки пота.

#### ***Измерение активности сальных желез у животных.***

Поскольку секреция сала является голокринной, функциональная активность сальных желез грубо коррелирует с их размерами. Размеры желез были оценены Quay и Ebling в 1963 году на образцах кожи при помощи окраски суданом-4 или масляным голубым-N, а также Haskin и Ebling в 1957 году определяли размеры сальных желез при помощи планиметрии гистологических образцов. Sauter и Loud в 1975 предложили морфометрический метод, в котором на гистологический препарат накладывается сетка. Митотическая активность оценивалась у крыс, которым вводили интраперитонеально 0,1 мг колхицина на 100 г массы тела, а затем их забивали через 5 часов.

Производство сала у крыс измерялось следующими методами: погружением животных в растворители липидов и изменением уровня жира в волосах. В 1981 году Ebling и соавторы разработали метод с использованием абсорбирующей бумаги, подходящий для оценки эффектов местных воздействий.

У отдельных видов животных имеются большие специализированные железы – аналоги сальных желез, например препуциальные железы кролика или костовертебральные железы хомяка. Детальный анализ этих желез был сделан Ebling и Strauss в 1970 году. Эти структуры настолько велики, что можно невооруженным глазом заметить изменение их размеров, поэтому они используются для оценки эффектов гормональных веществ и ретиноидов, однако как сальные железы животных, так и большие специализированные железы животных не всегда являются адекватной моделью для оценки фармакологического действия различных веществ на сальные железы человека. Например, эффект 13-цис-ретиноевой кислоты, проявляющийся в подавлении секреции кожного сала у человека, не может быть получен у кролика или у хомяка, если препарат применяется в нетоксичных дозировках. С другой стороны, по данным Vane и Strauss 1988 года, неполярное полициклическое средство – RO 15-0778, которое уменьшает секрецию сала у крыс, вообще не действует на сальные железы человека.

#### *Измерение активности сальных желез у человека.*

Функция сальных желез у человека измеряется сбором липидов с поверхности кожи, но при этом возникают, по крайней мере, четыре проблемы: 1-наличие неполярных эпидермальных липидов на поверхности кожи, источником которых является эпидермис; 2- жидкостная природа сала, и соответственно, его способность растекаться по поверхности кожи; 3- наличие резервуара сала в фолликулярных каналах; 4- различная плотность и размеры долек сальной железы. В настоящее время не существует метода, принимающего во внимание все выше перечисленные моменты.

Одним из простых методов является экстракция липидов растворителем на стандартном участке кожи с последующим испарением растворителя и взвешиванием липидных остатков. Другой метод заключается в использовании инструмента с сапфировым диском, который прижимается к коже, а затем

количество липидов, приставшее к этому диску, измеряется путем анализа изменений в прохождении света через сапфировый диск. В лучшем случае эти методы измеряют равновесный уровень липидов на коже, т.е. уровень, который является результатом баланса между секрецией в данном месте и оттоком липидов из этого места.

Более точный, но более сложный метод базируется на применении абсорбирующей бумаги для сбора липидов. При использовании этого метода до начала исследования изучаемый участок на коже лба ограничивается пластырем и протирается марлей. Несколько слоев абсорбирующей бумаги помещают на подготовленный участок кожи и фиксируют бумагу эластичной повязкой. Смену бумаги производят трижды: через 15 минут, через 30 минут от начала исследования, и третий комплект бумаги находится на коже в течение 3-х часов. Липиды из 3-х часового набора бумаги экстрагируются эфиром, который быстро испаряется, и липидный остаток взвешивается. Этот метод устраняет проблему растекания сала от места секреции или его случайного стирания, поэтому он измеряет скорость производства сала, а не его равновесное количество. Не смотря на то, что проводится предварительный сбор сала с поверхности кожи, было показано, что 30 минут недостаточное время для того, чтобы этого добиться. Поэтому, размеры фолликулярного резервуара могут влиять на результаты измерений этого метода.

Для уменьшения эффекта фолликулярного резервуара используется еще более новый метод сбора, обеспечивающий абсорбцию липидов на бетонитную глину. Этот метод включает в себя период устранения сала из резервуаров в течение 12 – 14 часов с последующим 3-х часовым периодом сбора сала. Для периода удаления запасов сала из резервуаров желез водный гель бетонитной глины наносится на лоб, поверх геля накладывается прямоугольник полиэстерной ткани, которую в свою очередь покрывают гелем. Через 14 часов прямоугольник ткани удаляют и на этом месте начинают сбор секретиремого

сала. Сбор сала происходит аналогичным образом, но вместо прямоугольника ткани накладываются 2 диска диаметром 2 см на одинаковом расстоянии от средней линии лба на 3 часа. Собранные липиды экстрагируются из дисков и их состав определяется с помощью тонкослойной хроматографии. Тонкослойная хроматография достаточно чувствительна даже для измерения секреции сала у маленьких детей. Так как секреция сала может определяться в соответствии с секретацией восковых эфиров (которые синтезируются только в сальных железах), то любое влияние эпидермиса и внешней среды может быть исключено. Размеры фолликулярного резервуара могут оцениваться при применении бетонитного метода. Hughes и Cunliffe в 1989 году было установлено, что фолликулярный резервуар больше у индивидуумов со средней и тяжелой степенью выраженности вульгарных угрей по сравнению с контрольной группой здоровых.

Методы с применением абсорбирующей бумаги и бетонита измеряют секрецию сала на единицу площади кожи. Поскольку плотность сальных желез отличается в разных анатомических участках и у разных индивидуумов, эти методы не обязательно приводят к хорошей оценке липогенеза в одной железе или в одной клетке сальной железы. Хотя и нет прямого способа измерять эти показатели, но, благодаря возможностям тонкослойной хроматографии, можно определять отношение эфиров восков к суммарному количеству холестерина и эфиров холестерина, что даёт представление о синтезе липидов в клетке.

#### *Анализ состава липидов кожи у различных видов животных.*

Анализ липидных классов может быть очень хорошо выполнен при помощи тонкослойной хроматографии и описан Downing в 1968 г. Удобным методом сбора поверхностных липидов с кожи человека является протирание кожи полиуретановой губкой, смоченной растворителем. Если образец взят с области с высокой секрецией липидов, например, с кожи лица подростка, то все

липиды будут происходить из сала и доля липидов эпидермального происхождения будет незначительной.

Имеются значительные различия в составе сала у разных млекопитающих (табл.1). Триглицериды, которые являются основным классом липидов человеческого сала, не были идентифицированы однозначно в качестве продукта сальных желез других млекопитающих. Но с поверхности кожи млекопитающих были получены некоторые липиды, имеющиеся у человека, так основным поверхностным липидом кожи бобра и выдры является сквален (компонент сала у человека). Хроматографический анализ поверхностных липидов различных млекопитающих продемонстрировал, что наиболее часто встречаются стеролы и эфиры стеролов. Эфиры восков обнаруживаются примерно у одной четверти видов.

Табл.1. Процентное содержание поверхностных липидов на коже некоторых млекопитающих.

Компонент липидов	человек	крыса	морская свинка	собака	корова	крот	норка
Сквален	12	0,5				70	
Эфиры восков	26	17				15	92
Эфиры стеролов	3	27	33	42	3	5	5
Диэфиры восков 1 типа		10			38		
Диэфиры восков 2-го типа		11	24	32	8		
Триэфиры восков					30		
Диэфиры глицероловых эфиров		8	28				
триглицериды	57				4	1	

Свободные жирные спирты			6		1	1	1
Свободные стеролы	2	6	9	9	4	3	1
Свободные жирные кислоты						1	1
Полярные липиды						2	

Поскольку сало и эпидермальные липиды встречаются на всей поверхности кожи и включают в себя одинаковые классы липидов, то идентификация происхождения неполярных липидов является достаточно сложной.

#### *Анализ и состав жирных кислот сала человека*

Гидролиз человеческого сала дает достаточно сложную смесь жирных кислот, содержащих многие необычные типы. Присутствуют разветвленные кислоты. Они присутствуют в основном как изо- и антиизо- изомеры.

Примерно половина жирных кислот сала являются мононенасыщенными с двойной связью в необычной  $\Delta^6$  позиции.

#### *Мейбум*

Мейбум – секрет мейбомиевых желез имеет одинаковый состав у людей и у копытных животных, но отличается от сала других видов. Основным компонентом являются эфиры восков и эфиры стеролов, каждый из которых составляет примерно 30% всех липидов. Жирные кислоты и спирты включают в себя как разветвленные, так и неразветвленные типы. Мононенасыщенные жирные кислоты относятся к  $\Delta^9$  - типу у обоих видов, в противоположность к  $\Delta^6$  - типу, обнаруживаемому в сала человека, а также в противоположность к

неразветвленным и полностью насыщенным жирным кислотам кожного сала копытных.

Примерно 10% липидов мейбума состоит из смеси необычных диэфиров и триэфиров. Гидролиз этих связей приводит к выделению холестерина, холестенола, жирных кислот, жирных спиртов,  $\omega$ -гидрокси жирных кислот,  $\alpha$ -гидрокси жирных кислот и  $\alpha,\omega$ - диолов.

### ***Факторы, влияющие на состав липидов поверхности кожи человека.***

После секреции сало смешивается с липидами эпидермального происхождения. Общими компонентами липидов сала и эпидермальных липидов являются свободные жирные кислоты и холестерин. Скорость высвобождения эпидермальных липидов на поверхность кожи не установлена, но по всей вероятности, она значительно меньше скорости секреции сала сальными железами.

### **Микробные факторы**

Сало в сальных железах и их протоках стерильно и не содержит свободных жирных кислот. Истинные кисты сальных желез и множественная стеатоцистома также содержат сало с триглицеридами и не содержат свободных жирных кислот, они крайне редко воспаляются [368]. Микробное окружение в *infundibulum* (воронка волосяного фолликула — место впадения протока сальной железы в устье волосяного фолликула) способствует развитию *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*. Оба типа бактерий являются частью нормальной микрофлоры кожи лица, но при активном размножении вносят свой вклад в развитие угрей. Их липазы расщепляют ди- и триглицериды, образуя свободные жирные кислоты, которые составляют примерно 20% липидов кожной поверхности у пациентов с вульгарными

угрями [7]. Они являются комедогенными, изменяют схему кератинизации, обладая хемотаксисом, они привлекают нейтрофилы к фолликулу, вызывая появление пустул и папул. Повреждение стенки фолликула от накопления свободных жирных кислот и увеличения внутрифолликулярного давления вследствие воспаления приводит к разрыву фолликулов, образованию узелков, абсцессов, рубцов.

До сих пор продолжается дискуссия о влиянии липидов, синтезируемых в СЖ на состояние кожи. С одной стороны, отсутствие себума на коже детей, позволяет ей оставаться здоровой, и не требует никакого дополнительного нанесения на кожу увлажняющих или смягчающих средств, антисептиков и т.п. препаратов. Этот факт дает основание некоторым исследователям полагать, что СЖ являются, скорее всего, атавизмом, играющим минимальную биологическую роль. С другой стороны, некоторые авторы считают, что являясь средой для колонизации кожи *P. acnes*, себум, способствует иммуномодуляторным функциям кожи.

Табл. 2. Состав липидов: сравнение между изолированной сальной железой и на поверхности кожи.

Липиды	% в изолированной СЖ	% липиды на поверхности кожи
Триглицериды	56	41
Свободные жирные кислоты	0	14



Восковые эфиры	26	26
Сквален	15	16
Эфиры холестерина	2	2
Холестерин	1	1

Неоднозначная роль липидов себума в защите кожи от инфекции, вовсе не отрицает их ведущей роли в развитии акне. Некоторые из них (ряд жирных кислот, сквален и окисленный сквален) проявляют комедогенные свойства, другие – способствуют этому процессу в случае снижения их концентрации в коже (церамиды и линолевая кислота).

Важным моментом участия липидов в патогенезе угрей является способность некоторых из них не только выступать в качестве субстрата питания бактерий, но и контролировать их рост. Например, олеиновая кислота, усиливает рост *P. acnes*, в то время как другие жирные кислоты, благодаря токсичности, наоборот, подавляют рост этих бактерий.

## **Гормоны**

На активность сальных желез влияет множество факторов, в том числе возраст человека. Известно, что в первые 3 месяца жизни ребенка сальные железы очень активны и продуцируют значительное количество себума. Такой всплеск объясняют высоким уровнем эмбриональных и неонатальных андрогенов, синтезируемых надпочечниками. К 7-ми месячному возрасту ребенка активность сальных желез угасает, и это неактивное состояние сохраняется до достижения ребенком 7-8 лет - периода раннего адренархе. В этом возрасте у детей по данным Cunliffe и Gollnick отмечается увеличение уровня надпочечниковых андрогенов, особенно ДГЭА, в результате чего происходит реактивация сальных желез и увеличение экскреции себума. С началом

пубертатного периода наблюдается дальнейшее увеличение уровня андрогенов, продуцируемых надпочечниками и гонадами, что приводит к росту сальных желез и продукции кожного сала [69]. При этом усиление сальности кожи (себорея) характерно для всех детей, независимо от наличия угревых высыпаний. Пик экскреции себума обычно приходится на возраст 16-20 лет, затем он снижается и остается постоянным, вплоть до 40 лет у женщин и 50 лет у мужчин. После 40 лет у женщин и 50 лет у мужчин экскреция себума начинает плавно снижаться. В целом, скорость экскреции себума (СЭС) у мужчин значительно выше, чем у женщин.

Надпочечники производят большое количество андрогенов, включая андростендион и дегидроэпиандростерона сульфат. Наибольшей физиологической активностью из андрогенов обладает тестостерон, однако в коре надпочечников он образуется в незначительном количестве. В сетчатой зоне коры надпочечников в большом количестве образуются С19-стероиды, их андрогенная активность меньше, чем у тестостерона. Наиболее важен среди андрогенов надпочечников дегидроэпиандростерон [74]. У женщин он выделяется надпочечниками в физиологических условиях. У мужчин 2/3 всего количества андрогенов секретируют семенники и только 1/3 — надпочечники. Высокая концентрация АКТГ стимулирует синтез и секрецию не только глюкокортикоидов, но и андрогенов [92].

Увеличенное производство надпочечниковых андрогенов перед наступлением менархе [70] объясняет, почему в это время довольно часто возникает себорея. По данным Cunliffe и Gollnick до 70% женщин с нормальным менструальным циклом и уровнем половых гормонов отмечают появление угрей в предменструальный период. Это можно объяснить физиологическим увеличением уровня андрогенов в предменструальный период и уменьшением диаметра пор. При микроскопии *in vivo* было установлено, что с 16 по 20 день менструального цикла просвет пилосебацейных протоков имеет минимальный

диаметр. Таким образом, в предменструальный период увеличивается уровень андрогенов, которые стимулируют работу сальной железы, и одновременно с этим наблюдается затруднение истечения себума на поверхность кожи из-за уменьшения диаметра пилосебацейных протоков.

Сальные железы имеют андрогеновые рецепторы на поверхности входящих в них клеток. Тестостерон сам по себе неактивен, и должен быть превращен в 5 $\alpha$ -дегидротестостерон (DHT) при помощи фермента 5 $\alpha$ -редуктазы. DHT входит в клетку, проникает в ядро и уже затем через сложную систему вторичных мессенджеров влияет на синтез белка. У мужчин и у женщин физиологический уровень андрогенов достаточно высок для обеспечения максимальной активности сальных желез. У мужчин основное количество DHT образуется из тестостерона, в то время как у женщин основным его предшественником является андростендион. В коже пациентов с вульгарными угрями превращение тестостерона в дегидротестостерон происходит в 30 раз интенсивнее, чем в нормальной коже [36].

По мнению Cunliffe и Gollnick <sup>???</sup> существуют четыре вероятных причины изменения продукции себума при акне: 1) повышение уровня циркулирующих андрогенов, вследствие заболеваний гипофиза; 2) усиление продукции андрогенов надпочечниками или гонадами; 3) гиперреакция сальных желез в ответ на воздействие циркулирующих гормонов, уровень которых не превышает нормальных значений; 4) все выше перечисленные причины.

По мнению многих исследователей, повышение секреции себума у больных с акне наиболее вероятно происходит в результате неадекватной реакции отдельных сальных фолликулов на нормальный или даже сниженный уровень андрогенов. Это подтверждается следующим: у подавляющего числа женщин с акне при исследовании гормонального статуса определяют абсолютно нормальные показатели уровня половых гормонов в крови и моче, и не находят какой-либо патологии яичников, надпочечников или других органов,

участвующих в синтезе половых гормонов. Кроме того, известно большое количество случаев с проявлениями акне у пациентов только на лице, без одного угря на спине и груди или, наоборот, со случаями, когда, у пациентов с распространенными угрями на туловище, лицо оставалось свободными от высыпаний. Подобные клинические наблюдения дают основание полагать, что сальные железы в подверженных к акне областях функционируют иначе, чем сальные железы, расположенные в свободных от угрей участках кожи. Эти данные подтверждаются и экспериментально. Показано в исследованиях Cunliffe и Gollnick, что одинаковое количество крема с тестостероном, нанесенное на кожу детей в препубертатном периоде жизни приводит у одних детей к увеличению продукции себума, у других нет.

Что же может приводить к неадекватной продукции сальными железами чрезмерно большого количества себума при нормальном уровне андрогенов в крови? Известно, что андрогены, в частности тестостерон, в себоцитах подвергаются воздействию  $5\alpha$ -редуктазы I типа и превращаются в  $5\alpha$ -дигидротестостерон ( $5\alpha$ -ДГТ). Другой фермент -  $5\alpha$ -редуктаза II типа, также способен трансформировать тестостерон в дегидротестостерон (ДГТ), но это происходит, по данным Cunliffe W.J., Gollnick, в предстательной железе и в волосяном фолликуле, хотя Thiboutot D.M. обнаружил  $5\alpha$ -редуктазу II типа в кератиноцитах эпидермиса. В сальной железе и пилосебацейном протоке  $5\alpha$ -редуктаза II типа отсутствует и обнаруживается только  $5\alpha$ -редуктаза I типа. Thiboutot D.M. и соавт. (1997) сообщают, что в кератиноцитах инфраинфундибулюма преобладает  $5\alpha$ -редуктаза I типа, а в эпидермисе преобладает  $5\alpha$ -редуктаза II типа. В экспериментах *in vitro* Thiboutot D.M. и соавт. (1997) выявлено, что в кератиноцитах инфраинфундибулюма активность  $5\alpha$ -редуктазы I типа и  $17\beta$  гидроксистероид дегидрогеназы от 2-х до 7 раз выше, чем в других участках эпидермиса. Все эти исследования вокруг  $5\alpha$ -редуктаз I и II типов были основаны на предположении Swartz в 1997 году, что

селективные ингибиторы  $5\alpha$ -редуктазы могут оказаться полезными при лечении акне. Тот факт, что  $5\alpha$ -редуктаза I типа мало активна в простате, семенниках и придатках яичка, давал возможность предположить, что лекарство, блокирующее  $5\alpha$ -редуктазу I типа, позволит лечить акне, не вызывая побочных эффектов в виде снижения продукции спермы. Однако Leyden в 2004 году продемонстрировал, что ингибитор  $5\alpha$ -редуктазы I типа не приводит к улучшению течения акне.

Другими ферментами, участвующими в активации андрогенов в пилосебацейном протоке и сальной железе являются  $3\beta$ - и  $17\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы.

Кроме того, установлено, что клетки сальной железы и сами по себе обладают проандрогенной активностью, а то время как кератиноциты регулируют образование и воздействие андрогенов на сально-волосной фолликул и окружающие его ткани. Вариации в этой контролирующей системе, как считают Cunliffe и Gollnick, могут объяснить различия ответа клеток сальной железы на воздействие гормонов у пациентов с акне и без акне.

Многие этапы метаболизма половых гормонов, в частности, андрогенов (синтез в гормон-продуцирующих органах и системах; выход в кровь и связывание с различными белками; трансформация и метаболизм андрогенов в мишеневых клетках), хорошо известны, что позволяет уже сегодня различными путями контролировать эти процессы (рис. – 1 (Cunliffe W.J., Gollnick H.P.M., 2001)).



Рис. 1. Действие некоторых гормональных средств. АКТГ – адренокортикотропный гормон; ДГЕА-С - дегидроэпиандростерон сульфат; ОКП – оральные контрацептивные средства; ГнВГ – гонадотропин высвобождающие гормоны; ДГТ – дегидротестостерон.

Разная степень экскреции себума СЖ у пациентов с акне приводит к его неравномерному распределению на поверхности кожи, в отличие от здоровых людей, на коже которых себум распределен равномерно. Соответственно можно полагать, что фолликулы, продуцирующие чрезмерно большое количество себума, наиболее предрасположены к развитию в них угрей.

По данным Chen W. и соавт., опубликованным в 2002 году, андрогены оказывают воздействие не только на себоциты но, и на кератиноциты, выстилающие инфраинфундибулум. Эти кератиноциты имеют андрогеновые рецепторы и систему ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов.

Maguńick обнаружил у 91 пациента с резистентными кистозными угрями увеличение содержания дегидроэпиандростеронсульфата как у мужчин, так и у женщин, повышение содержания тестостерона и лютеинизирующего гормона у женщин, и 17-гидроксипрогестерона у мужчин. Содержание белка, связывающего половые гормоны, было понижено у обоих полов [103, 260].

Анаболические стероиды с андрогенным эффектом увеличивают производство сала даже у мужчин, уже имеющих себорею, при этом возможно увеличение его продукции на 10–20%, что может ухудшать течение себореи, осложненной вульгарными угрями (так называемая угревая болезнь бодибилдеров).

Эстрогены как контрацептивные средства либо как гормоны, синтезируемые во время беременности, уменьшают производство сала, ингибируя образование андрогенов через гипоталамо-гипофизарную область. Точная роль естественных прогестагенов не ясна, но многие синтетические прогестагены оказывают андрогенное действие. Так, в работах 2002 года Thiboutot и Leyden отмечено, что прогестаген (например, левоноргестрел), используемый в монотерапии стимулирует образование акне или ухудшает течение болезни, в тоже время прогестаген в комбинации с эстрогеном улучшает состояние акне. В 2001 году Drapier-Faure E. установлено, что противоугревой эффект эстропрогестагенов зависит от индивидуальной чувствительности, связанной с генетическим полиморфизмом рецептора, и от дозы прогестагена.

Антиандрогенные средства могут либо блокировать прикрепление тестостерона к клеточным рецепторам, либо ингибировать 5 $\alpha$ -редуктазу [27]. Прикрепление тестостерона блокируют ципротерона ацетат и хлормадинона ацетат, последний в Европе применяется в комбинации с эстрогеном под названием Диане-35 (Дианетт) для лечения вульгарных угрей у женщин [120, 121].

По данным W.J.Cunliffe и H.P.M.Gollnick большинство женщин с вульгарными угрями не нуждаются в углубленном обследовании на предмет гормональных нарушений, однако W.J.Cunliffe и H.P.M.Gollnick четко выделили категории

пациенток, которым необходимо исследовать центральные органы андрогенеза: яичники, надпочечники и гипофиз. Это следующие категории пациенток: женщины, у которых угри начали появляться в детском возрасте; женщины с торпидным течением угрей, плохо поддающихся лечению (например, когда для разрешения высыпаний потребовалось 3 курса изотретиноина) и женщины, имеющие другие симптомы гиперандрогении: гирсутизм, алопецию, гиперпигментацию и т.п. У таких пациенток исследуют следующие показатели: общий тестостерон плазмы и свободный тестостерон крови, глобулины связывающие половые гормоны, дигидроэпиандростерон (ДГЭА), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин. Для исключения синдрома поликистозных яичников (СПЯ) выполняют УЗИ, причем более информативно трансвагинально выполненное УЗИ яичников. У женщин с гиперандрогенией и СПЯ необходимо исключить резистентность к инсулину.

Необходимость учета гормонального статуса больных с акне подтверждается и результатами нашего исследования [14], которое показало, что и у мужчин, и у женщин имеются определенные отклонения от нормы гормональных показателей системы гипофизарно-гонадально-надпочечниковой (ГГН) оси.

У больных мужского пола отмечалось достоверное повышение уровня тестостерона и кортизола до  $7,98 \pm 0,38$  нмоль/л и  $684,7 \pm 45,6$  нмоль/л соответственно (при норме тестостерона —  $6,53 \pm 0,30$  нмоль/л и кортизола —  $567,7 \pm 41,2$  нмоль/л) ( $p < 0,01$ ), а также относительное снижение уровня прогестерона и эстрадиола до  $1,01 \pm 0,21$  нмоль/л и  $105,6 \pm 7,34$  нмоль/л соответственно (норма прогестерона  $1,60 \pm 0,17$  нмоль/л и эстрадиола —  $146,9 \pm 5,93$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ).

Характерные изменения в системе ГГН отмечены также и у женщин.

Наблюдалось значительное снижение прогестерона и эстрадиола до  $14,5 \pm 5$ ,



27 нмоль/л и  $352,9 \pm 36,4$  нмоль/л, соответственно ( $p < 0,01$ ) (при норме  $25,9 \pm 3,52$  нмоль/л и  $701,8 \pm 32,3$  нмоль/л, соответственно) на фоне относительного повышения тестостерона и кортизола до  $3,56 \pm 1,24$  нмоль/л и  $349,6 \pm 62,8$  нмоль/л соответственно (при норме  $2,01 \pm 0,95$  нмоль/л и  $276,6 \pm 70,1$  нмоль/л) ( $p < 0,05$ ). Остальные гормоны системы ГГН (ФСГ и ЛГ) и у мужчин и у женщин были недостоверно дестабилизированы, что проявлялось в некотором повышении ЛГ и незначительном снижении ФСГ.

### **Аномальная кератинизация**

Первым обнаруживаемым признаком угрей является увеличенное образование и накопление корнеоцитов в *acroinfundibulum* (этим термином обозначается дистальная часть воронки волосяного фолликула, эпителий которой идентичен эпителию эпидермиса, размер *acroinfundibulum* составляет 1/5 всей воронки волосяного фолликула). Кератинизированные клетки не сбрасываются, а слипаются, формируя микрокомедон. Процесс кератинизации как в коже, так и в волосяном фолликуле сложен, он зависит от растворения десмосом и формирования богатого липидами внутриклеточного цемента, из которого формируются кератиносомы (тела Одланда) и другие клеточные липиды. Быстрый ток сала растворяет липидную покрывку фолликула, снижает содержание холестерина, церамидов и линоленовой кислоты, нарушая кератинизацию. Нарушенная фолликулярная кератинизация повышает проницаемость стенки фолликула, позволяя жидкости и воспалительным клеткам легче проходить внутрь, что сопровождается быстрым размножением *Propionibacterium acnes*. Сотни корнеоцитов слипаются и располагаются один на другом, напоминая слои лука, и насыщаются липидами. Это приводит к формированию комедонов — первичного повреждения при вульгарных угрях. Rawin H. считает, что формирование микрокомедонов может быть обусловлено несколькими причинами, влияющими на кератиноциты, выстилающие

инфраинфундибулюм и их окружение: продукцией интерлейкина  $1\alpha$ , атипичной экспрессией кератиноцитарных интегринов, патологическим метаболизмом андрогенов в самих кератиноцитах и нарушением состава себума.

Что касается интерлейкина  $1\alpha$ , то в экспериментах *in vitro* в 1998 году Guy R. и Kealey T. показали, что при добавлении интерлейкина  $1\alpha$  (И- $1\alpha$ ) в среду, содержащую культуры человеческих пилосебацейных каналов образуются микрокомедоны. Этот эффект подавляли антагонисты И- $1\alpha$ . И- $1\alpha$  секретируется эпидермальными кератиноцитами и кератиноцитами, выстилающими инфраинфундибулюм в ответ на местное раздражение. Это может объяснить большую частоту формирования открытых и закрытых комедонов на подбородке (область, которую нередко трут пальцами) и на границе гладкой кожи и волосистой части головы (область кожи, которую может раздражать челка или гели для волос). Соответственно, раздражение, вызванное гигиеническими или косметическими средствами, может также являться провоцирующим фактором в формировании новых микрокомедонов.

О роли атипичной экспрессии кератиноцитарных интегринов в формировании микрокомедонов сообщали в 2002 году Pouliat N. и Watt F.M. Интегрины – молекулы адгезии, обеспечивающие сцепление кератиноцитов между собой. Интегрины воздействуют на регуляцию пролиферации и миграции кератиноцитов. Исследования Cunliffe W.J. в 1998 году показали, что у пациентов с акне имеются изменения экспрессии интегринов  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 5$  в кератиноцитах, выстилающих инфраинфундибулюм фолликулов. Изменения экспрессии интегринов могут также играть роль в формировании микрокомедонов.

Известно, что и кератиноциты, и себоциты имеют ферменты, для метаболизма холестерина в дегидроэпиандростерон. Этот факт, по мнению Thiboutot,

позволяет рассматривать кожу как орган стероидогенеза и дает основание предположить, что аномальный метаболизм андрогенов в кератиноцитах, выстилающих инфраинфундибулум способствует аномальной кератинизации. В 1994 году Knoggs H.E. и соавторы сообщали, что у пациентов с акне, по сравнению со здоровыми людьми *ex vivo*, кератиноциты пилосебацейного канала имеют более высокий индекс пролиферации (маркирующейся Ki 67). Причем, высокий Ki 67 обнаружен как в пораженной, так и видимо здоровой коже пациентов с акне. Следовательно, это доказывает необходимость применения наружных противоугревых средств на всю поверхность себорейной зоны, а не только на видимые угревые элементы.

Говоря о роли нарушения состава себума в формировании микрокомедонов, следует помнить, что при себорее уменьшается концентрация линоленовой кислоты в себуме вследствие его разведения. Снижение содержания линоленовой кислоты может стимулировать аномальную дифференцировку кератиноцитов в инфраинфундибулуме, приводя к формированию микрокомедонов. В 1998 году Letowe C. и соавторы опубликовали результаты исследования, выполненного двойным-слепым методом, где сравнивали эффекты крема, содержащего линоленовую кислоту на угревые высыпания. После одного месяца применения данного крема, размер комедонов на участках, где была нанесена линоленовая кислота, значительно уменьшился. По мнению Zouboulis C.C., свободные жирные кислоты, синтезирующиеся сальными железами, также могут влиять на дифференцировку кератиноцитов.

### **Реактивность фолликула**

Infrainfundibulum пациентов с вульгарными угрями отвечает на различные физиологические экзогенные стимулы легче, чем у пациентов без угрей. Причины повышения фолликулярной реактивности непонятны, однако, комедогенные препараты, (галогенированные циклические гидрокарбонаты, бензин, продукты из смолы и некоторые косметические средства) вызывают

значительно больше проблем у пациентов с себореей. Чаще это косметические, масляные и хлорные угри. Кортикостероиды, изониазид и калия йодид чаще вызывают пустулезный фолликулярный ответ у пациентов с вульгарными угрями. В этом случае первым проявляется воспалительный ответ, а затем возникают комедоны.

## **Микроорганизмы**

Ранее уже упоминалась роль, которую играют микроорганизмы в определении состава кожного сала. Однако только этим их деятельность не ограничивается. Mary Marples в журнале *Scientific American* (1969) в статье, посвященной микроорганизмам кожи сравнила экосистему кожи с экосистемой почвы: «как почва, так и кожа не содержат организмов-продуцентов и должны получать органический материал из окружающей среды – почва сверху (от мертвых растений), а кожа с низу. Как в коже, так и в почве большое количество неживых структур, пропитанных жидкостями, а живые организмы, группируются вокруг структур, которые пронизывают поверхность и идут вглубь. В почве наибольшее количество микроорганизмов сосредоточено в ризосфере, регионе, окружающим корни растений. Аналогичный регион в коже окружает волосяные фолликулы». При этом различные области кожи отличаются друг от друга как, например, тропические дождевые леса (с которыми можно сравнить подмышечные впадины) отличаются от пустыни (кожа туловища). По данным Leyden количество колоний аэробных бактерий во влажных областях, таких как подмышечные впадины или межпальцевые промежутки стоп, достигает  $10^7$  бактерий на  $см^2$ , а в сухих областях туловища и предплечья находится менее  $10^2$  бактерий на  $см^2$ . Воздействие внешних факторов – температуры, влажности и света – оказывают серьезное воздействие на микробные популяции: действия, которые мы считаем незначительными, такие как прием душа, для микробов, населяющих кожу, аналогичны урагану, с соответствующими изменениями ландшафта и популяционной структуры.

Микробы конкурируют друг с другом на поверхности кожи. Hentges считает, что микробные липазы высвобождают из триглицеридов свободные жирные кислоты, обладающие бактерицидным действием и ограничивающие типы микроорганизмов, которые могут существовать на коже. А по мнению Roth и James некоторые бактерии кожи даже синтезируют бактерициды.

Как уже упоминалось, участком кожи наиболее богатым микроорганизмами является зона волосяного фолликула. Каждая пилосебацейная единица содержит большое количество бактерий, грибов и даже клещей. Это нормально, но их количество может увеличиваться. Вульгарные угри не относятся к инфекционным заболеваниям, а пустулы, возникающие при угревой болезни, не являются пиодермиями.

*Demodex folliculorum* — клещ, живущий в волосяных фолликулах, не играет значимой роли в развитии вульгарных угрей. Он крайне редок у молодых, но довольно часто встречается у пожилых.

Основной гриб, обнаруживаемый у пациентов с вульгарными угрями — *Malassezia furfur* [96]. Он находится в области *acroinfundibulum* между наиболее поверхностными пластинками кератина и также не играет большой роли в развитии вульгарных угрей. В области *midinfundibulum* (средняя часть воронки) находятся *Staphylococcus epidermidis* и другие микрококки, по мере продвижения вглубь фолликула начинают встречаться микроаэробные пропионобактерии. Среди них выделяют три типа: *Propionibacterium acnes* (тип 1), *P. granulosum* (тип 2), и *P. parvum* (тип 3), встречающийся значительно реже. Поскольку пропионобактерии вырабатывают порфирины, сальные фолликулы, в которых содержится много этих бактерий, дают флюоресценцию красного цвета при освещении лампой Вуда. *P. acnes* питаются кожным салом и для его гидролиза вырабатывают липазы, которые играют основную роль в развитии вульгарных угрей.

Leyden показал, что соотношение *P. acnes* у пациентов с вульгарными угрями и без них очень высоко — 15000:0 в возрастной группе 11–15 лет, 85000:590 — в 16–20 лет, в возрасте старше 21 года — 1:1, то есть: нет различия между количеством *Propionibacterium acnes* у лиц с вульгарными угрями и без них [239, 240, 243].

Несмотря на то, что пациенты с вульгарными угрями хорошо отвечают на антибиотикотерапию, отсутствует четко выраженная связь между количеством бактерий на поверхности кожи и тяжестью акне [138, 139, 239].

### **Иммунология**

Оценка иммунологического статуса не обнаруживает у пациентов с акне никаких первичных иммунологических проблем [49]. Именно их интактная иммунная система приводит к вторичному воспалительному ответу [32]. У пациентов повышена реактивность к *Propionibacterium acnes*, что проявляется увеличением содержания антител и более острым ответом на скарификационный тест. Роль секреторного IgA в сале не ясна. У пациентов с тяжелыми формами вульгарных угрей, например, конглобатными угрями, снижена гиперчувствительность к стандартным тестам [30]. Хроническое воспаление создает риск вторичного амилоидоза у пациентов с себореей, осложненной глубокими формами вульгарных угрей.

Одна из гипотез причин воспаления колонизированных бактериями протоков сальных желез заключается в том, что пациенты с вульгарными угрями страдают от нарушения выработки специфических антимикробных пептидов. Описано более 500 антимикробных пептидов у растений, насекомых, амфибий и млекопитающих с очень широким спектром действия против бактерий, грибов и вирусов; эти белки обеспечивают один из видов врожденного иммунитета [115, 176]. У млекопитающих выявлены специализированные белки, относящиеся к семейству катионных антимикробных белков, и

называемые дефензинами. Дефензины имеют 28–42 аминокислотных остатка и три дисульфидных связи. Выделяют два основных типа:  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензины [143],  $\alpha$ -дефензины обнаруживают в гранулах нейтрофилов и в клетках Пачета тонкой кишки. Описаны два  $\beta$ -дефензина: человеческий  $\beta$ -дефензин-1 и человеческий  $\beta$ -дефензин-2, которые вырабатываются различными видами эпителия [191, 354]. Человеческий  $\beta$ -дефензин-1 выделен из фильтратов человеческой крови, а человеческий  $\beta$ -дефензин-2 — из пораженной псориазом кожи [106, 191]. Оба типа дефензинов постоянно вырабатываются в коже, что установлено с помощью ПЦР и гибридизации *in situ* [191, 171].

C. Chronnell и соавт. [128] изучили и-РНК и наличие  $\beta$ -дефензинов у здоровых лиц и у пациентов с вульгарными угрями и обнаружили постоянную экспрессию и-РНК и белка обоих  $\beta$ -дефензинов около внешней части протока волосяного фолликула. В противоположность этому, те отделы волосяного фолликула, куда редко проникают микроорганизмы, а также луковица волоса, практически не содержат  $\beta$ -дефензинов. Поэтому можно считать, что синтез дефензинов играет ключевую роль в защите волосо-сальной единицы от микробной инфекции.

Накапливаются данные о том, что провоспалительные цитокины — IL-1 $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , и бактериальные липополисахариды — могут увеличивать продукцию  $\beta$ -дефензинов [143]. Увеличенная продукция  $\beta$ -дефензинов в высыпных элементах при вульгарных угрях скорее всего является вторичным ответом на наличие инфильтрата. Интересно отметить, что имеются очень большие различия между экспрессией  $\beta$ -дефензинов-1 и  $\beta$ -дефензинов-2,  $\beta$ -дефензины-1 встречаются, в основном, во внутренней выстилке влагалища волосяного фолликула, в то время как  $\beta$ -дефензины-2 обнаруживаются на протяжении всего проксимального фолликула, включая мезенхиму. Предварительные данные свидетельствуют, что воспалительные

цитокины могут приводить к увеличению выработки в-дефензинов как в дистальной, так и в проксимальной части фолликула.

***Показатели иммунной системы у пациентов с вульгарными угрями в биоптатах кожи и крови***

Поскольку, патогенез вульгарных угрей тесно связан с микробной гиперколонизацией и воспалением, именно состояние иммунной системы может быть тем ключевым фактором, который определяет развитие и течение заболевания. Описанные выше данные позволяют предположить, что иммунная система пациентов с вульгарными угрями функционирует недостаточно эффективно, и чрезвычайно важно иметь данные о состоянии местного иммунитета и системной реакции при этом заболевании. Однако, прежде всего, следует кратко остановиться на современных представлениях о формировании иммунного ответа и роли в нем тех клеток, которые могут играть роль при осуществлении иммунных реакций в коже.

Популяция Т-клеток составляет 65–80% всех лимфоцитов, находящихся в кровотоке. В самом начале своего созревания — в корковом веществе тимуса — на поверхности Т-клеток появляются специфические антигены, которые носят названия “групповых обозначений” (cluster designation - CD) и используются для определения типа клетки, ее стадии дифференциации и функции. В начале созревания клетки несут на своей поверхности как CD4, так и CD8 антигены. Далее в процессе созревания часть клеток теряет антиген CD4, но продолжает нести CD8 антиген, они получают название цитотоксических (адекватная запись для зрелых цитотоксических клеток будет CD3+CD4-CD8+). Те клетки, которые теряют антиген CD8, но сохраняют CD4, получают название Т-хелперов или Th-клеток.

У нормального человека в периферической крови присутствует, по крайней мере  $800/\text{мм}^3$  Т-клеток, причем 60% периферических Т-лимфоцитов относятся



к CD4+, а 30% имеют маркеры CD8+, а поэтому отношение CD4/CD8 составляет примерно 2.

T-клетки, которые никогда не взаимодействовали с антигеном носят название пре-Th клеток (девственных или прекурсоров). Эти клетки способны распознавать антиген, представленный на поверхности специфических клеток, таких, как дендритные клетки (и клетки Лангерганса), макрофаги и В-клетки. После распознавания антигена T-клетки размножаются и дифференцируются в CD4+ эффекторные клетки, которые способствуют синтезу антител В-клетками. Часть активированных клеток возвращается затем в состояние покоя и превращается в клетки памяти CD4+.

CD4+ эффекторные клетки при развитии воспаления могут проникать в периферические ткани или другие места, где обнаруживается антиген. В то же время CD4+ клетки памяти мигрируют как в участки воспаления, так и лимфатические узлы. Способность клеток мигрировать в очаг воспаления, тесно связана с их функцией и молекулярными механизмами клеточной миграции [272, 307, 308].

Сами Th-клетки классифицируются на две группы. Различия между ними основываются на разном профиле цитокинов, синтезируемых этими клетками [335]. Первая группа Th клеток называется клетками первого типа (Th1 клетки), а вторая - клетками второго типа. (Th2). Клетки первого типа играют более важную роль в клеточном иммунитете, направленном на борьбу с внутриклеточными патогенами, инвазивными бактериями, включая *Listeria*, *Mycobacterium tuberculosis*, и вирусами. Они активируют цитотоксические T-клетки.

Клетки Th2 способствуют синтезу антител В-клетками и они играют важную роль в иммунных процессах, направленных на борьбу в основном с внеклеточными патогенными микроорганизмами и паразитами. [201, 272, 307]

Успешный иммунный ответ зависит от способности Т-хелперов распознать и различить антигены. Пре-Т клетки распознают антигены, которые в виде пептидных фрагментов представлены на поверхности специализированных клеток вместе с антигенами основного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II), которые связываются с рецепторами Т-клеток. Таким образом активация Т-клеток зависит от двух сигналов — один из них является антиген-специфичным и активируется при связывании антигена на поверхности антиген-представляющих клеток с Т-клеточными рецепторами, тогда как второй является менее специфичным и передается за счет взаимодействия с рецепторами и/или лигандами на поверхности антиген-представляющих клеток, В- или Т-лимфоцитов.

Цитотоксические Т-клетки (CD8<sup>+</sup>) распознают антиген, находящийся на поверхности в виде антигенного пептида в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС I). Молекулы этого типа больше известны под названием трансплантационных антигенов, поскольку генетические различия в их структуре приводят к быстрому отторжению пересаженной ткани. Молекулы МНС I обнаруживаются на поверхности практически всех клеток и поэтому представляют эндогенные антигены, такие как вирусные белки и опухолевые маркеры.

Еще одним компонентом лимфоцитарной иммунной системы являются естественные киллеры. Естественные киллеры (НК клетки, CD16<sup>+</sup>) — это лимфоидные клетки, обнаруживаемые в крови и периферических иммунных органах, которые способны уничтожать раковые и инфицированные вирусами клетки в отсутствие предшествующей иммунизации и без привязки к антигенам МНС. Эти клетки иногда называют “нулевыми”, поскольку на их поверхности отсутствуют маркеры, характерные для Т- или В-лимфоцитов. Клетки этого класса способны лизировать клетки мишени как при прямом контакте с ними (в отсутствие антител), так и за счет антитело-зависимой

клеточной цитотоксичности (ADCC). Клетки NK имеют на своей поверхности рецепторы для константного фрагмента IgG (Fc-фрагмента) и будут уничтожать клетки-мишени, покрытые подобными антителами.

Как NK, так и цитотоксические (CD8+) Т-клетки синтезируют специализированные белковые молекулы, называемые “перфорином” и “цитолизинном”, которые структурно и функционально аналогичны компоненту системы комплемента C9, который связывается с поверхностной мембраной клетки, формирует трансмембранные каналы и приводит к осмотической смерти клетки.

В ходе гуморального иммунного ответа распознавание и контакт с антигеном, которому способствует связывание с Т-клеточным рецептором, приводит к пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов и началу синтеза антител.

Начальной стадией активации В-клеток является связывание антигена с находящимся на поверхностной мембране иммуноглобулином. При наличии вторичного сигнала (контакт с В- или Т-клетками), а также факторов роста (IL-4, -5, -6), выбрасываемых Т-хелперами, В-клетки начинают пролиферировать, у них начинается клональная экспансия, а затем они превращаются в зрелые плазматические клетки.

Процесс дифференцировки Th клеток начинается со связывания антигена с рецептором Т-клеток, несущих маркер CD4. Связывание антигена с альфа-бета или гамма-дельта рецепторами запускает каскад биохимических реакций, который приводит к активной пролиферации и дифференцировке Th клеток в Th1 или Th2 клетки через промежуточную стадию, называемую клетками Th0. Дифференцировка находится под контролем различных цитокинов [176, 198].

Важным фактором для дифференциации Th клеток является доза антигена. Если концентрация высока, дифференцировка направляется по Th2 типу, если небольшая - по Th1 [272].

Связывание Т-клеток с антиген-представляющими клетками индуцирует несколько каскадов биохимических реакций, которые приводят к началу синтеза Т-клетками интерлейкина-2 (IL-2, фактор роста Т-лимфоцитов). Задачей IL-2 является аутоактивация (за счет аутокринной стимуляции) Т-клеток путем связывания его с Т-клеточными рецепторами интерлейкина. Не случайно поэтому, соединения, которые усиливают синтез IL-2, такие как дегидроэпиандростерон, способствуют увеличению количества клеток CD4+. Кроме того, развитие и дифференциация Т-клеток усиливается за счет синтеза интерлейкина-1, который производится антиген-представляющими клетками.

Во время антигенной стимуляции, Th клетки начинают производить IL-2, и превращаются в Th0 клетки, способные производить еще и гамма-интерферон и IL-4 [308].

Активированные макрофаги синтезируют IL-12, который влияет на активность Th клеток и способствует их дифференциации в Th1 клетки. Интерлейкины, синтезируемые этими клетками, в свою очередь усиливают иммунный ответ и способствуют вовлечению макрофагов и других фагоцитов в атаку на внутриклеточные патогенные бактерии. Гамма-интерферон стимулирует синтез В-клетками комплемент-связывающих антител, которые также стимулируют макрофаги и мононуклеарные фагоциты к фагоцитозу. Кроме того, гамма-интерферон также привлекает в очаг воспаления другие лейкоциты, что усиливает воспалительную реакцию и стимулирует В-клетки к синтезу опсонизирующих антител. Общим результатом действия клеток Th1 будет активация процесса устранения вторгшихся микроорганизмов за счет фагоцитоза [201, 272, 307].

Выброс IL-4 стимулирует дифференцировку Th2 клеток. Они синтезируют достаточно большую группу цитокинов, включая IL-4, IL-5, IL-6 (фактор роста В-лимфоцитов), IL-10 и IL-13. Цитокины, синтезируемые Th2 клетками, обладают хемотактическим эффектом для В-клеток, базофилов и эозинофилов, а также способствуют росту и дифференциации этих клеток.

Клетки Th1 и Th2 способны ингибировать активность друг друга. IL-4, синтезируемый Th2 ингибирует развитие Th1 клеток, тогда как гамма-интерферон, синтезируемый Th1, ингибирует развитие Th2. Поэтому результирующий иммунный ответ в каждом конкретном случае направляется по одному из этих двух путей фагоцитоза [201, 272, 307]

Нами [14] было проанализировано содержание клеток в эпидермисе и дерме у пациентов как с глубокими, так и с поверхностными формами вульгарных угрей. Ввиду относительно небольшого количества проанализированных пациентов, мы не стали делить обследованных на эти две группы.

В эпидермисе обнаруживалось небольшое количество Т-лимфоцитов, главным образом за счет субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, количество Т-хелперов было очень незначительным, клетки Лангерганса встречались крайне редко. Как показано в таблице 3, в среднем в поле зрения при биопсии в эпидермисе можно было обнаружить менее одной клетки CD1b+, тем не менее, в нескольких полях зрения они присутствовали; в одном поле зрения определялось около 5 клеток, несших на себе маркеры CD3+; в среднем в каждом втором поле зрения встречалась одна клетка хелпер — CD4+, и в одном поле зрения обнаруживалось чуть более четырех цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркер CD8+. Иными словами, из каждых десяти зрелых Т-лимфоцитов, присутствовавших в эпидермисе, девять были цитотоксическими Т-клетками, и лишь одна - Т-хелпером.

Соответственно, отношение CD4+/CD8+ составляло 1:10. Надо заметить, что подобное соотношение не характерно для антимикробного иммунного ответа,

что подтверждается отсутствием в этом слое кожи иммуноглобулинов и В-лимфоцитов (клеток с поверхностными маркерами CD20). Вместе с тем показательно наличие, пусть и небольшое, антиген-представляющих клеток с маркерами CD-1. Клетки с этим поверхностным маркером, которые в данном исследовании встречались с частотой одна — четыре клетки на пять полей зрения, относят к “профессиональным” антиген-представляющим клеткам. Они связывают, перерабатывают и экспонируют на своей поверхности пептидные фрагменты антигена в комплексе с МНС молекулами. Они также обеспечивают ко-стимуляторные сигналы для активации Т- и В-клеток. Эти клетки могут мигрировать как внутри, так и вне лимфоидной ткани, и в коже они называются клетками Лангерганса.

Другие типы клеток, такие, как клетки, несущие на себе маркеры CD16 (естественные киллеры, НК-клетки), а также макрофаги (CD16+) в эпидермисе не встречались. Также в эпидермисе не было обнаружено отложения иммуноглобулинов. Таким образом, популяция иммунных клеток в эпидермисе была достаточно незначительной и представлена в основном клетками, осуществляющими противовирусную защиту.

В дерме, как и следовало ожидать, ввиду более богатого кровоснабжения обнаруживалось значительно большее количество клеток иммунной системы. Сразу можно заметить, что здесь основной антиген-представляющей клеткой были макрофаги, поскольку клетки с маркерами CD1b отсутствовали. Общее количество зрелых лимфоцитов (CD3+) было более чем в два раза большим, нежели в эпидермисе. Всего в дерме присутствовало немногим более 10 этих клеток в поле зрения. Основную субпопуляцию Т-лимфоцитов составляли Т-хелперы, в одном поле зрения обнаруживалось до 10 клеток CD4+. При этом, по сравнению с дермой, было резко снижено количество цитотоксических Т-лимфоцитов. Как видно из таблицы 3, количество цитотоксических Т-лимфоцитов составляло немногим менее одного на 2 поля зрения.

Таблица. 3. Иммунологические показатели в биоптатах кожи пациентов с вульгарными угрями [14].

CD маркер	Популяция клеток	Количество клеток в поле зрения	
		Эпидермис	Дерма
CD1	Клетки Лангерганса	0,75±0,45	0
CD3+	Т-лимфоциты	4,87±0,75	10,5±0,57
CD4+	Т-хелперы	0,59±0,39	9,6±0,39
CD8+	Цитотоксические Т-лимфоциты	4,28±0,39	0,45±0,39
CD14+	Макрофаги	0	11,8±0,39
CD16+	Естественные киллеры	0	9,6±0,39
CD20+	В-лимфоциты	0	0
Ig		0	1,13±0,23
IgM		0	0,56±0,18
IgG		0	0

IgA		0	0,60±0,12
-----	--	---	-----------

Значительно больше было в дерме макрофагов (CD14+) и естественных киллеров (CD16+). И тех и других встречалось примерно столько же, сколько зрелых Т-лимфоцитов (около 10 в поле зрения). Надо заметить, что полученные в данном исследовании результаты, совпадают с данными других авторов. Так, в статье, опубликованной в мае 1988 г в "British Journal of Dermatology" были изучены биопсии у пациентов с развивающимися вульгарными угрями, и было отмечено, что основными клетками, обнаруживаемыми в коже, являются лимфоциты. [278]

Отношение CD4+/CD8+ составляло 2,8:1, в нашем исследовании было отмечено в дерме значительно большее преобладание CD4+ над CD8+. Вместе с тем в данном исследовании соотношение составляло почти 20:1. В более поздних исследованиях та же группа авторов пришла к выводу, что основными клетками, медирующими воспаление при акне, являются CD4+. [221]

Надо заметить, что согласно данным, полученным Jeremy и соавт. [207], уже на самых ранних стадиях формирования акне — стадии микрокомедонов — отмечается увеличение количества CD3+, CD4+ Т-клеток, а также резкий рост числа макрофагов. Это сопровождается увеличением синтеза IL-1, а также E-селектина и VCAM-1 при нарушенной экспрессии интегринов. Согласно анализу, выполненному Layton и соавт. [221] в течение первых 6 часов в биоптатах кожи наблюдается периваскулярный инфильтрат, состоящий в основном из CD3+CD4+ клеток. Одновременно в сосудах увеличивается экспрессия ICAM-1, E-селектина, VCAM-1 и HLA-DR. Как в ранних, так и в более поздних инфильтратах (до 72 часов) наблюдались CD1+ клетки, а также ICAM-1 и HLA-DR. Авторы приходят к выводу, что воспаление при акне опосредуется клетками CD4+.



Было замечено, что при глубоких формах вульгарных угрей отмечается увеличение Т-лимфоцитов, при этом количество цитотоксических Т-лимфоцитов остается без изменения, а количество Т-хелперов и В-клеток увеличивается. В данном исследовании В-клетки не обнаруживались ни в эпидермисе, ни в дерме, что, однако, не исключает их наличие в очагах поражения в принципе, поскольку иммуноглобулины в дерме выявлялись, причем всех классов, с относительным преобладанием IgM.

Анализ биопсий пациентов с вульгарными угрями, встречающийся в литературе, обычно указывает на проникновение клеток, особенно лимфоцитов, в фолликулярную стенку и эпидермис, аналогично тому, что было отмечено в нашем исследовании.

На основании этих данных, можно прийти к выводу о том, что при вульгарных угрях наблюдается проникновение Т-лимфоцитов в фолликулярную стенку и в эпидермис, при этом в эпидермисе наблюдается некоторое обогащение цитотоксическими Т-лимфоцитами, в дерме наблюдается активация клеточного звена иммунитета.

Далее был проведен анализ иммунограммы периферической крови пациентов с вульгарными угрями для того, чтобы выяснить, какие изменения периферической крови сопоставимы с изменениями в биоптате. Результаты этого анализа представлены в таблице 4. Как видно из таблицы, у пациентов с вульгарными угрями отмечалось практически нормальное количество Т-лимфоцитов (70%), находящееся в пределах колебаний показателя в здоровой популяции. При этом отмечалось увеличение численности субпопуляции Т-хелперов, концентрация клеток CD4+ составляла 46%, и некоторое снижение численности субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов — концентрация клеток CD8+ была 17%. При этом соотношение CD4+/CD8+ составляло 2,7, что очень близко к описанному Norris и Cunliffe [278] отношению CD4+/CD8+ у пациентов с акне — 2,8:1.

Снижался уровень РТМЛ с ФГА до 68% и РТМЛ с конконовалином А до 78%. Несмотря на то, что различия со средними значениями в здоровой популяции были статистически достоверными, сами они не выходили за диапазон нормы. Количество В-лимфоцитов было несколько сниженным в периферической крови пациентов с вульгарными угрями, и при этом обнаруживалось увеличение концентрации IgA, она составляла 2,74 г/л и концентрации IgG — 20,5 г/л, а концентрация ЦИК была в пределах нормы. Нужно заметить, что в различных публикациях, посвященных анализу иммунограммы, у пациентов с вульгарными угрями встречаются разные данные относительно концентрации ЦИК. Одни авторы [117] указывают на то, что их концентрация снижена, другие [6] указывают на повышение концентрации ЦИК. В нашем исследовании было установлено, что концентрация ЦИК находится в пределах нормы, составляя  $59 \pm 23,7$ , однако встречались пациенты с относительно повышенной концентрацией ЦИК. Таким образом, в лимфоцитарной системе отмечался сдвиг в сторону Т-клеточного ответа с увеличением Т-хелперной субпопуляции и увеличением в В-клеточной системе продукции IgA.

При анализе биоптатов в дерме также было отмечено увеличение количества Т-хелперов и относительное накопление IgA. Иными словами, изменения иммунологических показателей в биоптатах дермы пациентов с вульгарными угрями отражали изменения в периферической крови. Однако нельзя было предположить, что эти изменения связаны с загрязнением биоптатов продуктами крови или пассивным проникновением клеток в дерму, потому что у пациентов с вульгарными угрями в периферической крови отмечалось относительное повышение IgG. В то же время в биоптатах ни в дерме, ни в эпидермисе отложение IgG не наблюдалось.

С другой стороны, концентрация IgM в крови не увеличивалась по сравнению с нормальной. Но при этом отмечалось отложение этих иммуноглобулинов в дерме. Аналогичным образом анализ фагоцитарной системы периферической

крови пациентов с вульгарными угрями продемонстрировал увеличение количества нейтрофильных гранулоцитов, они составляли 28%, и при этом повышалось фагоцитарное число до 87. Повышение как количества нейтрофилов, так и фагоцитарного числа было статистически достоверным по сравнению со средними значениями в нормальной популяции, однако эти значения находились в пределах нормы.

Таблица 4. Иммунологические показатели периферической крови пациентов с вульгарными угрями.

Т-лимфоциты (%)	70±1,3
CD4+	46±1,0
CD8+	17±1,2
CD4+/CD8+	2,7±0,10
PTML-ФГА (%)	63±1,1
PTML-Сон (%)	78±1,0
В-лимфоциты (%)	14±0,51
IgA (г/л)	2,74±0,05
IgM (г/л)	1,35±0,06
IgG (г/л)	20,5±0,75

ЦИК (ед)	59±23,7
Нейтр.(%)	28,0±1,2
Фагоцитарное число	87,0±1,6
ЛКТ	3,2±0,62

Следует заметить, что другие авторы [278] также отметили увеличение количества нейтрофилов, числа Т-лимфоцитов и увеличение концентрации CD4+ у пациентов с вульгарными угрями. Эти данные показывают, что концентрация CD8+ у пациентов с вульгарными угрями изменяется не очень существенно по сравнению со здоровой популяцией, а вот субпопуляция CD4+ увеличивается значительно. При этом фагоцитарное звено меняется в сторону как увеличения количества фагоцитов, так и изменения их степени активации.

По результатам анализа ЛКТ у пациентов с вульгарными угрями было установлено, что значение ЛКТ достоверно повышено по сравнению с нормальными значениями. Показатели ЛКТ в среднем составляли 3,2±0,62. Высокие значения ЛКТ указывают на то, что фагоциты не активировались и не выбрасывали свои лизосомально-катионные белки. В условиях хронического воспаления у пациентов с вульгарными угрями наблюдается заторможенность иммунного ответа и дефект активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита. Надо заметить, что другие авторы [99] установили активацию фагоцитарной системы у пациентов с вульгарными угрями, что не подтверждается данными нашего исследования, и может свидетельствовать о вторичном угнетении функции иммунной системы после её гиперактивации.

Таким образом, анализ состояния показателей иммунной системы у пациентов с вульгарными угрями указывает на наличие у них функционального

дисбаланса этой системы. Данные, полученные как нами, так и другими авторами, дают подтверждение точке зрения о ведущей роли CD4+ подсистемы в развитии иммунного воспаления при акне. Об этом говорит резко увеличенная концентрация CD4+ лимфоцитов в дерме, экспрессия HLA-DR (молекулы класса MHC II) и увеличение содержания в дерме макрофагов. Последнее дает косвенное указание на активацию Т-хелперной системы по Th1-типу. Об этом также свидетельствует увеличение синтеза самого IL-1 на ранних стадиях воспаления при акне и отсутствие поблизости В-лимфоцитов. Увеличивается фагоцитарный индекс. Вместе с тем, ряд признаков указывает на то, что иммунный ответ не протекает достаточно гладко. В эпидермисе отмечается достаточно большое количество цитотоксических (CD8+) клеток, а вот в дерме их содержание значительно снижается, причем это снижение компенсируется значительным количеством NK-клеток. Не следует при этом забывать, что цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) способны синтезировать интерферон-гамма, который будет активизировать фагоцитоз, активировать фагоциты, которые, в свою очередь, могут стимулировать дальнейшее развитие иммунного ответа по Th1 типу.

Однако в крови, несмотря на увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов и фагоцитарного индекса, ЛКТ увеличен, что свидетельствует о недостаточной активации нейтрофилов. Хотя, конечно, акне является кожным процессом, и нейтрофилам нет необходимости активироваться в кровотоке, увеличение их числа свидетельствует о том, что звено иммунной системы, представленное циркулирующими клетками, вовлечено в иммунный ответ, и этот ответ функционально недостаточен.

Похоже, что процесс активации по Th1 типу остается незавершенным, и поэтому организм переключается на иные механизмы борьбы с чужеродным материалом.

Одним из косвенных признаков незавершенности ответа по Th1 типу служит и резко сдвинутое в сторону CD4+ соотношение клеток в дерме. Если бы процесс действительно направился по типу клеточного иммунного ответа — что логично, принимая во внимание один из важнейших патогенетических механизмов — повреждение собственных клеток свободными жирными кислотами, возникающими вследствие липолиза кожного сала — то следовало бы ожидать большего количества цитотоксичных клеток. Вместо этого наблюдается активизация относительно неспецифичного — Th-независимого — механизма клеточного иммунитета — увеличивается концентрация NK клеток.

Почему же иммунный ответ не развивается в сторону Th1, несмотря на признаки ранней активации его по этому пути? Ответом может являться иммуномодулирующее действие ЦНС, а именно гипоталамо-гипофизарной области. Уже давно известно, что стресс приводит к повышению уязвимости к инфекциям и относительной недостаточности иммунной системы. Причина этого кроется в выработке в состоянии стресса двух типов гормонов, которые модулируют иммунный ответ. Кортикостероиды приводят к подавлению синтеза IL-12. Это, в свою очередь блокирует дальнейшую дифференцировку и пролиферацию Th1 клеток. Иммунная система получает возможность развивать иммунный ответ по типу Th2. Кроме того, кортикостероиды напрямую стимулируют Th2 клетки, способствуя выработке IL-4. [158, 110, 299] Следует помнить, что именно выработка этого интерлейкина способствует направлению иммунного ответа по Th2 типу. Катехоламины также ингибируют синтез IL-12 (за счет действия через бета-адренергические рецепторы [158, 286, 192], а также подавляют синтез ФНО-альфа моноцитами, что опосредованно вызывает подавление синтеза IL-10. Все это приводит к направлению иммунного ответа по Th2 типу [195, 318, 277, 215, 355].

Несколько более сложным является действие субстанции Р, которая, с одной стороны, способна индуцировать макрофагальный синтез ФНО-альфа и IL-12 [250, 213], однако, с другой стороны, воздействуя на тучные клетки, приводит к высвобождению гистамина, который через H1-рецепторы будет подавлять Th1 ответ, а через H2-рецепторы - стимулировать Th2 лимфоциты [168, 132].

Результатом этих влияний со стороны центральной нервной системы является изменение соотношения Th клеток и направление ответа в сторону гуморального иммунитета.

В этой ситуации при высоком уровне гормонов стресса в крови иммунный ответ, начавшись как Th1 и направленный на решение задач, свойственных клеточному иммунитету, оказывается оборванным. Организм местно пытается скомпенсировать этот иммунологический дефицит, активируя Th-независимую систему цитотоксических НК (тем более что, стрессорные гормоны - катехоламины приводят к мобилизации НК клеток из депо).

Следует помнить, что один из важнейших патогенетических факторов повреждения при акне — свободные жирные кислоты — имеющие множественные механизмы действия, один из них — это связывание со свободными аминокислотными группами поверхностных белков клеток и, таким образом, модификация их. Подобная модификация является практически универсальным сигналом “старых” макромолекул, и организм тщательно следит за удалением их носителей, будь то перекисно-модифицированные липопротеиды или клетки. Именно поэтому логично, что организм всеми путями старается включить клеточный иммунитет и “избавиться” от поврежденных клеток. Вполне возможно, что гиперкератинизация, возникающая при акне, является следствием недостаточности иммунного ответа, направленного на скорейшее удаление поврежденных клеток, и именно этот дефект создает возможность порочного круга, приводящего к ускоренному размножению Р.акне, липолизу кожного сала и еще большему повреждению сальной железы.

Учитывая все это, представляется, что микробная гиперколонизация не является пусковым фактором, определяющим иммунологический ответ при вульгарных угрях. Важнейшим компонентом патогенеза могут являться стресс-индуцированные нарушения иммунитета.

### *Нейроэндокринная система кожи*

#### **М-опиатная рецепторная система эпидермиса.**

Bigliardi и соавторы показали [109], что человеческие эпидермальные кератиноциты экспрессируют функционально активный  $\mu$ -опиатный рецептор, кроме того, кератиноциты специфически связывают и также продуцируют лиганд для м-опиатного рецептора и производное проопиомеланокортина —  $\beta$ -эндорфин. Bigliardi и соавторы [109] продемонстрировали, что  $\mu$ -опиатные рецепторы продуцируются кератиноцитами и не только экспрессированы на них, но и представлены в безмиелиновых периферических нервных окончаниях дермы и эпидермиса. Некоторые из периферических нервных волокон также производят лиганд  $\beta$ -эндорфин.  $\beta$ -эндорфин продуцирующие кератиноциты расположены вокруг концов безмиелиновых нервных волокон. Эти результаты показывают, что существует прямая связь между нервами и эпидермисом, которая опосредуется опиоидной рецептурной системой. Кератиноциты могут воздействовать на безмиелиновые нервные волокна в эпидермисе напрямую, секретировав  $\beta$ -эндорфин. С другой стороны нервные волокна также могут секретировать  $\beta$ -эндорфин и тем самым влиять на миграцию, дифференцировку и производство цитокинов кератиноцитами. Эти данные дают новое понимание нейрогенного воспаления и влияния стресса при различных кожных заболеваниях.



## **Нейропептиды и сальные железы.**

Имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что кожная нервная система регулирует как физиологические, так и патофизиологические функции, такие как рост и дифференцировка клеток, воспаление, репарацию поврежденных тканей. Кожные нервные волокна и воспалительные клетки способны высвобождать нейромедиаторы и, таким образом, активировать специфические рецепторы на целевых клетках: на клетках-мишенях в коже или приходящих туда иммунокомпетентных клетках [12]. Кожные нейромедиаторы представлены классическими нейротрансмиттерами, такими как, катехоламины и ацетилхолин. Нейропептиды включают субстанцию P, пептид-регулируемый геном кальцитонина (CGRP), вазоинтестинальный пептид (VIP), пептиды — производные проопиомеланокортина (POMC), такие как б-меланоцит стимулирующий гормон (б-MSH). Эти нейропептиды могут высвобождаться как из чувствительных, так и из автономных нервных волокон, а также из некоторых типов эпидермальных и дермальных клеток [257].

Иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что нервные волокна, иммунореактивные по содержанию субстанции P, находятся вблизи от сальных желез, и что нейтральная эндопептидаза экспрессирована в герминативных клетках сальной железы в коже пациентов с вульгарными угрями. Фактор роста нервов обнаруживали только внутри герминативных клеток. Toyoda M. и Morohashi M. [349] отмечали увеличение количества тучных клеток и выраженную экспрессию эндотелиальных молекул адгезии лейкоцитов 1 типа на посткапиллярных венулах в областях непосредственной близости с сальными железами. In vitro уровень и экспрессия фактора стволовых клеток фибробластами находятся под контролем субстанции P. После того как образцы нормальной кожи были подвергнуты воздействию субстанции P, обнаруживали значительное увеличение размеров сальных желез и увеличение количества вакуолей, содержащих сало в клетках сальных желез.

Более того, добавление субстанции Р к культуре клеток кожи приводило к увеличению экспрессии нейтральной эндопептидазы в эндоплазматическом ретикулуме и в аппарате Гольджи внутри герминативных клеток сальной железы [350].

Таким образом, субстанция Р, синтез которой стимулируется в условиях стресса, в свою очередь стимулирует развитие цитоплазматических органелл в клетках сальных желез, стимулирует герминативные клетки сальных желез и индуцирует значительное увеличение площади сальной железы [349].

Субстанция Р стимулирует как пролиферацию, так и дифференцировку сальных желез. Кроме того, субстанция Р индуцирует экспрессию нейтральной эндопептидазы — мощного нейропептид-деградирующего фермента герминативных клеток сальных желез и стимулирует выработку Е-селектина венулами, расположенными рядом с сальными железами. Кожа лица у пациентов с вульгарными угрями характеризуется богатой иннервацией, увеличенным количеством содержащих субстанцию Р нервов и тучных клеток, а также достаточно выраженной экспрессией нейтральной эндопептидазы в сальных железах и Е-селектина в окружающих сальную железу венулах, по сравнению с нормальной кожей [351]

Субстанция Р усиливает пролиферацию тучных клеток за счет увеличения экспрессии фактора стволовых клеток фибробластами. Продукты дегрануляции тучных клеток: IL-6 и ФНО- $\beta$  индуцируют экспрессию факторов роста нервов, которые в свою очередь приводят к усилению иннервации и экспрессии Е-селектина.

Эти данные позволяют предположить участие нейрогенных факторов, таких как нейропептиды, в патогенезе вульгарных угрей и объяснить возможные механизмы ухудшения течения вульгарных угрей с точки зрения неврологии [351].

## **Анализ центральных представительств вегетативной нервной системы по уровню опиоидных нейропептидов и их взаимосвязь с психоэмоциональным статусом больных вульгарными угрями**

Под эндогенной опиоидной системой подразумевается совокупность эндогенных опиоидных пептидов и их рецепторов [98]. Свое название опиоиды получили из-за эффектов, обладающих в той или иной степени сходством с воздействием морфина. Первоначально считалось, что эндогенные опиаты ответственны лишь за реакции восприятия и регуляции болевой чувствительности в организме. Позднее было показано участие опиатов практически во всех процессах жизнедеятельности организма, в том числе в поддержании гомеостаза. Эндогенные опиоиды образуются в результате расщепления трех разных молекул предшественников, дающих начало соответственно трем группам опиоидов: эндорфинам, энкефалинам, динорфинам. Эндорфины образуются при расщеплении проопиомеланокортина.

С помощью радиоиммуногистохимических методов обнаружена локализация нейропептидов в ЦНС и периферических тканях. В мозге обнаружены 2 группы иммунореактивных клеток к бета-эндорфину. Одна из них локализована в аркуатном ядре гипоталамуса, вторая – под вентромедиальным ядром. Эти клетки дают начало крупным длинным волокнам, проходящим через передний гипоталамус, конечную полоску и вдоль средней линии мозга в центральное серое вещество, доходя до синего пятна [334]. В ЦНС эндорфины вырабатываются в гипоталамусе и гипофизе, и иммуногистохимически установлено, что бета-эндорфины локализуются в телах нервных клеток гипоталамуса. Более широко в ЦНС представлены энкефалины. Предполагают, что энкефалины вырабатываются в гипоталамусе и подразделяются на метионин- и лейцин-энкефалины. Волокна, содержащие энкефалины, образуют энкефалиновые пути, которые проходят в составе диагонального пучка Брока,

септогипоталамического тракта, вентрального амигдалофугального тракта, тубероинфундибулярного тракта вдоль спинного мозга в области интермедиальных ядер. Эти пути соединяют вентральную покрывку, центральное серое вещество и продолговатый мозг с преганглионарными клетками спинного мозга [360]. Динорфиновые иммунореактивные клетки обнаружены практически во всех отделах мозга, но наибольшее их количество отмечено в гипоталамических ядрах. Большое количество динорфина содержится в задней доле гипофиза. Энкефалиновые нейроны и их волокна обнаружены также на пре- и постганглионарном уровне симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

На сегодняшний день известно также несколько видов опиатных рецепторов — мю, дельта, сигма, каппа и эpsilon рецепторы. Морфин обладает высоким сродством к мю-рецепторам, энкефалины чаще взаимодействуют с дельта рецепторами, а эндорфины более избирательны в отношении мю- и эpsilon-рецепторов.

Характерно, что опиатные рецепторы различных областей ЦНС имеют неодинаковую чувствительность к эндорфинам и энкефалинам. Клетки гипофиза обладают примерно в 40 раз большим сродством к бета-эндорфину, чем к энкефалинам, а клетки головного мозга имеют большее сродство к энкефалинам.

Механизм освобождения эндогенных пептидов является  $K^+$  стимулируемым,  $Ca^{++}$  зависимым. Подобно другим нейромедиаторам, эндогенные пептиды могут подвергаться обратному захвату. Освобождение бета-эндорфина находится под контролем кортикотропин-рилизинг фактора, он стимулирует высвобождение бета-эндорфина клетками передней доли гипофиза и не влияет на клетки средней доли, синтезирующие бета-эндорфин [280]. Выделение бета-эндорфина также находится под тоническим контролем дофамина.

Определенная роль в контроле секреции опиатов принадлежит антагонистам и

агонистам серотонина, их введение приводит соответственно к снижению или возрастанию уровня бета-эндорфин-иммунореактивности плазмы крови [313]. Вазопрессин эффективно повышает выработку и освобождение бета-эндорфина и АКТГ, в основном в передней доле гипофиза. В присутствии вазопрессина в 4 раза возрастает активность кортико-тропин-рилизинг-фактора. Ангиотензин- 2, субстанция Р, вазоактивный интестинальный пептид, холецистокинин ускоряют освобождение эндогенных опиоидных пептидов [179]. На уровень эндогенных опиоидных пептидов влияют также эстрогены, тиреоидный статус, стресс и другие факторы [326].

Широкая распространенность и многообразие функций опиатов позволили отнести их к классу регулярных пептидов.

Принято считать, что эндорфины могут играть существенную роль в поддержании психофизиологического состояния (ПФС) человека. Так, например, бета-эндорфин рассматривают как модулятор настроения и чувства комфорта и даже как медиатор эйфории. При повышенном уровне бета-эндорфинов в крови отмечают высокую самооценку и аффективная стабильность, а возрастание концентрации бета-эндорфина в плазме под воздействием физических упражнений или акупунктуры сопровождается улучшением самочувствия, снижением уровней тревожности и депрессии [51].

Наоборот, проявления тревожности и чувство физического дискомфорта могут быть связаны со значительным, достоверным снижением концентрации бета-эндорфина в крови, а внутривенное введение бета-эндорфина на этом фоне способно уменьшить тревожность и улучшить настроение [51]. По мнению ряда авторов, изменения уровня бета-эндорфина играют патогенетическую роль в развитии ряда психических и неврологических заболеваний, например, при некоторых депрессивных расстройствах имеется дефицит БЭ в сыворотке крови больных, а успешное лечение депрессий сопровождается достоверным повышением уровня и БЭ [98]. Предполагают, что утомление, характерное для

синдрома хронической усталости, может быть связано с низким уровнем БЭ, а возрастание концентрации БЭ может снижать субъективное восприятие утомления [51].

Мы провели анализ содержания бета-эндорфинов в плазме крови больных себореей [14]. У больных себореей, осложненной поверхностными формами вульгарных угрей, до лечения отмечается достоверное снижение уровня бета-эндорфина в плазме крови до  $4,35 \pm 0,54$  пмоль/л у мужчин и  $5,04 \pm 0,97$  пмоль/л у женщин (в контроле —  $7,62 \pm 0,97$  пмоль/л) ( $p < 0,001$ ). Достоверных различий между уровнями бета-эндорфинов у мужчин и женщин не было.

У больных себореей, осложненной глубокими формами вульгарных угрей отмечается достоверное снижение уровня бета-эндорфина в плазме крови до  $3,91 \pm 0,62$  пмоль/л у мужчин и  $4,1 \pm 1,01$  пмоль/л у женщин (в контроле —  $7,62 \pm 0,97$  пмоль/л) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных себореей отмечается снижение уровня эндогенных опиоидов, которое может оказывать негативное патогенетическое действие на течение заболевания.

Одним из методов, позволяющих воздействовать на уровень эндогенных опиоидов с целью их нормализации является транскраниальная электростимуляция (ТЭС). Этот метод был вначале разработан для проведения анальгезии. Одним из возможных механизмов развития анальгезии при ТЭС является активация эндорфинных структур антиноцицептивной системы (АНС) [2,3,57]. Более поздними работами показано участие серотонинергических и дофаминергических структур в реализации стимуляционной анальгезии [66]. Опиоидная природа АЭ при ТЭС методом В.П. Лебедева и соавторов подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими наблюдениями.

В ликворе практически здоровых лиц средняя концентрация бета-эндорфина составляет  $19,1 + 0,9$  пМ/л. ТЭС вызывает повышение уровня бета-эндорфинов в крови и ликворе у больных в несколько раз [85]. У пациентов с хронической болью концентрация бета-эндорфинов, как правило, в 1,5 раза ниже, чем у здоровых и составляет около  $11,9 + 0,8$  пМ/л. После 30 минут ТЭС содержание бета-эндорфинов возрастает в среднем в 5,8 раз и достигает уровней здоровых лиц. Подобные результаты получены и при других исследованиях [224,225]. Снижение концентрации опиоидов может быть связано с тем, что при хронической болевой импульсации эндорфинные механизмы АНС ослабляются из-за постоянного перенапряжения и восстанавливаются в процессе проводимой терапии. Возрастание содержания бета-эндорфинов в ликворе здоровых лиц и у пациентов с хронической болью практически до одного уровня под влиянием ТЭС в анальгетическом режиме может свидетельствовать о том, что ТЭС блокирует тормозное воздействие болевых потоков и активизирует эндорфинный механизм антиноцицепции. Интересно отметить, что аналогичные изменения в содержании эндогенных опиатов отмечаются при рефлексотерапии [222,223].

Болеутоляющий, гемостабилизирующий и другие эффекты опиатов, в том числе и морфина, связаны с  $\mu$ -опиатными рецепторами. Изучение конкурентного связывания *in vivo* эндогенных опиатов и меченного  $2^{*}125$  йод-морфина в мозге крыс при ТЭС выявило отсутствие синергизма в действии морфина и эндогенных опиатов и показало нецелесообразность совмещения наркотических анальгетиков и ТЭС в клинике [85].

Эффект ТЭС не ограничивается только анальгезией, а является значительно более распространенным, причем и в этих случаях воздействие оптимальными параметрами тока также имеет первостепенное значение.

В работах последних лет было обнаружено, что опиоидные пептиды способствуют ускорению процессов репарации в разных тканях и структурах

организма: в желудочно-кишечном тракте, кожных покровах, сердечной мышце. Была выдвинута гипотеза, согласно которой опиоидные пептиды играют важную роль в процессах поддержания структурного гомеостаза организма. Изучено влияние электростимуляции головного мозга на процессы репарации. В качестве модели был избран процесс заживления кожных ран спины у крыс. Оказалось, что ТЭС ускоряет заживление раневых дефектов в среднем на 17-20%. Налоксон, блокировавший АЭ ТЭС, купировал и ранозаживляющее действие этой процедуры [59]. Активация АНС стимулирует также регенераторные процессы нервных стволов, что подтверждено опытами с перерезкой седалищного нерва у крыс. Под действием ТЭС достоверно снижается АКТГ [16].

Лебедев и соавт.[62] в слепом рандомизированном исследовании с пассивными плацебо-контролями показали, что ТЭС достоверно уменьшает степень утомления и коррелирующие с ним показатели психофизиологического состояния практически здорового человека. На испытуемых с более высоким исходным уровнем утомления эффект ТЭС был более выражен, что свидетельствует о гомеостатическом характере действия ТЭС.

На сегодняшний день различают центральные и периферические эффекты ТЭС. К центральным эффектам ТЭС относятся: анальгезия, стресспротективный и стресскуративный эффекты, стабилизация центральных механизмов сосудистой регуляции, устранение алкогольного абстинентного синдрома. К периферическим лечебным эффектам относятся: стимуляция процессов репарации, стимуляция иммунитета, антиаллергический эффект.

Анальгезия обусловлена активацией опиоидных механизмов антиноцицептивной системы. Поток восходящих болевых импульсов частично или полностью блокируется на разных уровнях проведения. Проявление анальгетического эффекта не зависит от локализации болевого очага и более выражено при интенсивной постоянной боли. Анальгезия устраняется



блокатором опиоидных рецепторов – налоксоном и не возникает у животных и пациентов толерантных к морфину и другим опиатам. Несмотря на опиоидный механизм анальгезии, вызываемой с помощью аппарата «ТРАНСАИР-01П», явлений привыкания и пристрастия к процедуре не возникает. Наоборот, по мере лечения длительность анальгетического последствия увеличивается.

Стабилизация центральных механизмов сосудистой регуляции обусловлена стабилизирующим действием эндогенных опиоидов на работу сосудодвигательного центра вентро-латеральной части продолговатого мозга. Эффект выражается в уменьшении возмущающих сосудистых рефлексов и нормализации артериального давления. Эффект устраняется налоксоном и выражен максимально при режиме воздействия, вызывающем анальгезию [85].

Устранение алкогольного абстинентного синдрома возникает при воздействиях, аналогичных анальгетическому режиму. Опиоидная природа эффекта доказана строгой корреляцией его выраженности с увеличением концентрации бета-эндорфина крови. После лечения с помощью ТЭС отмечено существенное уменьшение последующей депрессии и явлений «тяги» [52].

ТЭС обладает иммуномодулирующим эффектом в индуктивную фазу антителообразования, особенно в условиях угнетения иммунного ответа. Отмечена стимуляция фагоцитарной активности нейтрофилов, активация натуральных киллеров и угнетение супрессоров. В соответствии с этим в клинике отмечено заметное уменьшение числа гнойных осложнений после операций. Показано отчетливое тормозящее влияние на рост имплантируемых эпителиальных и соединительнотканых злокачественных опухолей.

Клинически установлен выраженный лечебный эффект ТЭС при лечении ряда аллергических заболеваний: бронхиальной астмы, астматического бронхита. Иммуномодулирующие эффекты ТЭС проявляются только в анальгетическом режиме и устраняются налоксоном [60].

Мы проанализировали [14] содержание бета-эндорфина в плазме крови больных себореей после проведения 10 сеансов ТЭС и через месяц после окончания лечения.

После десяти сеансов ТЭС уровень бета-эндорфина достоверно повышался как у мужчин, так и у женщин до  $12,7+0,62$  пмоль/л ( $p<0,001$  для различий с уровнем до лечения) и  $15,6+0,68$  пмоль/л ( $p<0,001$  для различий с уровнем до лечения) соответственно, превышая данные контрольной группы почти в 2 раза. Через месяц после окончания лечения уровень бета-эндорфина оставался на нормальных величинах и составил  $8,05+0,61$  пмоль/л ( $p<0,01$  для различий с уровнем до лечения) у мужчин и  $7,91+0,82$  пмоль/л у женщин ( $p<0,05$  для различий с уровнем до лечения).

У пациентов с себореей, осложненной глубокими формами вульгарных угрей после десяти сеансов ТЭС уровень бета-эндорфина достоверно повышался как у мужчин, так и у женщин до  $13,1+0,8$  пмоль/л ( $p<0,001$  для различий с уровнем до лечения) и  $15,5+0,77$  пмоль/л ( $p<0,001$  для различий с уровнем до лечения) соответственно, превышая данные контрольной группы почти в 2 раза. Через месяц после окончания лечения уровень бета-эндорфина оставался на нормальных величинах и составил  $8,3+0,68$  пмоль/л у мужчин ( $p<0,001$  для различий с уровнем до лечения) и  $7,65+0,83$  пмоль/л у женщин ( $p<0,001$  для различий с уровнем до лечения).

Таким образом, наличие себореи сопровождалось выраженным снижением уровня бета-эндорфинов, что могло сказываться на их психологических показателях (повышенная тревожность, раздражительность и т.д.). После проведения ТЭС содержание бета-эндорфинов резко повышалось и даже через месяц после проведения последней процедуры оставалось значительно выше, чем до лечения — на уровне здоровых лиц. Биохимические изменения подтверждались изменениями в психологическом состоянии больных - после проведения 10 сеансов ТЭС практически все больные себореей, осложненной

как поверхностными, так и глубокими формами вульгарных угрей, отмечали улучшение настроения, исчезновение усталости и общей слабости, уменьшение эмоционального напряжения и раздражительности, также отмечалось достоверное снижение уровня ситуационной тревоги, определяемой по шкале самооценки [94]. Интенсивность улучшения этих показателей психоэмоционального состояния увеличивалась с каждым последующим сеансом. Кроме того, наблюдалось выраженное клиническое улучшение состояния пациентов.

Табл. 5. Клиническая динамика состояния пациентов на фоне ТЭС-терапии

Группа	Полное выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение
Группа 1	21,7%	46,3%	32%
Группа 2	5,7%	31,4	62,8%

Через месяц после окончания ТЭС с восстановлением содержания бета-эндорфина в плазме крови происходила полная редукция астенической симптоматики.

Таким образом, использование ТЭС-терапии позволило подтвердить важную роль нарушения функционирования ЦНС в генезе вульгарных угрей, подтвердить важность стресса для развития этого состояния и необходимость учета этих факторов при планировании этиопатогенетической терапии.

## Механизмы прогрессирования и ремиссии acne vulgaris

Для того чтобы смоделировать вульгарные угри *in vitro* Downie и соавторы изолировали воронку (*infundibulum*) волосяного фолликула человека и продемонстрировали, что она может поддерживаться в культуре органа. Чтобы смоделировать различные стадии угревой болезни Downie и соавт.[146] подвергали *infundibulum* воздействию различных цитокинов. Воздействие на *infundibulum* 1 нг/мл интерлейкина-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) приводило к появлению гистологических изменений *in vitro* неотличимых от комедонов, развивающихся *in vivo* в человеческой коже. Это особенно интересно, поскольку Ingham и соавторы показали, что комедоны *in vivo* обогащены биоактивностью аналогичной интерлейкину-1 $\alpha$ . Интересно, что IL-1 $\alpha$  *in vitro* не индуцирует инфундибулярную экспрессию кератиноцитами внутриклеточной молекулы адгезии (ICAM)-1 или человеческих лейкоцитсвязанных антигенов (HLA)-DR, таким образом, подтверждая, что IL-1 $\alpha$  модулирует невоспалительный комедоногенез *in vitro*.

В противоположность этому, после воздействия 10 нг/мл фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  или 100 ед/мл интерферона- $\gamma$  в *infundibulum* экспрессируется молекула (ICAM)-1, интерферон- $\gamma$  также индуцирует экспрессию (HLA)-DR. Таким образом, эти два цитокина: (TNF)- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$  являются провоспалительными веществами.

Эпидермальный фактор роста (EGF) или трансформирующий фактор роста- $\alpha$  (TGF)- $\alpha$  в дозе 5 нг/мл вызывают дезорганизацию архитектуры воронки волосяного фолликула, подобную той, что наблюдается при наиболее тяжелых случаях акне. Таким образом, подвергая *infundibulum* человека воздействию различных цитокинов, можно моделировать морфологические и воспалительные аспекты вульгарных угрей. Отдельные высыпные элементы при акне спонтанно разрешаются, и ремиссия связана с ингибированием

липогенеза в сальной железе, открывающейся в поврежденный проток. Это ингибирование происходит как ответ на повреждение сальной железы и связано с уменьшением и дедифференциацией сальной железы. Дедифференциация сальной железы или ответ на повреждение при вульгарных угрях, по всей вероятности, гистологически является превращением себоцитов в кератиноциты. Базальные себоциты, похоже, имеют возможность для дедифференциации также как при эпидермальном повреждении эпителиальных клеток, произошедших из сальной железы, они могут мигрировать в эпидермис и формировать сквамозный эпителий. Интересно, какие цитокины могут приводить к этой дедифференциации при акне? Когда человеческие сальные железы, изолированные в культуре клеток, подвергаются воздействию *in vitro* эпидермального фактора роста или трансформирующего фактора роста, то это приводит к ингибированию липогенеза и гистологически к измененной дифференциации себоцитов в кератиноцитоподобный фенотип. Downie и соавторы [146] сформулировали гипотезу: цитокины и факторы роста, которые вначале приводят к появлению повреждений *infundibulum* при акне, могут, распространяясь вниз по железе, вызывать атрофию и дедифференциацию сальной железы. Такая гипотеза соответствовала бы естественному течению заболевания, и, кроме того, соответствовала бы принципу бритвы Окама, минимизируя количество медиаторов, которые контролируют развитие заболевания. Поэтому в своих исследованиях Downie и соавт. подвергали человеческую сальную железу воздействию цитокинов и факторов роста, которые являются наиболее важными для вульгарных угрей, а именно IL-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , EGF/TGF- $\alpha$ . По результатам этих исследований получилось, что цитокины могут индуцировать изменения *infundibulum*, которые обнаруживают при акне, а именно: гиперкорнификацию *infundibulum*, экспрессию ICAM-1 и HLA-DR, изменения морфологии *infundibulum*, которые также приводят к ингибированию секреции липидов сальной железой. Поскольку, считается, что вульгарные угри провоцируются *P.acnes*, и

поскольку *P. acnes* зависит от сала для своего питания, ингибирование продукции сала приводит к ремиссии заболевания, ингибируя колонизацию *P. acnes*. Получается, что дедифференциация себоцитов происходит в тоже время, когда происходит формирование комедона, предполагая, что оба эти процесса опосредуются похожими веществами. *In vivo* богатыми источниками IL-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\alpha$  являются лимфоциты, моноциты и макрофаги, в то время как кератиноциты являются богатыми источниками IL-1 $\alpha$  и TGF- $\alpha$ . Поэтому Downie и соавторы [146] предполагают двойную модель для развития вульгарных угрей, при которой источниками IL-1 $\alpha$  и TGF- $\alpha$  могут быть либо кератиноциты *infundibulum*, либо клетки воспалительной и иммунной системы, в то время как источником ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  являются клетки воспалительной и иммунной системы.

Известно, что тяжесть вульгарных угрей коррелирует со скоростью производства сала у пациента, а также имеется некоторая корреляция с количеством *P. acnes* на поверхности кожи. Downie и соавторы предполагают, что *P. acnes* и кожное сало вовлечены в развитие повреждений при акне. Поскольку атрофия сальной железы связана с комедогенезом, и комедогенез является обратимым, вполне возможно, что обратимость является следствием снижения продукции сала в каждой сально-волосистой единице индивидуально. *P. acnes* могут провоцировать высвобождение цитокинов 3 различными путями: во-первых, *P. acnes* гидролизуют триацилглицериды до свободных жирных кислот, которые являются токсичными для клеток. Гидролиз, индуцированный *P. acnes*, может приводить к высвобождению IL-1 $\alpha$  и TGF- $\alpha$  напрямую из травмированных кератиноцитов *infundibulum*, таким образом, провоцируя реакцию гиперкератинизации и разрушения *infundibulum*, управляемую по механизму "прямой-обратной связи".

Во-вторых, поскольку антитела против *P. acnes* часто встречаются в сыворотке пациентов, *P. acnes* и её клеточные компоненты могут усиливать воспаление,

активизируя комплемент как по классическому, так и по альтернативному пути. В результате чего высвобождаются комедогенные (IL-1 $\alpha$ ), воспалительные (ФНО- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ) и деструктивные (TGF- $\alpha$ ) цитокины из клеток воспалительной и иммунной системы.

В-третьих, микробные антигены грампозитивных *P.acnes* (растворимые пептидогликаны, липотейхоевые кислоты) могут напрямую инициировать провоспалительное высвобождение цитокинов при помощи активации второго типа рецепторов. Эти рецепторы имеют общий сигнальный каскад с рецепторами IL-1 и IL-18, в результате чего активируется NF-kB, которая в свою очередь приводит к активации генов, вовлеченных в воспаление кожи. IL-1 $\alpha$ , ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\alpha$ , высвобождаемые по этим путям, кроме того, могут ингибировать производство и синтез сала.

### ***Системные факторы***

#### **Генетика**

Себорея имеет явно наследственную природу, однако точный механизм наследования заболевания не установлен. Скорее всего, речь идет о мультифакториальном наследовании.

Известно, что тяжелая форма заболевания характерна для кариотипа XYU [93]. Эта хромосома встречается с частотой 1:1000. Однако конглобатные акне у людей с XYU –синдромом развиваются только в 1 из 7 случаев. К характерным клиническим проявлениям данного синдрома относятся: рост более 180 см, умственную отсталость и склонность к агрессивному поведению.

На степень тяжести акне влияют и расовые различия, так у белых европейцев и народов Кавказа, по сравнению с афро-американцами и японцами, значительно чаще встречаются тяжелые формы акне.

Исследования на близнецах не дали однозначного ответа. S. Walton и соавт. [364] сообщили, что у однояйцевых близнецов отмечено практически идентичное выделение кожного сала, но степень тяжести вульгарных угрей различна. Однако С. Moss и J. Savin [273, 274] считают, что данные о дискордантности монозиготных близнецов по степени тяжести вульгарных угрей недостаточно надежны, поскольку в исследовании было мало пациентов с тяжелыми формами заболевания.

Так как акне возникает в результате увеличения производства сала, инфекции и воспаления сально-волосяного протока и фолликулярного гиперкератоза протока, следует проанализировать генетическую детерминированность каждого из этих этапов в отдельности.

Первое — увеличение синтеза кожного сала — находится под контролем генетических факторов. Активность сальных желез зависит от андрогенов, причем как концентрация активного несвязанного гормона, так и активность андрогеновых рецепторов, скорее всего, находятся под генетическим контролем. Экскреция сала значительно выше у мужчин, нежели у женщин, и у мужчин с двумя "Y" хромосомами (XY<sup>Y</sup>) отмечено более тяжелое течение угревой болезни. В литературе описаны случаи с пациентами, у которых были более тяжелые угри и более обильное выведение сала на одной стороне спины по сравнению с другой, что говорит о наличии генетической мозаики. Другая мозаичная ситуация — невус Беккера — порок развития эпидермиса и волосяных фолликулов, он возникает на верхней части туловища у мужчин в пубертате в 5 раз чаще, чем у женщин.

Фолликулярный гиперкератоз протока также может находиться под влиянием генетических факторов. Гидраденит — другое фолликулярное заболевание, приводящее к закупорке протока, по всей вероятности, наследуется по доминантному типу, стеатоцистома мультиплекс (аутосомно-доминантное заболевание, проявляющееся развитием многочисленных эпидермальных кист,



состоящих из недоразвитых волосяных фолликулов и заполненных салным материалом), судя по связи с врожденной пахионихией (редкая форма наследственной ладонно-подошвенной кератодермии, характеризующаяся гиперкератозом ладоней и подошв, фолликулярным гиперкератозом на лице и лейкокератозом слизистых рта), может являться следствием заболевания кератина [274, 325].

По данным Sawaya M.E. (1998) и Yong E.L. (2000) у пациентов с акне имеются структурные генетические изменения андрогеновых рецепторов, заключающиеся в изменении периферического ответа на андрогены. В свою очередь, Paraskevidis A. и соавт. (1998) сообщали о преобладании определенного аллеля гена цитохрома р 450 у пациентов с акне, и предположили, что эта мутация может отвечать за быстрое разрушение естественных ретиноидов, приводящее к нарушениям дифференцировки кератиноцитов, гиперкератинизации пилосебацейного канала фолликула, и как следствие — его закупорке.

Таким образом, генетические факторы могут играть значительную роль в развитии патологии сальных желез, однако лишь в том случае, когда на генетическую предрасположенность наслаивается воздействие вредных факторов окружающей среды.

### **Психофизиологические факторы**

Давно известно, что эмоциональные факторы способны провоцировать появление вульгарных угрей. Предполагается, что причиной этого является увеличение выработки надпочечниковых андрогенов у пациентов в состоянии стресса [103].

Ведущую роль стресса в развитии вульгарных угрей мы представляем себе следующим образом (рис.1): усиленное выделение АКТГ стимулирует кору

надпочечников и повышает продукцию глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов [73]. Рост андрогенов приводит к увеличению продукции кожного сала, которое является питательной средой *P. Acne*; этому процессу также способствует стимуляция липогенеза за счет увеличения продукции адреналина. Повышение содержания глюкокортикоидов вызывает сдвиг иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа со снижением активности макрофагов и нарушением фагоцитоза. В результате иммунный контроль за микробной популяцией ослабляется, и бактерии получают возможность неконтролируемого роста, колонизации нижерасположенных участков протока сальной железы, одновременно резко увеличивается концентрация цитотоксических свободных жирных кислот.

Важную связующую роль между стрессом и вульгарными угрями играет нейромедиатор ноцицептивной системы — субстанция Р. Это вещество, продукция которого в нейронах, заканчивающихся вблизи сальных желез, растет под воздействием стресса, стимулирует пролиферацию и дифференциацию себоцитов, увеличивает продукцию кожного сала, подавляет местный иммунитет за счет индукции синтеза нейтральной эндопептидазы и, в то же время, способствует миграции лейкоцитов за счет стимуляции синтеза E-селектина. В результате образуются комедоны и, при дальнейшем развитии воспаления формируются папулезные, пустулезные и другие формы вульгарных угрей [146].

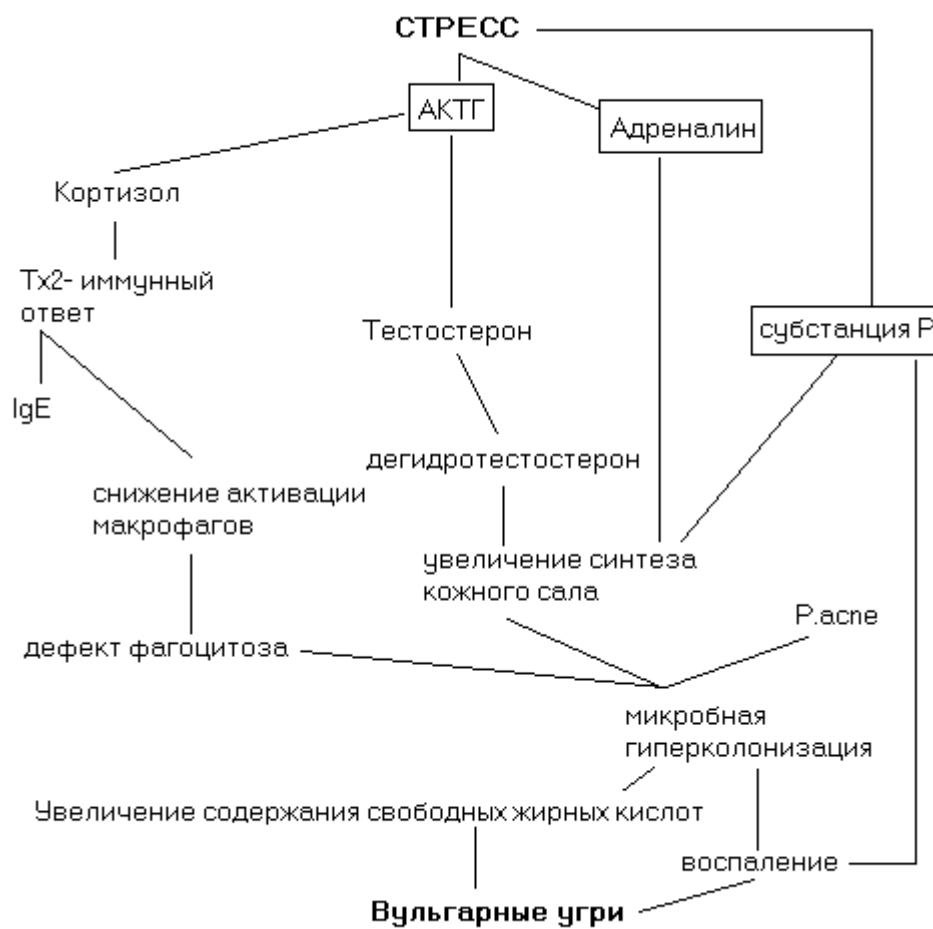


Рис. 2. Гипотетическая схема интегрирующей роли стресса в развитии вульгарных угрей (АКТГ — аденокортикотропный гормон)

### Самооценка и тревожность пациентов с акне

Mulder и соавт. [276] обследовали 50 женщин с умеренной и легкой формами вульгарных угрей и обнаружили, что их самооценка не соответствовала индексу клинической тяжести заболевания. В 20% случаев пациентки оценивали свое состояние как более тяжелое.

Е.Р. Аравийская и соавт. [9,10] отмечают, что характер жалоб и их эмоциональная окраска не зависят от выраженности клинических проявлений

вульгарных угрей. Многие пациенты с легким течением угревой болезни сильнее обеспокоены своим заболеванием, чем больные с более тяжелыми формами.

*Анализ уровня тревоги у пациентов с вульгарными угрями.*

Как было описано ранее, у пациентов с вульгарными угрями наблюдаются отклонения в иммунном ответе, однако они одни вряд ли являются пусковым патологическим механизмом в развитии акне. Одним из косвенных факторов, ставящих под сомнение исключительную роль биологических, внутренних факторов в генезе этого заболевания, является фактор времени. Действительно, вульгарные угри поражают подростков и молодых взрослых. Иммунная система подростка уже в основном сформирована, и поэтому, если бы наблюдался дефект иммунитета (например, врожденный), то акне не улучшались бы с возрастом и скорее всего манифестировали бы в более раннем возрасте. Уровень половых гормонов резко повышается в пубертате, однако затем быстрого снижения их не происходит, и, таким образом, дефекты в этом звене также бы не нормализовывались у большинства на четвертом десятке жизни. Возникает вопрос, какие факторы принципиально отличают подростков и молодых взрослых от их более старших товарищей? Что может быть источником того стресса, нейроиммунологическое воздействие которого ранее? Ответом могут быть социальные факторы. Именно в этот период человек выбирает карьеру, расстается с семьей своих родителей и начинает искать интимных отношений, приводящих, в конце концов, к созданию собственной семьи. Однако именно в этот период поиска партнера, требуется определить свое место в социальной иерархии человеческого общества. Согласно ряду социобиологов (M.Ridely [305], D. Buss [119]), человек определяет свое место в иерархии взаимодействуя с другими людьми, причем очень часто это взаимодействие носит характер конфликтов и прямой агрессии. Не случайно, поэтому тот период жизни, который сейчас рассматривается, также известен

достаточно серьезными конфликтами, драками, другими формами насилия и убийствами. Определение места зависит от реакции других людей — интереса со стороны кажущихся привлекательными представителей другого пола и признания определенных прав со стороны лиц собственного пола (отсутствие агрессии). Этот период является наиболее высоко конкурентным, и, в отличие от конкуренции в старших возрастах, человек еще не обладает точным знанием своих возможностей. Иными словами, наблюдается конкуренция в условиях неопределенности. Психологическая реакция на неопределенную угрозу называется тревогой. Таким образом, временные характеристики течения вульгарных угрей заставляют предположить, что именно повышенный уровень тревоги является тем стрессорным фактором, который может приводить к неадекватным воздействиям на иммунную систему со стороны ЦНС. Поэтому важно знать уровень тревожности, а не более стабильные психологические структуры личности.

Нами был проведен анализ личностной и актуальной тревожности у пациентов с поверхностными и глубокими формами вульгарных угрей. Установлено, что в среднем индекс как личностной, так и актуальной тревожности в обеих группах повышен. У пациентов с поверхностными формами вульгарных угрей среднее значение индекса личностной тревоги составило  $41,3 \pm 1,35$  ед. В группе пациентов с глубокими формами вульгарных угрей соответствующий показатель составил  $42,5 \pm 0,98$  ед. Показатели реактивной тревожности в этих двух группах были не намного выше, составляя  $44,96 \pm 1,15$  ед. в группе пациентов с поверхностными формами вульгарных угрей и  $44,2 \pm 1,38$  ед. в группе пациентов с глубокими формами вульгарных угрей.

Актуальная (реактивная) тревога характеризует прежде всего временное переживание напряжения, беспокойства, озабоченности, скованности и т.д. Эти переживания сопровождаются определенными физиологическими реакциями, в частности, увеличением частоты сердечных сокращений, частоты дыхания,

повышением вязкости слюны, усилением потоотделения и т.п. Возникновение чувства тревоги отражает высокую значимость той конкретной ситуации, в которой находится человек. Это реакция на те трудности, которые реально встают перед человеком в данный момент. Кроме того, он может воспринимать происходящее в данный момент, как трудность, как опасность для своего Я или для своего физического существования. Актуальная тревога - это эмоциональный ответ на все, что происходит с ним и вокруг него на момент обследования, это динамическая характеристика эмоциональных переживаний. С изменением значимости ситуации для человека возможно изменение уровня актуальной тревоги.

Низкий уровень актуальной тревоги означает недостаточную актуализацию потребностей в данный момент в связи с невысокой значимостью для человека происходящего вокруг. Ситуация воспринимается в соответствии с её объективной эмоциональностью или как преодолимая. Человек не замечает никакой угрозы ни для собственного престижа, ни для самооценки, ни для своего физического существования. Он уверен в себе, в своих начинаниях. Мотив успеха преобладает над мотивом избежания неудачи. Достаточная внутренняя расслабленность позволяет точно выполнять сложную, кропотливую работу, требующую длительной концентрации внимания. Человек ориентирован на общение, не опасается вступать в контакт, способен активно защищать свою позицию, несмотря на определенное давление группы. Он открыт критике и может брать ответственность на себя, принимая какое-либо важное решение. Низкий уровень тревоги возможен также у тех, у кого в эмоциональном опыте встречались подобные ситуации.

При среднем уровне актуальной тревоги человек придает повышенную значимость отдельным элементам ситуации или находит в себе силы и возможности контролировать свои эмоциональные переживания. Такой человек стремится объективно оценивать возникшие ситуации. Однако это ему удастся

не сразу, поскольку отсутствует полная уверенность в себе, в благоприятном исходе ситуации. Поэтому возможно кратковременное, не очень существенное нарушение эмоционального равновесия, снижение работоспособности.

Восстановление эмоционального комфорта, уверенности в себе происходит довольно быстро после устранения напряженной ситуации или полноценного включения механизмов личностной регуляции и самоконтроля.

Высокий уровень актуальной тревоги свидетельствует о том, что ситуация, в которой находится человек, чрезвычайно важна для него. Она затрагивает актуальные на данный момент потребности, обладает большим личностным смыслом. При этом осознанно или неосознанно человек воспринимает её как несущую угрозу физическому существованию, престижу, авторитету в группе или самооценке. Человек чувствует напряжение, беспокойство, мышечную скованность. Он сконцентрирован на происходящем или на собственном отношении к нему. Препятствия на пути к достижению цели кажутся непреодолимыми и опасными. Он не доволен собой, окружающими людьми, часто замыкается в себе. Реальное устранение препятствий или изменение отношений к ним может вызвать снижение актуальной тревоги.

При интерпретации результатов, полученных во второй подшкале, следует принимать во внимание особенности формирования и проявления свойств личности, а также ту роль, которую играют личностные свойства в адаптивном процессе. Тревожность — это относительно устойчивое свойство личности, характеризующее предрасположенность воспринимать достаточно широкий круг ситуаций как угрожающие и реагировать на них, как правило, развитием чувства беспокойства, тревоги.

Человек с низким уровнем личностной тревожности воспринимает появившиеся трудности адекватно их объективной эмоциональной насыщенности. Угрожающими для него становятся в основном ситуации, представляющие реальную опасность для жизни, ставящие его на грань между

жизнью и смертью. Поведение, взаимоотношения с окружающими людьми регулируются уверенностью в успехе, в возможность разрешения конфликтов. В возникновении конфликтных ситуаций отмечается склонность к обвинению других людей. Критические замечания окружающих переносятся спокойно, без раздражения. Похвала, одобрение воспринимаются как реально заслуженные. Доминирует мотив успеха, что позволяет видеть препятствие преодолимым. Для устранения преград, для достижения цели возможно привлечение как собственных сил, так и помощи окружающих людей.

При среднем уровне личностной тревожности человек чувствует себя комфортно, сохраняет эмоциональное равновесие, работоспособность преимущественно в ситуациях, к которым он уже успешно адаптирован и знает как себя вести, знает меру своей ответственности. При осложнении ситуации или появлении дополнительных трудностей возможно появление тревоги, беспокойства, ощущение напряжения, эмоционального дискомфорта. Восстановление эмоционального равновесия происходит после достижения достаточного уровня адаптированности.

Высокий уровень личностной тревожности означает, что большинство ситуаций, в которых оказывается человек, воспринимается, как угрожающие его престижу, самооценке, физическому здоровью. Поведение, контакты с людьми регулируются прежде всего эмоциями. Высокая эмоциональная чувствительность сочетается с повышенной ранимостью, обидчивостью, что значительно затрудняет общение, создает множество коммуникативных барьеров. Замечания окружающих воспринимаются как порицание, оскорбление. Однако и одобрение, поддержка, особенно комплименты не вызывают доверия или принимаются за лесть. Конфликтные ситуации или избегаются, или вызывают длительное чувство вины. Препятствия на пути к достижению цели часто воспринимаются как непреодолимые. Доминирующий в структуре личности мотив избегания неудачи мешает своевременным



поискам оптимального решения. Неудачи часто переживаются как трагедии и надолго приковывают внимание, снижая активность, необходимую для их реального преодоления и анализа.

При проведении психодиагностической консультации по результатам шкалы Спилбергера-Ханина надо учитывать, что уровни актуальной и личностной тревожности могут не совпадать у одного и того же человека. Высокая актуальная тревога может сочетаться с низкой личностной, и, наоборот, низкой актуальной тревоге соответствует высокая личностная тревожность. Это отражает, прежде всего, существование достаточно сложных соотношений между личностными свойствами и их актуальным проявлением в конкретных ситуациях. Можно предположить, что определенный круг ситуаций успешно преодолевается тревожной личностью, что сохраняет её пусть и хрупкое эмоциональное равновесие. Также и для эмоционально устойчивой личности существует свой круг значимых ситуаций, в которых вполне вероятно появление чувства тревоги, беспокойства и даже страха.

У пациентов, обследованных нами, распределение значений не было полностью симметричным. Как видно, на рис. 3. в группе с поверхностными формами вульгарных угрей наибольшее количество пациентов имели средний уровень личностной тревоги, у очень небольшого количества пациентов этой группы регистрировался низкий уровень личностной тревоги. Довольно большая группа пациентов имела значения личностной тревоги, превышавшие 40 ед., т.е. достаточно высокий уровень тревожности, причем у некоторых пациентов индекс тревожности достигал 61 ед. Во второй группе, как видно из рис.3., отмечалось большее количество пациентов с высоким уровнем личностной тревоги. Глядя на график, распределения значений уровней тревожности по группам пациентов, можно сказать, что средние значения в группах пациентов 1 и 2 были одинаковы, но отмечалась тенденция к более высоким значениям

личностной тревожности у пациентов с глубокими формами вульгарных угрей (группа 2).

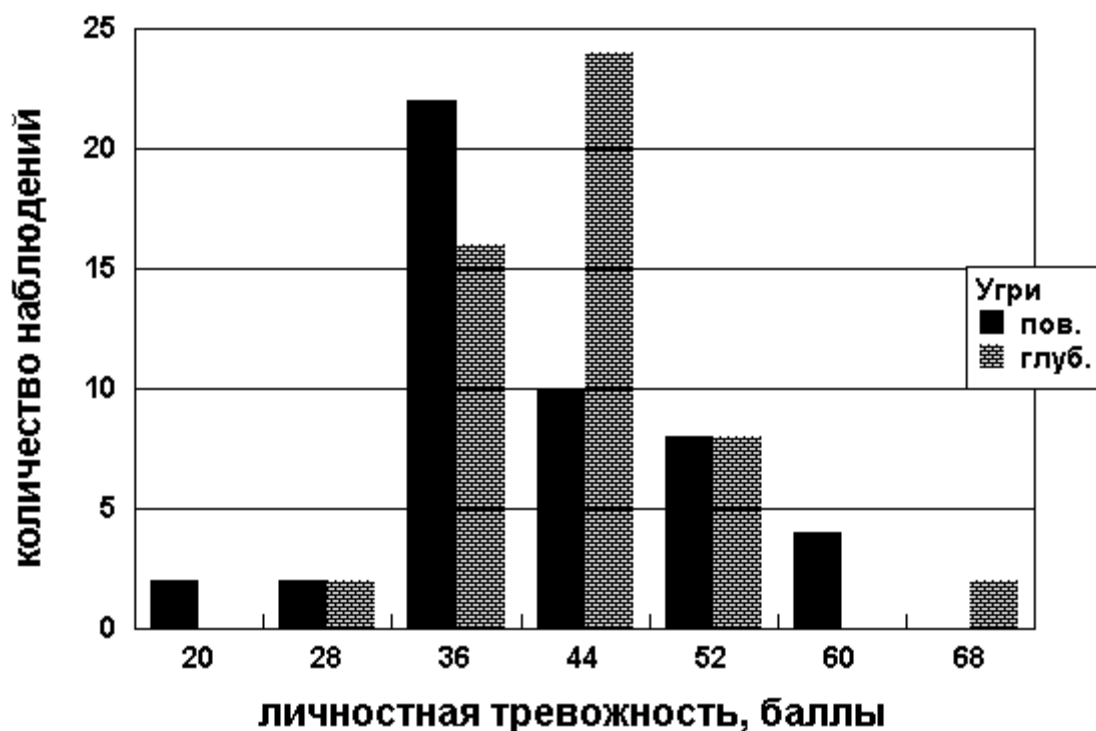
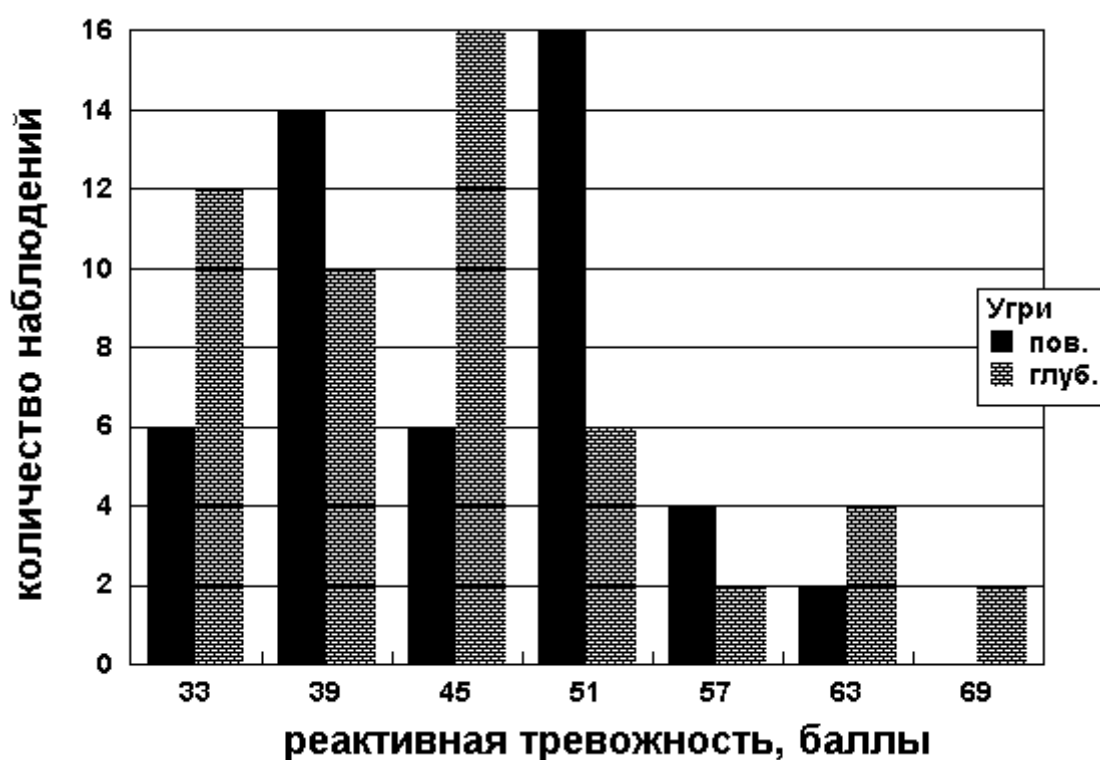


Рис. 3. Распределение значений личностной тревожности у пациентов с поверхностными (пов.) и глубокими (глуб.) формами вульгарных угрей

На рис.4. представлены уровни актуальной тревожности, которые были распределены примерно равномерно от индекса 30 ед. до индекса 60 ед. как в группе лиц с поверхностными, так и в группе лиц с глубокими угрями, и поэтому средние значения в этих группах также были примерно одинаковыми. Для облегчения анализа мы разделили группы на три подгруппы в зависимости от показателей уровня тревоги: лица с низким уровнем тревоги, лица со средним уровнем тревоги и лица с высоким уровнем тревоги. Было установлено, что среди пациентов с поверхностными угрями только 8,3% имели низкий уровень личностной тревожности, 58,3% — средний уровень и

33,3% — высокий уровень личностной тревожности. В группе пациентов с глубокими угрями только 3,8% имели низкий уровень личностной тревожности, 65,4% — средний уровень и 30,8% — высокий уровень личностной тревожности. Эти данные указывают на то, что уровень личностной тревожности напрямую не коррелирует со степенью поражения при вульгарных угрях. Вместе с тем видно, что в группе с глубокими формами вульгарных угрей значительно меньшее количество пациентов остается психологически сбалансированными, если в группе 1 низкий уровень



личностной тревоги имели 8,3%, то в группе 2 низкий уровень отмечался только у 3,8% пациентов. Статистически достоверных различий между этими двумя группами по высоким и средним уровням тревожности найти не удалось.

Рис. 4. Распределение значений реактивной тревожности у пациентов с поверхностными (пов.) и глубокими (глуб.) формами вульгарных угрей

При анализе актуальной тревожности было установлено, что ни один пациент, ни в одной из групп не имел низкого уровня актуальной тревожности. В группе пациентов с поверхностными формами вульгарных угрей 50% лиц находились в подгруппе со средним уровнем актуальной тревожности и 50% лиц — в подгруппе с высоким уровнем актуальной тревожности. В группе пациентов с глубокими формами вульгарных угрей 65,4% лиц находились в подгруппе со средним уровнем актуальной тревожности и 34,6% — в подгруппе с высоким уровнем актуальной тревожности. Эти, на первый взгляд, необычные данные можно интерпретировать таким образом, что среди пациентов с глубокими формами вульгарных угрей происходит некоторая адаптация к имеющейся ситуации. Поэтому уровень актуальной тревожности у них не на столько высок, как у пациентов с поверхностными формами вульгарных угрей.

Несмотря на то, что детально состояние центров вегетативного обеспечения нервной деятельности (ВОД) описано далее, хотелось бы привести ряд данных, посвященных изучению взаимосвязей тревожности и функционирования ВОД, полученных при использовании аурикулярного криорефлексотеста.

Анализ полученных данных при помощи дисперсионного анализа показал, что существовала тесная связь между уровнем реактивной тревожности и состоянием центров ВОД. При этом условно эти связи можно было разделить на три группы:

А) центры ВОД, рост активности которых был ассоциирован с ростом показателей тревожности. К ним относились центры, представленные в точках 92 «мочевой пузырь», 97 «печень» и 91 «толстая кишка» (во всех случаях тенденция линейности связи была статистически достоверной,  $p < 0,05$ );

Б) центры ВОД, снижение активности которых было ассоциировано с ростом тревожности. К ним относились центры, представленные в точках 89 «тонкая кишка», 87 «желудок», 98 «селезенка» и 104 «три части тела» (во всех случаях тенденция линейности связи была статистически достоверной,  $p < 0,05$ );

В) центры ВОД, любые изменения активности которых — как гипо, так и гиперфункция — были ассоциированы с ростом тревожности. К ним относились центры, представленные в точках 95 «почки», 100 «сердце», 101 «легкие» и 28 «гипофиз».

Интересно, что изменения активности центров ВОД были в значительно меньшей степени связаны с уровнями личностной тревожности. Достоверные различия присутствовали только для центров, представленных в точке 92 «мочевой пузырь» (рост тревожности:  $39 \pm 1,73$  -  $43,5 \pm 1,48$  -  $56 \pm 0,0$  ед. в случае гипоактивности, нормальной и гиперактивности, соответственно,  $p$ -оценка для тенденции  $< 0,05$ ), центров точек 98 «селезенка», 100 «сердце», 101 «легкие».

При этом чрезвычайно важными представляются изменения в точках 98 и 100. Центр ВОД, имеющий представительство в точке 100, отвечает, согласно эмпирическим данным [126], за психическое состояние человека. Поэтому не случайно наблюдается рост личностной тревоги по мере увеличения активности этого центра ( $37 \pm 1,15$  -  $43,7 \pm 1,03$  -  $55,0 \pm 0,0$ ) и высокие уровни реактивной тревоги при отклонениях в активности этого центра ( $50,5 \pm 1,45$  -  $43,7 \pm 1,42$  -  $63,0 \pm 0,0$  ед.). Центр ВОД, представленный в точке 98 отвечает, помимо прочего, за связи между ЦНС и иммунной системой. Как в случае личностной, так и для реактивной тревожности мы наблюдали обратную связь между уровнем активности этого центра и тревогой: чем выше была активность, тем ниже был уровень тревоги (или наоборот, чем выше была тревожность, тем ниже была активность этого центра). Значения менялись следующим образом: личностная тревожность -  $45,5 \pm 2,3$  -  $44,3 \pm 1,57$  -  $41,3 \pm 1,09$  ед.; реактивная тревожность -  $48,8 \pm 3,45$  -  $44,9 \pm 2,05$  -  $43,0 \pm 1,79$  ед.

Таким образом, сравнительный анализ аурикулярного криорефлексотеста и данных опросника Спилбергера-Ханина позволил получить косвенные данные, подтверждающие возможности связей между уровнем стресса, измеряемого по уровню тревоги, и активностью центров ВОД ЦНС, связанных с функционированием иммунной системы.

В целом можно отметить, что пациенты с вульгарными угрями страдают от высокой тревожности, как личностной, так и актуальной. Наличие высокого уровня личностной тревожности указывает на то, что вульгарные угри развиваются у предрасположенной группы людей с определенным образом сформированной ЦНС. Ни один пациент с вульгарными угрями не имел низкого уровня актуальной тревожности. Это свидетельствует о том, что внешний вид пациентов оказывает большое влияние на их психологическое состояние.

Вместе с тем уровень тревоги у пациентов с поверхностными и глубокими формами поверхностных угрей был примерно одинаковым. Это может свидетельствовать о том, что пусковой механизм тревоги и ее поддержание зависят не только и не столько от внешнего вида, сколько от других факторов, например, социальной конкуренции, описанной ранее. В пользу этого свидетельствуют и данные, полученные в ходе сбора анамнеза, когда пациенты указывали, что ухудшение состояния наступает, когда они «понервничают». Можно предположить, что пациент с вульгарными угрями находится в «порочном кругу». Конкурентная ситуация, в которую он или она попадают в сочетании с невозможностью адекватно оценивать свои силы и свое положение в иерархии приводят к увеличению тревоги и попаданию в состояние стресса. Это, в свою очередь, приводит к активации нейроиммунологических механизмов, которые понижают способность организма адекватно реагировать на проблемы микробной колонизации волосяных фолликулов и сальных желез. Надо отметить, что ряд авторов [129, 159] считают, что активация Th2

механизма направлена на снижение риска чрезмерного повреждения организма в результате системного высвобождения воспалительных цитокинов и других продуктов активированных макрофагов. (Надо заметить, что опасность «цитокинового шторма» можно наблюдать при развитии одной из самых опасных инфекций человека — оспы — в стадиях, предшествующих наступлению смерти [295]). Как бы там ни было, платой за подавление иммунного ответа является возникновение вульгарных угрей и, соответственно, ухудшение внешнего вида. Это, в свою очередь, приводит к росту тревоги, в основном реактивной, что и наблюдалось в данном исследовании и не дает возможности организму восстановить status quo. .

Таким образом, пациенты с вульгарными угрями находятся в состоянии постоянного стресса, вызванного тревогой, ассоциированной с их внешним видом. Именно этот постоянный стресс может воздействовать как негативный прогностический фактор на их состояние и запускать патологические механизмы, которые способствуют ухудшению течения заболевания, замыкая, таким образом, "порочный круг". Соответственно, борьба с вульгарными угрями не может сводиться только к использованию антибиотиков или дезинфицирующих средств. Они позволяют справиться с одним из механизмов, оставляя без внимания глубинные причины возникновения патологии.

### ***Рекомендуемая литература***

1. Адаскевич В.П. Акне и розацеа. - СПб. - "Ольга". - 2000. - 128 с.
2. Айрапетов Л.Н., Зайчик А.М., Трухманов М.С. и др. Об изменении уровня бета-эндорфина в мозге и спинномозговой жидкости при транскраниальной электроанальгезии//Физиологический журнал СССР им. И.М.Сеченова. - 1985. - т. 71. - №1. - С. 56–64.

3. Айрапетов Л.Н., Синицин Л.Н. Нейрофармакологический анализ антиноцицептивной активности транскраниальной электростимуляции/в сб.: Экспериментальная и клиническая фармакология болеутоляющих средств. - Л. - 1986. - С. 93–95.
4. Акулов И.Л. Рефлексотерапия в комплексном лечении косметологических больных./в сб.: Новые косметические препараты и лечение заболеваний и косметических недостатков. - М. - 1988. - С.68–70.
5. Александрова В.А., Лебедев В.П., Рычкова С.В. Стимуляция эндорфинных структур мозга - новый немедикаментозный способ лечения.// Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 1996. - N 2. - С.101–105.
6. Алексеев М.Е. Активность некоторых факторов иммунитета у больных различными клиническими формами пиодермий./ автореф. дисс.канд. мед. наук - Л., 1983. -23 С.
7. Алимова Е.К., Рыженко С.М., Бойкова Е.А.. Жирные кислоты липидов сыворотки крови и поверхности кожи больных себореей.// Вестн. дерматологии и венерологии. - 1985.- №4.- С.15–18.
8. Антоньев А.А, Шапоренко М.В. Сульфат цинка в лечении больных вульгарными угрями./ Тез. докл. респ. съезда дерматовенерологов УССР, 1980.- С.116-117.
9. Аравийская Е. Р., Красносельских Т. В., Соколовский Е. В. Акне /В кн. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция / Под ред. Е. В. Соколовского. - СПб. - "Сотис". - 1998. - С. 68–100.
10. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В., Михеев Г. Н., Третьякова Н. Н., Соколов Г. Н., Кузнецов А. В. Тактика ведения пациентов с себореей и акне / в



сб. ст. научно-практического общества врачей-косметологов Санкт-Петербурга, 2000. - Вып. 1. - С. 26–29.

11. Арцимович Н.Г., Заяшникова Т.С., Лебедев В.П. и др. Новый подход к лечению больных с нейроиммунной патологией./в сб.: Человек и лекарство. - Москва. - 2000. - С. 99.

12. Ашмарин И.П. Пути пролонгации действия нейропептидов.// Вестник РАМН. - 1993. - т. 8. - №1. - С. 7–11.

13. Бакман А.М., Манихас Г.М. Восьмилетний опыт применения транскраниальной электростимуляции мозга при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных./в сб.: Транскраниальная электростимуляция. - СПб. - 1999. - С. 395–401.

14. Баринова А.Н. Патогенетические особенности *асне vulgaris* в зависимости от состояния вегетативной нервной системы и иммунного статуса: Автореф.дис...к.м.н. СПб., 2003. 19 с.

15. Блейхер В. М., Крук И. В. Толковый словарь психиатрических терминов / Под ред. С. Н. Бокова. - Ростов-на-Дону. - "Феникс". - 1996. – Т. 2 – 322 с.

16. Бобров Ю.Ф., Гамаюнова В.Б., Лазо В.В., Радин А.И., Тамарин Е.Л. Электроанальгезия как компонент анестезиологического пособия при обеспечении операций по поводу опухолей гортани./в сб.: Новый метод транскраниального обезболивания. - Л. - Наука. - 1987. - С. 26–27.

17. Богданов Н.Н. Аурикулярная криорефлексодиагностика при надсегментарных нарушениях вегетативной нервной системы./ Автореф.дисс.докт.мед.наук. - СПб - 2000. - 44с.

18. Богданов Н.Н. Аурикулярная рефлексотерапия пояснично–крестцового радикулита./ Теория и практика. - Л. - СПРУ, 1991. - 92с.

19. Богданов Н.Н., Богданова Т.А. Распределение порогов температурной чувствительности точек акупунктуры ушной раковины при синдроме вегетативно–сосудистой дистонии./ в сб. Рефлексотерапия патологии нервной системы. - ЛенГИДУВ. - 1988. - С. 42–49.
20. Богданов Н.Н., Галунов В.И., Качан А.Т. Перспективы применения аурикулярного криотеста в современной медицине./ в сб. Акупунктурные белые ночи. - СПб. - 1997. - С. 32.
21. Богданов Н.Н., Игнатов Ю.Д., Васильев Ю.Н., Качан А.Т. Влияние нейротропных средств и стимуляции антиноцицептивных систем мозга на акупунктурную анальгезию в эксперименте.//Здравоохранение. - 1980. - С.28–33.
22. Богданов Н.Н., Качан А.Т. Принципы локализации точек акупунктуры ушной раковины. - Л. - ГИДУВ. - 1985. - 52С.
23. Богданов Н.Н., Макаров А.К. Компьютерная оценка вегетативного статуса методом аурикулярного криорефлексотеста. - СПб. -МАПО. - 2002. - 25с.
24. Богданов Н.Н., Макаров А.К. Методологические аспекты аурикулярной диагностики вегетативного статуса человека в норме и патологии.// Рефлексотерапия. - 2002.- № 2. - С.25–28.
25. Богданов Н.Н., Шматков Ю.В. Динамика биоэлектрической активности головного мозга при акупунктурном воздействии в ушную раковину./ В кн.: Механизмы лечебного воздействия и практическое применение рефлексотерапии. - Л. - 1984. -С.26–32.

26. Бухарович М.И. Некоторые аспекты заболеваемости подростков угрями.// Вестн. дерматологии и венерологии. - 1988. - №2. - С.48–50.
27. Вартапетова Т.А., Горгошидзе Д.А., Кобаидзе Д.М. Лечение больных жирной себореей и вульгарными угрями некоторыми антиандрогенными препаратами./ Тез. докл. девятого Всесоюзного съезда дерматовенерологов. - Алма-Ата. - 1991. - С. 164.
28. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика./ Под ред. Вейна А.М. - М.: Медицинское информационное агентство. - 1998. - 752 с.
29. Вельховер Е.С. Кушнир Г.В. Экстерорецепторы кожи. - Киев- Щтиинца. - 1984. - 125 с.
30. Воробьев В.М. Особенности лечения больных с вульгарными угрями с учетом состояния реактивности организма./в сб.: Дерматология и венерология. - 1988. - Вып.23. - С.7–10.
31. Воробьев В.М. Применение антибиотиков, аутовакцины и тималина в терапии больных вульгарными угрями и состояние реактивности организма./ Автореф.дисс.канд.мед.наук. - Л. - 1988. - 20 С.
32. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. - Ростов-на-Дону. - 1990. - 223 с.
33. Герсамия Т.В. Гормональная контрацепция антеовином у женщин с акне и себореей./в сб.: Современные вопросы репродуктологии. -1988. - С. 83–84.
34. Гинес Р., Лада Г. Длительное лечение ципротерон-ацетатом, применяющегося в виде антиандрогенного и контрацептивного средства./в сб.: Современные вопросы репродуктологии. - 1988. - С. 85–86.

35. Гомболевская С.Л. Гиперандрогенная дерматопатия при синдроме поликистозных яичников./ Автореф. канд.мед.наук. - М. - 1997. - С. 17–21.
36. Гребенников В.А., Темников В.Е., Кузина З.А., Барташевич И.В. Реактивность кожи при обыкновенных угрях к половым гормонам и к бактериальному липополисахариду.// Вестн. дерматологии и венерологии. - 1986. - №5. - С. 9–14.
37. Грицкевич Н.Л., Гущин Г.В., Кацнельсон Я.С., Корнева Е.А., Лебедев В.П., Лобжанидзе Н.Ш., Фомичева Е.Е. Неспецифическая резистентность организма при транскраниальном электрическом воздействии в режиме анальгезии. / в сб.: Новый метод безлекарственного лечения. - СПб. - 1993. - С. 61–68.
38. Даниелян Э.Е. Диагностика и лечение фолликулярно-узелковой себореи./в сб.: Современные проблемы клинической и теоретической медицины. - Ереван. - 1998. - С.101–102.
39. Джой М.Л., Лебедев В.П., Гатти Дж. Плотности тока и пути его распространения в мозге кролика при транскраниальной электростимуляции: изучение с помощью ядерномагнитнорезонансной томографии./в сб.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Ред. Д.П.Дворецкий. - СПб. - 1998. - С. 128–148.
40. Дуринян Р.А. Физиологические основы аурикулярной рефлексотерапии./Под ред. К.А. Кандаряна. - Ереван - Айастан. - 1983. - 240 с.
41. Ересько И.П. Опыт лечения больных себореей и вульгарными угрями.// Воен.-мед. журнал. - 1964. - №7. - С.70–71.
42. Зозуля А.А., Пшеничкин В.Ф. Опиоиды и иммунитет /в сб.: Итоги науки и техники. Иммунология. - М. - ВИНТИ. - 1990. - т. 25. - С. 48.

43. Ивонин А.А., Шуваев В.Т., Лебедев В.П., Янушко Г.Л., Зеленская С.Ю. Использование метода транскраниальной электростимуляции в лечении цефалгий у больных с некоторыми невротическими и невротоподобными состояниями./в сб.:Электростимуляция–2002. - Москва. - 2002. - С. 141 – 149.
44. Иммунология/по ред. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. - М. - Мир - 2000. - 581 с.
45. Каламкарян А.А. Некротические угри. // Вестн. дерматологии и венерологии. - 1990. - №2. - С.25–28.
46. Кожа: строение, функция, общая патология и терапия./ Под редакцией Чернуха А.М., Фролова Е.П. - М. - Медицина. - 1982. - 335 с.
47. Колесниченко С.А., Масюкова С.А., Маркушева Л.И. Изучение содержания цинка в сыворотке крови у больных угревой сыпью.// Вестник дерматологии и венерологии. - № 1. - 2000. - С. 4–5.
48. Коновалова Н.Н. К вопросу лечения себореи./в сб.: Современные проблемы дерматовенерологии. - Курск. - 1994. - С.72–74.
49. Кормейн Р.Х., Асгар С.С. Иммунология и болезни кожи. - М. - Медицина. - 1983. - 255 с.
50. Королев Ю.Ф. Себорея и угри. - Минск. - 1972. - 80 с.
51. Коста Э., Трабукки М. Эндорфины / Пер. с англ. М.А. Панова; под ред. В.Б.Розена. - Москва. - Мир. - 1981. - 368 с.
52. Крупицкий Е.М., Бураков А.М., Гриненко Н.И., Романова Т.Н., Востриков В.В., Славина Т.Ю., Лебедев В.П., Гриненко А.Я. .  
Транскраниальная электростимуляция в лечении постабстинентных

расстройств (синдрома ангедонии) у больных героиновой наркоманией.// Вопросы наркологии. - 2001. - N 6. - С. 33–37.

53. Кустаров В.Н., Лебедев В.П., Седнева С.А. Опыт применения транскраниальной электростимуляции при лечении предменструального синдрома.//Журн. акушерства и женских болезней. - 2002. - т. 51, вып. 1. - С. 61–64.

54. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция эндорфинных структур мозга: использование при выполнении профессиональной деятельности и лечебном процессе. /в сб. "Организм и окружающая среда: жизнеобеспечение и защита человека в экстремальных условиях". - М. - 2000. - т. 2. - С. 250–251.

55. Лебедев В.П. Возможна ли неинвазивная транскраниальная электростимуляция антиноцицептивной системы мозгового ствола?/ Тез. пленума правл. росс. научн. об-ва фармакол. "Фармакология и современная медицина". - С.-Петербург. - 1999. - С. 61–63.

56. Лебедев В.П. О применении правил GLP (good laboratory practice) и GCP (good clinical practice) при разработке лечебной аппаратуры для электростимуляции. Тез. I Междунар. Конгресса "Новые медицинские технологии". - СПб. - 2001. - С. 117.

57. Лебедев В.П. Транскраниальная электростимуляция: новый подход (экспериментально-клиническое обоснование и аппаратура). // Мед.техника. - 1997. - N 4. - С. 7–13.

58. Лебедев В.П., Малыгин А.В. Разработка и внедрение в клиническую практику нового метода транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапия). /Вестн. С.–З. отд. Акад. медико-технич. наук. . под ред. Г.В. Анцева - СПб. - "Агентство РДК Принт". - 2002. - С. 134–141.

59. Лебедев В.П., Ильинский О.Б., Савченко А.Б., Колосова Л.И., Ковалевский А.В., Цирульников Е.М., Рычкова С.В., Мелихова М.В., Александров В.А., Герасимова Л.И., Павлов В.А. Неинвазивная транскраниальная электростимуляция эндорфинных структур мозга как активатор репарации: экспериментально-клинические параллели./в сб.: Электростимуляция–2002. - Москва. - 2002. - С. 15–23.
60. Лебедев В.П., Кацнельсон Я.С., Савченко А.Б., Айрапетов Л.Н, Малыгин А.В., Джой М.Л.Дж., Козловски Дж.П. Неинвазивная транскраниальная электростимуляция антиноцицептивной системы мозгового ствола : биофизические, физиологические, нейрохимические основы клинического применения. /в сб. "Механизмы функционирования висцеральных систем". - СПб. - 1999. - С. 212–214.
61. Лебедев В.П., Ковалевский А.В., Борд Э.И. Визуальная аналогово-дискретная шкала для интегральной экспресс оценки субъективного утомления человека// Практическая психология. - 2000.- N 11. - С. 39–47.
62. Лебедев В.П., Ковалевский А.В., Газеева И.В., Гайсина А.В, С.В. Дерпгольц С.В., Борд Э.И. Влияние неинвазивной транскраниальной электростимуляции на утомление и связанные с ним психофизиологические показатели состояния человека.// Физиол. человека. - 2001.- 27 . - N 2. - С. 15–28.
63. Лебедев В.П., Козловски Дж.П. Транскраниальная электростимуляция угнетает вызванную стрессом экспрессию С–FOS в отдельных областях мозга крыс./В сб.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Ред. Д.П.Дворецкий - СПб. - 1998. - С. 163–182.
64. Лебедев В.П., Мелихова М.В., Колбасов С.Е, Стройкова Г.С, Замуруев Г.С. Влияние транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур

мозга крыс на функциональную активность гепатоцитов при их токсическом повреждении.// Росс. физиол.журн. им. И.М.Сеченова. - 2000. - т. 86. - N 11. - С. 1449–1457.

65. Лебедев В.П., Рычкова С.В., Мелихова М.В. Экспериментальное обоснование применения транскраниальной электростимуляции (ТЭС) эндорфинных систем мозга (ЭСМ) в гастроэнтерологии. /Тез. докл. Всерос. научн. конф. "Гастроэнтерологические аспекты врачебной практики". - С.-Петербург. - 1999. - С.86.

66. Лебедев В.П., Савченко А.Б., Отеллин В.А. и др. Значение серотонинергической системы мозга для развития транскраниальной электроанальгезии // Физиол. журн. СССР им. И.Н.Сеченова. - 1995. - т. 81. - №10. - С. 36–43.

67. Леоско В.А., Шлемис Г.И., Барановский А.Л. Основные характеристики электрических воздействий и типы аппаратов для транскраниальной электроанальгезии./в сб.: Транскраниальная электростимуляция. - СПб. - 1999. - С. 73–75.

68. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматический больной на приеме у врача. - СПб. - 1996. - С.103–104.

69. Маяцкая Т.В. Изучение функции аденогопофиза и половых желез у больных вульгарными угрями.// Вестн. дерматологии и венерологии. 1985. - №1. - С. 20–23.

70. Маяцкая Т.В. Исследование уровней гонадотропных и половых гормонов у женщин с угревой болезнью./В кн.: Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний. - Минск. - 1982. - С.172–173.



71. Масюкова С. А., Ахтямов С.Н. Акне: Проблема и решение //Consilium medicum. - 2002. - Т. 4. - №5. - С. 217–223.
72. Махмудов Ф.Р. Применение центральной электроаналгезии в лечении больных атопическим дерматитом./ Автореф.дисс. канд.мед.наук. - М. - 1988. - 20 с.
73. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М. - 1981. - 278 с.
74. Митунов М.Б. Роль функционального состояния гипоталамогипофизно-гонадной системы в патогенезе преждевременного облысения на фоне себореи./Автореф.дисс. канд.мед.наук. - М. - 1981. - 22 с.
75. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. - Л.: Медицина, 1983. - 296 с.
76. Павлов С.Т. Себорея./В кн.: Кожные и венерические болезни. -Л. 1969. - С.275–277.
77. Парин В.В., Меерсон Ф.З. Соотношение различных уровней регуляции функции в целом организме. //Журнал эволюц. биохимии и физиол. - 1969. - т. 5. - №2 - С. 158–166.
78. Пескова И.В., Криницына Ю.М., Никифорова Н.Г. Изучение реактивности нейтрофилов и перекисного окисления липидов у пациентов с вульгарными угрями при терапии скинореном.// Вестник дерматологии и венерологии. - № 3. - 2001. - С. 29–30.
79. Пигаревский В.Е. Лизосомально-катионный тест. В: Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов/ под ред. Пигаревского, В.Е.- Ленинград, Медицина, 1988.-с. 87-101

80. Разнатовский К.И. Динамика показателей системы гипофиз - гонады - надпочечники у больных дерматозами ладонно-подошвенной локализации при транскраниальной электростимуляции эндорфинных структур мозга.// Вестник дерматологии и венерологии. - № 5. - 1997. - С. 35–38.
81. Разнатовский К.И. Роль психологических, сосудистых и гормональных нарушений в патогенезе дерматозов ладонно-подошвенной локализации.// Журнал дерматовенерологии и косметологии. - № 1. - 1996. - с. 25–29.
82. Розентул Л.М. Угревая сыпь. - М. - 1958. - 80 с.
83. Рокицкая В.Н., Фризин В.В., Куклин В.Т. Себорея и вульгарные угри. - Казань. - 1997. - С. 3–31.
84. Романенко Г.Ф., Рождественская О.С. Болезни сальных желез./В кн.: Кожные и венерические болезни. - М. - 1995. - Т.2. - С.499–506.
85. Рычкова С.В., Александрова В.А. Транскраниальная электростимуляция эндорфинных структур мозга как новый не медикаментозный способ лечения.//Международные медицинские обзоры. - 1994. - т. 2. - №1. - С. 20–24.
86. Саков И.А, Новиков В.С. Неспецифические механизмы адаптации. - Наука. - 1984. - 146 с.
87. Саламова И.В. Применение ретинол пальмитата в лечении вульгарных угрей.// Вестн. дерматологии и венерологии. - 1995. - №4. - С. 45–50.
88. Самцов А.В., Барбинов В.В. Кожные и венерические болезни. - СПб. ЭЛБИ. - 2002. - 309 с.
89. Сергеев В.П., Рокицкая В.Н. Вульгарные угри. -Казань. - 1983. - С.5–7.

90. Скоромец А.А. Вопросы патологии нервной системы. - Кишнев. - 1996. - 470 с.
91. Физиология человека/ под ред.Шмидта Р., Тевса Г. - М.Мир. - т.3. - 1996. - 875 с.
92. Физиология человека/ под ред.Шмидта Р., Тевса Г.- М.Мир, т.2, 1996.- 641 с.
93. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К., Полано М., Сюрмонд Д. Дерматология. Атлас-справочник. - М. -Практика. - 1999. - 1044 с.
94. Ханин Ю.М. Краткое руководство по применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.С. Спилбергера. - Л. - 1976. - 40 с.
95. Шахтмейстер И.Я., Машкиллейсон А.Л. Диане в терапии гирсутизма, угревой сыпи и себореи. //Вестн. дерматологии и венерологии. - 1993. - №6. - С. 11–12.
96. Шекари Я. М. Роль микотической инфекции в патогенезе акне и себорейного дерматита.// Автореф.дисс.канд.мед.наук. - М. - 1996. - 19 с.
97. Эдельсон Р.Л., Финк Д.М. Иммунологическая функция кожи.// В мире науки. - № 8. - 1985. - С. 16–24.
98. Эндорфины./Под ред. Коста (пер. с англ.). - М. - 1981. - 355 с.
99. Akamatsu H, Horio T, Hattori K. Increased hydrogen peroxide generation by neutrophils from patients with acne inflammation.// Int. J. Dermatol. -2003 .- vol.42(5).- p.366-9.
100. Alirezai M, Meynadier J, Jablonska S, Czernielewski J, Verschoore M. Comparative study of the efficacy and tolerability of 0.1 and 0.03 p.100 adapalene

gel and 0.025 p.100 tretinoin gel in the treatment of acne.// *Ann Dermatol Venereol.* - 1996. - vol.123(3). - P. 165–170.

101. Alirezai M, Vie K, Humbert P, Valensi P, Cambon L, Dupuy P. A low-salt medical water reduces irritancy of retinoic acid in facial acne.// *Eur J Dermatol.* - 2000. - vol.10(5). - P. 370–372.

102. Anderson R., Rajagopalan R. Responsiveness of the Dermatology-specific Quality of Life (DSQL) instrument to treatment for acne vulgaris in a placebo-controlled clinical trial.// *Qual Life Res.* - 1998. - vol.7 (8). - P. 723–734.

103. Arnold H., Odom R., James W. (Eds). *Andrew's diseases of the skin: Clinical dermatology.* (8th ed.). - Sydney, WB Saunders Company. - 1990.- 980 P.

104. Basak P.Y., Gultekin F., Kilinc I., Delibas N. The effect of benzoyl peroxide and benzoyl peroxide/erythromycin combination on the antioxidative defence system in papulopustular acne.// *Eur J Dermatol.* - 2002. - vol.12(1). - P. 53–57.

105. Bassett I.B., Pannowitz D.L., Barnetson R.S. A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne.// *Med J Aust.* - 1990. - vol. 15. - 153(8). - P. 455–458.

106. Bensch K.W., Raida M., Magert H.J., Schulz-Knappe P., Forssmann W.G. hBD-1a novel beta-defensin from human plasma.// *FEBS Lett.* - 1995. - vol. 368. - P.331–335.

107. Bergfeld W.F. The evaluation and management of acne: economic considerations.// *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1995.- vol. 32. - P. 52–56.

108. Bershad S., Kranjac Singer G., Parente J.E., Tan M.H., Sherer D.W., Persaud A.N., Lebwohl M. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel.// *Arch Dermatol.* - 2002. - vol.138(4). - P. 481–489.

109. Bigliardi P.L., Bigliardi-Qi M., Sumanovski L., Buchner S., Rufli T. Expression of  $\mu$ -Opiate Receptor and  $\beta$ -Endorphin in Peripheral Nerve Endings in the Epidermis.// *Dermatology*. - 2001. - vol.203. - P. 89–107.
110. Blotta M.H., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Corticosteroids inhibit IL-12 production in human monocytes and enhance their capacity to induce IL-4 synthesis in CD4+ lymphocytes.//*J. Immunol.* - 1997. - vol.158. - P. 5589–5595.
111. Bodokh I., Jacomet Y., Lacour J.P., Ortonne J.P. Minocycline induces an increase in the number of excreting pilosebaceous follicles in acne vulgaris. A randomised study.//*Acta Derm Venereol.* - 1997. - vol.77(4) - P. 255–259.
112. Bogdanov N.N., Bogatushin I.J., Bogdanova T.A. Auricularthermalreflextest./ The Interface between acupuncture and physiology. - ICMART. - 1996. - 7 World Congress Copenhagen. - 1996. - P. 96.
113. Bogdanov N.N., Makarov A.K., Aleksandrova L.N. Evaluation of vegetative status with the help of cryo–reflexotest.// *Deutsche Zeitschrift fur Akupunktur.* - 2001.- Jg. 44 2A - P. 254.
114. Bojar R.A, Eady E.A., Jones C.E., Cunliffe W.J., Holland K.T. Inhibition of erythromycin-resistant propionibacteria on the skin of acne patients by topical erythromycin with and without zinc.// *Br J Dermatol.* - 1994. - vol.130(3). - P. 329–336.
115. Boman H.G. Innate immunity and the normal microflora.// *Immunol. Rev.*- 2000.- vol. 173.- P.5–16.
116. Borglund E., Kristensen B., Larsson-Stymne B., Strand A., Veien N.K., Jakobsen H.B. Topical meclocyline sulfosalicylate, benzoyl peroxide, and a combination of the two in the treatment of acne vulgaris.// *Acta Derm Venereol.* - 1991. - 71(2). - 175–178.

117. Burkhart CG, Lehmann PF. Absence of circulating immune complexes in acne vulgaris// Br. J. Dermatol. -1982.-vol.106(1).- p.120-122.
118. Burke B.M., Cunliffe W.J. The assessment of acne vulgaris-the Leeds technique.//Br J Dermatol. - 1984. - vol.111. - P. 83–92.
119. Buss D. Evolution of Desire. - Basic Books. - NY. - 1994. - 262 p.
120. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonorgestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. Results of a multicenter study.// Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. - 1986. - vol.134. - 29–32.
121. Carmina E., Lobo R.A. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women.//Clin Endocrinol (Oxf). - 2002. - vol.57(2). - 231–234.
122. Caron D., Sorba V., Kerrouche N., Clucas A. Split-face comparison of adapalene 0.1% gel and tretinoin 0.025% gel in acne patients.// J Am Acad Dermatol. - 1997. - vol.36(6 Pt 2). - P. 110–112.
123. Luderschmidt C. Acne in women. An interdisciplinary challenge. In: Chlormadinone acetate in symptoms of androgenisation (practical significance)./ Ed. by E.G. Loch, G. Schramm. Report from the CMA Expert Workshop. - Rottach-Egern. - 1995- p. 15-20.
124. Charoenvisal C., Thaipisuttikul Y., Pinjaroen S., Krisanapan O., Benjawang W., Koster A., Doesburg W. Effects on acne of two oral contraceptives containing desogestrel and cyproterone acetate.// Int J Fertil Menopausal Stud. - 1996. - vol.41(4). - P. 423–429.
125. Chen Ken, Cui Yongqiang. Handbook to Chinese Auricular Therapy. -Foreign Language Press. - Beijing. - 1991.- 238 P..

126. Chinese Acupuncture and Moxibustion. - Foreign Language Press.- Beijing.- 1987.- 544 P.
127. Choi EH, Ahn SK, Lee SH. The changes of stratum corneum interstices and calcium distribution of follicular epithelium of experimentally induced comedones by oleic acid.// *Exp Dermatol.* - 1997. - vol.6. - P. 29–35.
128. Chronnell C.M., Ghali L.R., Ali R.S., et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous unitsupregulation in acne vulgaris lesions.// *J Invest Dermatol.* - 2001. - vol. 117. - P. 1120–1125.
129. Chrousos G.P. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response. The 1997 Hans Selye Memorial Lecture.// *Annals of the. New York. Academy of Sciences.* - 1998. - vol.851. - P. 311–335.
130. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation.// *N. Engl. J. Med.* - 1995. - vol.332. - P. 1351–1362.
131. Chu A., Huber F.J., Plott R.T. The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5%/erythromycin 3% gel and erythromycin 4%/zinc 1.2% solution in the treatment of acne vulgaris.// *Br J Dermatol.* - 1997. - vol.136(2). - P. 235–238.
132. Church M.K., Lowman M.A., Robinson C., Holgate S.T., Benyon R.C. Interaction of neuropeptides with human mast cells.// *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* - 1989. - vol.88. - P. 70–78.
133. Clucas A., Verschoore M., Sorba V., Poncet M., Baker M., Czernielewski J. Adapalene 0.1% gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel in acne patients.// *J Am Acad Dermatol.* - 1997. - vol.36(6 Pt 2). - P. 116–118.
134. Coates P., Adams C.A., Cunliffe W.J. et al. Does oral isotretinoin prevent *Propionibacterium acnes* resistance?// *Dermatology.* - 1997. - vol.195 (Suppl. 1). - P. 4–9.

135. Connelly D. Traditional Acupuncture: The Law of the Five Elements.- Center for Traditional Acupuncture. - Maryland. - 1979.- 197 P..
136. Cooper AJ. Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics.// Med J Aust 1998. - vol.169. - 259–261.
137. Cotterill J.A., Cunliffe W.J. Suicide in dermatological patients.//Br. J. Derm. - 1997. - vol. 137.- P. 246–250.
138. Cove J.H., Holland K.T. The effect of benzoyl peroxide on cutaneous microorganisms in vitro.// J Appl Bacteriol. - 1983. - vol. 54. - P.379–382.
139. Cove J.H., Kearney J.N., Holland K.T., Cunliffe W.J. The vitamin requirements of Staphylococcus cohnii.// J Appl Bacteriol. - 1983. - vol. 54. - P. 203–208.
140. Crawford W.W., Crawford I.P., Stoughton R.B., Cornell R.C. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in Corynebacterium acnes.// J Invest Dermatol. - 1979. - vol.72. - 187–90.
141. Cunliffe W.J., Glass D., Goode K., Stables G.I., Boorman G.C. A double-blind investigation of the potential systemic absorption of isotretinoin, when combined with chemical sunscreens, following topical application to patients with widespread acne of the face and trunk.// Acta Derm Venereol. - 2001. - vol.81(1). - P. 14–17.
142. Cunliffe W.J. Unemployment and acne.// Br. J. Derm. - 1986.- vol.115. - P. 386.
143. Diamond G., Bevins C.L. Beta-Defensins - endogenous antibiotics of the innate host defense response.// Clin Immunol Immunopathol. - 1998. - vol. 88. - P. 221–225.



144. Dieben T.O., Vromans L., Theeuwes A., Bennink H.J. The effects of CTR-24, a biphasic oral contraceptive combination, compared to Diane-35 in women with acne.// *Contraception*. - 1994. - vol.50(4). - P. 373–382.
145. Dominguez J., Hojyo M.T., Celayo J.L., Dominguez-Soto L, Teixeira F. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris.// *Int J Dermatol*. - 1998. - vol.37(1). - P. 54–55.
146. Downie M.M., Sanders D.A., Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro.// *Br. J. Dermatol*. - 2002. - vol. 147. - P. 869–878.
147. Downing D.T., Stewart M.E., Wertz P.W. Essential fatty acids and acne. // *J. Am. Acad. Dermatol*. - 1986. - vol.14. - P. 221–225.
148. Dunlap F.E., Baker M.D., Plott R.T., Verschoore M. Adapalene 0.1% gel has low skin irritation potential even when applied immediately after washing.// *Br J Dermatol*. - 1998. - vol.139. - Suppl 52. - P. 23–25.
149. Dunlap F.E., Mills O.H., Tuley M.R., Baker M.D., Plott R.T. Adapalene 0.1% gel for the treatment of acne vulgaris: its superiority compared to tretinoin 0.025% cream in skin tolerance and patient preference.// *Br J Dermatol*. - 1998. - vol.139. - Suppl 52. - P. 17–22.
150. Dunlop K.J., Barnetson R.S. A comparative study of isotretinoin versus benzoyl peroxide in the treatment of acne.// *Australas J Dermatol*. - 1995. - vol.36(1). - P. 13–15.
151. D'Ambrosio D., Iellem A., Colantonio L., Clissi B., Pardi R., Sinigaglia F. Localization of Th-cell subsets in inflammation : differential thresholds for extravasation of Th1 and Th2 cells.// *Immunol Today*. - 2000. - vol.21 -P. 183–186.
152. Eady E.A., Bojar R.A., Jones C.E., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin

on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria.// Br. J. Dermatol. - 1996. - vol.134(1). - P. 107–113.

153. Eady E.A., Cove J.H., Holland K.T., Cunliffe W.J. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure.// Br. J. Dermatol. - 1989. - vol.121. - P. 51–57.

154. Eady EA, Cove JH. Is acne an infection of blocked pilosebaceous follicles? Implications for antimicrobial treatment. //Am J Clin Microbiol. - 2000. - vol.1 (4). - P. 201–209.

155. Eady E.A., Farmery M.R., Ross J.I., Cove J.H., Cunliffe W.J. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients.//Br. J. Dermatol. - 1994. - vol. 131. - P. 331–336.

156. Eady E.A. Bacterial resistance in acne.// Dermatology. - 1998. - vol. 196. - P. 59–66.

157. Egan N., Loesche M.C., Baker M.M. Randomized, controlled, bilateral (split-face) comparison trial of the tolerability and patient preference of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris.//Cutis. - 2001. - vol.68(4 Suppl). -P. 20–24.

158. Elenkov I.J., Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications.// Proc. Assoc. Am. Physicians. - 1996. - vol.108. - P. 374–381.

159. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system.// Pharmacol. Rev. - 2000. - vol.52. - P. 595–638.

160. Ellis C.N., Gammon W.R., Stone D.Z., Heezen-Wehner J.L. A comparison of Cleocin T Solution, Cleocin T Gel, and placebo in the treatment of acne vulgaris.// *Cutis*. - 1988. - vol. 42(3). - 245–247.
161. Ellis C.N., Millikan L.E., Smith E.B., Chalker D.M., Swinyer L.J., Katz I.H., Berger R.S., Mills O. J., Baker M., Verschoore M., Loesche C. Comparison of adapalene 0.1% solution and tretinoin 0.025% gel in the topical treatment of acne vulgaris.// *Br. J. Dermatol.* - 1998. - vol.139 Suppl 52. - P. 41–47.
162. Enin L.D., Kolosova L.I., Moiseeva O.V., Riabchikova V.P., Lebedev V.P. Effects of transcranial electrostimulation (TES) on the functions of skin mechanoreceptors both intact and restoring after nerve damage. /Abstr. 5th IBRO World Congress of Neurosci. - Jerusalem. - 1999. - P. 107.
163. Erbagci Z., Akcali C. Biweekly serial glycolic acid peels vs. long-term daily use of topical low-strength glycolic acid in the treatment of atrophic acne scars. // *Int. J. Dermatol.* - 2000. - vol.39(10). - P. 789–794.
164. Erkkola R., Hirvonen E., Luikku J., Lumme R., Mannikko H., Aydinlik S. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 1990. - vol.69(1). - P. 61–65.
165. Fluckiger R., Furrer H.J., Ruffli T. Efficacy and tolerance of a miconazole-benzoyl peroxide cream combination versus a benzoyl peroxide gel in the topical treatment of acne vulgaris.// *Dermatologica.* - 1988. - vol.177(2). - P. 109–114.
166. Fluhr J.W., Barsom O., Gehring W., Gloor M. Antibacterial efficacy of benzoyl peroxide in phospholipid liposomes. A vehicle-controlled, comparative study in patients with papulopustular acne.// *Dermatology.* - 1999. - vol.198(3). - P. 273–277.

167. Fluhr J.W., Gloor M., Merkel W., Warnecke J., Hoffler U., Lehmacher W., Glutsch J. Antibacterial and sebosuppressive efficacy of a combination of chloramphenicol and pale sulfonated shale oil. Multicentre, randomized, vehicle-controlled, double-blind study on 91 acne patients with acne papulopustulosa (Plewig and Kligman's grade II-III). // *Arzneimittelforschung*. - 1998. - vol.48(2). - P. 188–196.
168. Foreman J.C. Substance P and calcitonin gene-related peptide: effects on mast cells and in human skin.// *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* - 1987. - vol.82. - P. 366–371.
169. Franz T.J., Lehman P.A., Pochi P., Odland G.F., Olerud J. The hamster flank organ model: is it relevant to man?// *J. Invest. Dermatol.* - 1989. - vol.93(4). - P. 475–479.
170. Fugere P., Percival-Smith R.K., Lussier-Cacan S., Davignon J., Farquhar D. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component.// *Contraception*. - 1990. - vol.42(2). - P. 225–234.
171. Fulton C., Anderson G.M., Zasloff M., Bull R., Quinn A.G. Expression of natural peptide antibiotics in human skin.// *Lancet*. - 1997. - vol.350.- P. 1750–1751.
172. Fyrand O., Jakobsen H.B. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris.// *Dermatologica*. - 1986. - vol.172(5). - P. 263–267.
173. Galvin S.A., Gilbert R., Baker M., Guibal F., Tuley M.R. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations.// *Br. J. Dermatol.* - 1998. - vol.139 Suppl. 52. - P. 34–40.

174. Gamborg N. P. Topical metronidazole gel. Use in acne vulgaris. // Int. J. Dermatol. - 1991. - vol.30(9). - P. 662–666.
175. Gammon W.R, Meyer C., Lantis S., Shenefelt P., Reizner G., Cripps D.J. Comparative efficacy of oral erythromycin versus oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris. A double-blind study. // J. Am. Acad. Dermatol. - 1986. - vol.14(2 Pt 1). - P. 183–186.
176. Ganz T. Defensins and host defense. // Science. - 1999. - vol. 286. - P. 420–421.
177. Gardner K.J., Eady E.A., Cove J.H. et al. Comparison of serum antibiotic levels in acne patients receiving the standard or a modified release formulation of minocycline hydrochloride. // Clin. Exp. Dermatol. - 1997. - vol.22. - P. 72–76.
178. Gause W.C., Mitro V., Via C., Linsley P., Urban J.F., Greenwald R.J. Do Effector and Memory T Helper Cell Also Need B7 Ligand Costimulatory Signals? // J. Immunol. - 1997. - vol.159. - P. 1055–1058.
179. Gillies GE, Linton EA, Lowry PJ. Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. // Nature. - 1982. - vol.299(5881). - p.355-7.
180. Glass D., Boorman G.C., Stables G.I., Cunliffe W.J., Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. // Dermatology. - 1999. - vol.199(3). - P. 242–247.
181. Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. // Eur. J. Dermatol. - 2001. - vol.11(6). - P. 538–544.

182. Goltz R.W., Coryell G.M., Schnieders J.R., Neidert G.L. A comparison of Cleocin T 1 percent solution and Cleocin T 1 percent lotion in the treatment of acne vulgaris.// *Cutis*. - 1985. - vol.36(3). - P. 265–268.
183. Goswami B.C., Baishya B., Barua A.B., Olson J.A. Topical retinoyl beta-glucuronide is an effective treatment of mild to moderate acne vulgaris in Asian-Indian patients.// *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* - 1999. - vol.12(4). - P. 167–173.
184. Gough A., Chapman S., Wagstaff K. et al. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome.// *Br. Med. J.* - 1996. - vol.312. -P. 169–172.
185. Greenwood R., Brummitt L., Burke B., Cunliffe W.J. Acne: double blind clinical and laboratory trial of tetracycline, oestrogen-cyproterone acetate, and combined treatment.// *Br. Med. J.* - 1985. - vol.291(6504). - P. 1231–1235.
186. Grosshans E., Belaich S., Meynadier J., Alirezai M., Thomas L. A comparison of the efficacy and safety of lymecycline and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris.// *Eur. J. Dermatol.* - 1998. - vol.8(3). - P. 161–166.
187. Grosshans E., Marks R., Mascaro J.M., Torras H., Meynadier J., Alirezai M., Finlay A.Y., Soto P., Poncet M., Verschoore M., Clucas A. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life.// *Br. J. Dermatol.* - 1998. - vol.139 Suppl. 52. - P. 26–33.
188. Gruber D.M., Sator M.O., Joura E.A., Kokoschka E.M., Heinze G., Huber J.C. Topical cyproterone acetate treatment in women with acne: a placebo-controlled trial.// *Arch. Dermatol.* - 1998. - vol.134(4). - P. 459–463.

189. Guy R., Green M.R., Keley T. Modeling acne in vitro.// J. Invest. Dermatol. - 1996. - vol.106. - P. 176–182.
190. Habbema L., Koopmans B., Menke H.E., Doornweerd S., De Boulle K. A 4% erythromycin and zinc combination (Zineryt) versus 2% erythromycin (Eryderm) in acne vulgaris: a randomized, double-blind comparative study.// Br. J. Dermatol. - 1989. - vol.121(4). - P. 497–502.
191. Harder J., Bartels J., Christophers E., Schroder J.M. A peptide antibiotic from human skin.// Nature. - 1997. - vol. 387. - P. 861.
192. Hasko G., Szabo C., Nemeth Z.H., Salzman A.L., Vizi E.S. Stimulation of beta-adrenoceptors inhibits endotoxin-induced IL-12 production in normal and IL-10 deficient mice.// J. Neuroimmunol. - 1998. - vol.88. - P. 57–61.
193. Hatwal A., Bhatt R.P., Agrawal J.K., Singh G., Bajpai H.S. Spironolactone and cimetidine in treatment of acne. // Acta. Derm. Venereol. - 1988. - vol.68(1). - P. 84–87.
194. Herz A. Role of immune processes in peripheral opioid analgesia //J. Exp. Med. Biol. - 1995. - vol. 373. - P. 193–199.
195. Hetier E., Ayala J., Bousseau A., Prochiantz A. Modulation of interleukin-1 and tumor necrosis factor expression by beta-adrenergic agonists in mouse ameboid microglial cells.// Exp. Brain Res. - 1991. - vol.86. -P. 407–413.
196. Hjorth N., Storm D., Dela K. Topical anhydrous aluminum chloride formulation in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study.// Cutis. - 1985. - vol.35(5). - P. 499–500.
197. Hongcharu W., Taylor C.R., Chang Y., Aghassi D., Suthamjariya K., Anderson R.R. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. //J. Invest. Dermatol. - 2000. - vol.115(2). - P. 183–192.

198. Hughes B.R., Cunliffe W.J. A prospective study of the effect of isotretinoin on the follicular reservoir and sustainable sebum excretion rate in patients with acne. //Arch. Dermatol. - 1994. - vol.130(3). - P. 315–318.
199. Hughes B.R., Norris J.F., Cunliffe W.J. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne.// Clin. Exp. Dermatol. - 1992. - vol.17(3). - P. 165–168.
200. Hunt M.J., Barnetson R.S. A comparative study of gluconolactone versus benzoyl peroxide in the treatment of acne.// Australas. J. Dermatol. -1992. - vol.33(3). - P. 131–134.
201. Imboden J.B. T lymphocyte & Natural Killer. In : Medical immunology. 9th ed. / ed by Stites DP, Teri AI, Parslow TG.- London: Prentice-Hall International Inc. - 1997. - P. 130–142.
202. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai L, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production: studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. //J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1993. - vol.76. - P. 524–528.
203. Ingham E. The immunology of Propionibacterium acnes and acne.// Curr. Opin. Infect. Dis. - 1999. - vol.12. - P. 191–197.
204. Jacobs D.G., Deutsch N.L., Brewer M. Suicide, depression, and isotretinoin: is there a causal link?// J. Am. Acad. Dermatol. - 2001. - vol. 45 . - P. 168–175.
205. Jaffe G.V., Grimshaw J.J., Constad D. Benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: a double-blind, multi-centre comparative study of 'Quinoderm' cream and 'Quinoderm' cream with hydrocortisone versus their base vehicle alone and a benzoyl peroxide only gel preparation.// Curr. Med. Res. Opin. - 1989. - vol.11(7). - P. 453–462.



206. Jemec G.B., Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa.// J. Am. Acad. Dermatol. - 1996. - vol.34. - P. 994–999.
207. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation.// J. Invest. Dermatol. - 2003. - vol.121(1). - P. 20–27.
208. Jick S.S., Terris B.Z., Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders.//Lancet. - 1993. - vol. 341. - P. 1181–1182.
209. Joura E.A., Geusau A., Schneider B., Soregi G., Huber J.C. Serum 3 androstanediol-glucuronide is decreased in nonhirsute women with acne vulgaris. //Fertil Steril. - 1996. - vol.66. - P. 1033–1035.
210. Jowett S., Ryan T.. Skin disease and handicap: an analysis of the impact of skin conditions.// Social Science and Medicine. -1985. - vol. 20. - P. 425–429.
211. Joy M.L.G., Lebedev V.P., Gati J.S. Imaging of current density and current pathways in rabbit brain during transcranial electrostimulation. //Trans. Biomed. Engineer. - 1999. - vol. 46. - N 9. - P.1139–1149.
212. Katsambas A., Towarky A.A., Stratigos J. Topical clindamycin phosphate compared with oral tetracycline in the treatment of acne vulgaris.// Br. J. Dermatol. - 1987. - vol.116(3). - P. 387–391.
213. Kincy-Cain T., Bost K.L. Substance P-induced IL-12 production by murine macrophages. //J. Immunol. - 1997. - vol.158. - P. 2334–2339.
214. Kligman A.M. An overview of acne.//J. Invest. Derm. -1974. - vol. 62. - P. 268–287.

215. Koff W.C., Fann A.V., Dunegan M.A., Lachman L.B. Catecholamine-induced suppression of interleukin-1 production.// *Lymphokine Res.* - 1986. - vol.5. - P. 239–247.
216. Korting H.C., Kerscher M., Schafer-Korting M., Berchtenbreiter U. Influence of topical erythromycin preparations for acne vulgaris on skin surface pH. // *Clin. Investig.* - 1993. - vol.71(8). - P. 644–648.
217. Kuhlman D.S., Callen J.P. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris.// *Cutis.* - 1986. - vol.38(3). - P. 203–206.
218. Kurokawa I., Akamatsu H., Nishijima S., Asada Y., Kawabata S. Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: a double-blind group comparison study versus cream base. // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1991. - vol.25(4). - P. 674–681.
219. Lalla J.K., Nandedkar S.Y., Paranjape M.H., Talreja N.B. Clinical trials of ayurvedic formulations in the treatment of acne vulgaris.// *J. Ethnopharmacol.* - 2001. - vol.78(1). - P. 99–102.
220. Lassus A. The effect of silicol gel compared with placebo on papulopustular acne and sebum production. A double-blind study.// *J. Int. Med. Res.* - 1996. - vol.24(4). - P. 340–344.
221. Layton A.M., Morris C., Cunliffe W.J., Ingham E. Immunohistochemical investigation of evolving inflammation in lesions of acne vulgaris.// *Exp. Dermatol.* - 1998. - vol.7(4). - P. 191–197.
222. Lebedev V.P. Non-invasive transcranial electrostimulation (TES) of the brain antinociceptive system (ANS) as method of FES: an overview. In: 5th Annu

Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society.- Denmark, Aalborg. - 2000. - P. 123–127.

223. Lebedev V.P. Uninvasive transcranial electrostimulation (TES) of the brain antinociceptive system as a possible substitute of acupuncture. /Abstr. 5th IBRO World Congress of Neurosci. - Jerusalem. - 1999. - P. 193.

224. Lebedev V.P., Illinsky O.B., Savchenko A.B., Kolosova L.I., Kovalevski A.V., Tsirulnikov E.M., Rychkova S.V., Melikhova M.V., Gerasimova L.I. Transcranial electrostimulation of the brain endorphinergic system as an example of the uninvasive functional electrostimulation of the brain homeostatic mechanisms: activation of tissue repair. / Proceedings of 4th Annual Conference of the Internat. Func. Electrostim. Soc., Japan. - 1999. - P. 215–218.

225. Lebedev V.P., Katznelson Ya.S., Savchenko A.B., Airapetov L.N., Malygin A.V., Joy M.L.G., Kozłowski G.P. Uninvasive transcranial electrostimulation of the brain sten antinociceptive system: biophysical, physiological, neurochemical, and pharmacological basis of the clinical application.// Chinese J. Pain Med. (Beijing). - 2000. - Vol.6. - P. 13–14.

226. Lebedev V.P., Katznelson Ya.S., Savchenko A.B., Malygin A.V., Joy M.L.G. Noninvasive transcranial stimulation of the brain antinociceptive system: experimental and clinical study./ Abstr. XXXIII Internat. Congr. of Physiol. Sci. - S.Petersburg. - 1997. -P. 084 . 34.

227. Lebedev V.P., Malygin A.V., Kovalevski A.V., Rychkova S.V., Sisoiev V.N., Kropotov S.P., Krupitski E.M., Gerasimova L.I., Glukhov D.V., Kozłowski G.P. Devices for non-invasive transcranial electrostimulation of the brain endorphinergic system: application for improvement of human psycho-physiological status./ Proceedings of 7th International Workshop on Functional Electrostimulation. - Vienna. - 2001. - P. 131–135.

228. Lehmann H.P. et al. Management of Acne: Volume 1: Evidence Report and Appendixes. Evidence Report/Technology Assessment Number 17. - Rockville.- Agency for Healthcare Research and Quality. - 2001. - 150 p.
229. Lester R.S., Schachter G.D., Light M.J. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne.// *Int. J. Dermatol.* - 1985. - vol.24(4). - P. 252–257.
230. Letawe C., Boone M., Pierard G.E. Digital image analysis of the effect of topically applied linoleic acid on acne microcomedones.// *Clin. Exp. Dermatol.* - 1998. - vol.23(2). - P. 56–58.
231. Levell M.J., Cawood M.L., Burke B., Cunliffe W.J. Acne is not associated with abnormal plasma androgens.// *Br. J. Derm.* - 1989. - vol.120. - P. 649–654.
232. Levy S., *The antibiotic paradox.* -Perseus Publishing.- Cambridge.- 2001.- 353 P.
233. Leyden J., Grove G.L. Randomized facial tolerability studies comparing gel formulations of retinoids used to treat acne vulgaris.// *Cutis.* - 2001. - vol.67(6 Suppl). - P. 17–27.
234. Leyden J., Lowe N., Kakita L., Draelos Z. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of tazarotene 0.1% gel and once-daily applications of adapalene 0.1% gel: a randomized trial.// *Cutis.* - 2001. - vol.67(6 Suppl). - P. 10–16.
235. Leyden J., Shalita A., Hordinsky M., Swinyer L., Stanczyk F.Z., Weber M.E. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial.// *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2002. - vol.47(3). - P. 399–409.

236. Leyden J.J., Berger R.S., Dunlap F.E., Ellis C.N., Connolly M.A., Levy S.F. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris.// *Am. J. Clin. Dermatol.* - 2001. - vol.2(1). - P. 33–39.
237. Leyden J.J., Hickman J.G., Jarratt M.T., Stewart D.M., Levy S.F. The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product.// *J. Cutan. Med. Surg.* - 2001. - vol.5(1). - P. 37–42.
238. Leyden J.J., McGinley K.J., Cavalieri S., Webster G.F., Mills O.H., Kligman A.M. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients.// *J. Am. Acad. Derm.* - 1983. - vol. 8. - P. 41–45.
239. Leyden J.J., McGinley K.J., Mills O.H., Kligman A.M. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face.// *J. Invest. Dermatol.* - 1975. - vol. 65. - P. 379–381.
240. Leyden J.J., McGinley K.J., Mills O.H., Kligman A.M. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris.// *J. Invest. Dermatol.* - 1975. - vol. 65. - P. 382–384.
241. Leyden J.J., Shalita A.R., Saatjian G.D., Sefton J. Erythromycin 2% gel in comparison with clindamycin phosphate 1% solution in acne vulgaris.// *J. Am. Acad. Derm.* - 1987. - vol. 16. - P. 822–827.
242. Leyden J.J. Antibiotic resistant acne.// *Cutis.* - 1976. - vol.17. - 593–6.
243. Leyden J.J. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne.// *Semin. Cutan. Med. Surg.* - 2001. - vol.20. - P. 139–143.

244. Lin J., Shih I., Yu C. Hemodialysis-related nodulocystic acne treated with isotretinoin.//Nephron. - 1999. - vol.81(2). - P. 146–150.
245. Li–Chun Huang. Auriculotherapy.Diagnosis and Treatment. - Longevity Press.- Bellaire, Texas. - 1996. - 505p.
246. Lookingbill D.P., Abrams B.B., Ellis C.N., Jegasothy B.V., Lucky A.W., Ortiz-Ferrer L.C., Savin R.C., Shupack J.L., Stiller M.J., Zone J.J, et al. Inocoterone and acne. The effect of a topical antiandrogen: results of a multicenter clinical trial.// Arch. Dermatol. - 1992. - vol.128(9). - P. 1197–1200.
247. Lookingbill D.P., Chalker D.K., Lindholm J.S., Katz H.I., Kempers S.E., Huerter C.J., Swinehart J.M., Schelling D.J., Klauda H.C. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations.// J. Am. Acad. Dermatol. - 1997. - vol.37(4). -P. 590–595.
248. Lookingbill D.P., Egan N., Santen R.J., Demers L.M. Correlation of serum 3 alpha androstanedione glucuronide with acne and chest hair density in men.// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1988. - vol.67. - P. 986–991.
249. Lookingbill D.P., Horton R., Demers L.M., Egan N., Marks J.G., Santen R.I. Tissue production of androgens in women with acne.// J. Am. Acad. Dermatol. - 1985. - vol.12. -P. 481–487.
250. Lotz M., Vaughan J.H., Carson D.A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes.// Science. - 1988. - vol.241. - P. 1218–1221.
251. Lucchina L.C., Kollias N., Gillies R., Phillips S.B., Muccini J.A., Stiller M.J., Trancik R.J., Drake L.A. Fluorescence photography in the evaluation of acne.// J. Am. Acad. Dermatol. - 1996. - vol.35(1). - P. 58–63.

252. Lucky A., Jorizzo J.L., Rodriguez D., Jones T.M., Stewart D.M., Tschen E.H., Kanof N.B., Miller B.H., Wilson D.C., Loven K.H. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris.// *Cutis*. - 2001. - vol.68(4 Suppl). - P. 34–40.
253. Lucky A.W., Biro F.M., Simbarti L.A., Morrison J.A., Sorg N.W. Predictors of severity of acne vulgaris in adolescent girls.//*J. Pediatr*. - 1997. - vol.130. - P. 30–39.
254. Lucky A.W., Cullen S.I., Funicella T., Jarratt M.T., Jones T., Reddick M.E. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris.// *J. Am. Acad. Dermatol*. - 1998. - vol.38(4). - P. 24–30.
255. Lucky A.W., Cullen S.I., Jarratt M.T., Quigley J.W. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study.// *J. Am. Acad. Dermatol*. - 1998. - vol.38(4). -P. 17–23.
256. Lucky A.W., Henderson T.A., Olson W.H., Robisch D.M., Lebwohl M., Swinyer L.J. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris.// *J. Am. Acad. Dermatol*. - 1997. - vol.37(5 Pt 1). - P. 746–754.
257. Luger TA. Neuromediators--a crucial component of the skin immune system.// *J. Dermatol. Sci*. - 2002.-vol.30(2).-p.87-93.
258. Mango D., Ricci S., Manna P., Miggiano G.A., Serra G.B. Clinical and hormonal effects of ethinylestradiol combined with gestodene and desogestrel in young women with acne vulgaris.// *Contraception*. - 1996. - vol.53(3). - P. 163–170.
259. Marks R., Dawber R.P. Skin surface biopsy: an improved technique for examination of the horny layer.// *Br. J. Dermatol*. - 1971. - vol.84. - P. 117–123.
260. Marynick S.P., Chakmakjian Z.H., McCaffree D.L., Herndon J.H. Androgen excess in cystic acne. // *N. Engl. J. Med*. - 1983. - vol. 308. - P. 981–986.

261. Massey A., Mowbray J. F. And Noble W.C. //Br. J. Dermatol. - 1978. - 98. - P. 583.
262. McClane J. Analysis of common side effects of isotretinoin.// J. Am. Acad. Dermatol. - 2001. - vol. 45. - P. 188–194.
263. McEwen BS. Allostasis, allostatic load, and the aging nervous system: Role of excitatory amino acids and excitotoxicity.// Neurochemical. Research. - 2000. - vol.25. -P. 1219–1231.
264. McGinley K.J., Webster G.F., Leyden J.J. Regional variations of cutaneous propionibacteria.// Appl. Environ. Microbiol. - 1978. - vol.35. - P. 62–66.
265. McKee P., Marsden R., Cruz D. Pathology of the skin, Second Edition. - London.- Mosby-Wolfe. - 1996. - 8.17–8.19.
266. Mesquita-Guimaraes J., Ramos S., Tavares M.R., Carvalho M.R. A double-blind clinical trial with a lotion containing 5% benzoyl peroxide and 2% miconazole in patients with acne vulgaris.// Clin. Exp. Dermatol. - 1989. - vol.14(5). - P. 357–360.
267. Meynadier J. Efficacy and safety study of two zinc gluconate regimens in the treatment of inflammatory acne.// Eur. J. Dermatol. - 2000. - vol.10(4). - P. 269–273.
268. Michaelsson G., Vahlquist A., Mobacken H., Hersle K., Landegren J., Ronnerfalt L., Nordin K., Franzen K., Pettersson U. Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. //Acta. Derm. Venereol. - 1986. - vol.66(2). - P. 144–148.
269. Miles A.A., Misra S.S. The estimation of the bacteriocidal power of blood.// J. Hyg. - 1938. - vol.38. - P. 732.



270. Miller J.A., Wojnarowska F.T., Dowd P.M., Ashton R.E., O'Brien T.J., Griffiths W.A., Jacobs H.S. Anti-androgen treatment in women with acne: a controlled trial. //Br. J. Dermatol. - 1986. - vol.114(6). - P. 705–716.
271. Morel P., Vienne M.P., Beylot C., Bonerandi J.J., Dreno B., Lehucher-Ceyrac D., Slimani S., Dupuy P. Clinical efficacy and safety of a topical combination of retinaldehyde 0.1% with erythromycin 4% in acne vulgaris.// Clin. Exp. Dermatol. - 1999. - vol.24(5). - P. 354–357.
272. Mosmann T.R., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. //Immunol. Today. - 1996. - vol.17. - P. 138–146.
273. Moss C. Genetic control of sebum excretion and acne - a twin study.// Br.J. Dermatol. - 1989.- vol.121. - p.144.
274. Moss C., Savin J. Dermatology and the new genetics. - Oxford.- Blackwell Science. - 1997. -500 P.
275. Muhlemann M.F., Carter G.D., Cream J.J., Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women.// Br. J. Dermatol. - 1986. - vol.115(2). - P. 227–232.
276. Mulder M.M., Sigurdsson V., van Zuuren E.J., et al. Psychosocial impact of acne vulgaris. evaluation of the relation between a change in clinical acne severity and psychosocial state.// Dermatology. - 2001. - vol. 203. - P. 124–130.
277. Nakamura A., Johns E.J., Imaizumi A., Abe T., Kohsaka T. Regulation of tumour necrosis factor and interleukin-6 gene transcription by beta2-adrenoceptor in the rat astrocytes.// J. Neuroimmunol. - 1998. - vol.88. - P. 144–153.
278. Norris J.F., Cunliffe W.J. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions.// Br. J. Dermatol. - 1988. - vol.118(5). - P. 651–659.

279. Norris J.F., Hughes B.R., Basey A.J., Cunliffe W.J. A comparison of the effectiveness of topical tetracycline, benzoyl-peroxide gel and oral oxytetracycline in the treatment of acne.// *Clin. Exp. Dermatol.* - 1991. - vol.16(1). - P. 31–33.
280. Nussbaum SR, Carr DB, Bergland RM, et al. Dynamics of cortisol and endorphin responses to graded doses of synthetic ovine CRF in sheep.//*Endocrinology.*- 1983.-vol.112(5).- 1877-1879.
281. Nyirady J., Grossman R.M., Nighland M., Berger R.S., Jorizzo J.L., Kim Y.H., Martin A.G., Pandya A.G., Schulz K.K., Strauss J.S. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris.// *J. Dermatolog. Treat.* - 2001. - vol.12(3). - P. 149–157.
282. Nyirady J., Nighland M., Payonk G., Pote J., Phillips S., Grossman R. A comparative evaluation of tretinoin gel microsphere, 0.1%, versus tretinoin cream, 0.025%, in reducing facial shine.// *Cutis.* - 2000. - vol.66(2). - P. 153–156.
283. Olson G.L., Olson R.D., Kastin A.J. Endogenous opiates // *Peptides.* 1985. - vol.6 (4). - P. 769–791.
284. Olson W.H., Lippman J.S., Robisch D.M. The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris.// *Int. J. Fertil. Womens Med.* - 1998. - vol.43(6). - P. 286–290.
285. Palatsi R., Reinila M., Kivinen S. Pituitary function and DHEA-S in male acne and DHEA-S, prolactin and cortisol before and after oral contraceptive treatment in female acne.//*Acta. Derm. Venereol.* - 1986. - vol.66(3). - P. 225–230.
286. Panina-Bordignon P., Mazzeo D., Lucia P.D., D'Ambrosio D., Lang R., Fabbri L., Self C., Sinigaglia F. Beta2-agonists prevent Th1 development by selective inhibition of interleukin 12.// *J. Clin. Invest.* - 1997. - vol.100. - P. 1513–1519.

287. Papageorgiou P.P., Chu A.C. Chloroxylenol and zinc oxide containing cream (Nels cream) vs. 5% benzoyl peroxide cream in the treatment of acne vulgaris. A double-blind, randomized, controlled trial.// Clin. Exp. Dermatol. - 2000. - vol.25(1). - P. 16–20..
288. Paranjpe P., Kulkarni P.H. Comparative efficacy of four Ayurvedic formulations in the treatment of acne vulgaris: a double-blind randomised placebo-controlled clinical evaluation.// J. Ethnopharmacol. - 1995. - vol.49(3). - P. 127–132.
289. Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris.// J. Dermatol.- 2001.- vol.28(1).- p.1-4
290. Pechere M, Pechere JC, Siegenthaler G, Germanier L, Saurat JH. Antibacterial activity of retinaldehyde against *Propionibacterium acnes*.// Dermatology. - 1999. - vol. 199 Suppl 1. - p. 29–31.
291. Perisho K, Wertz PW, Madison KC, Stewart ME, Downing DT. Fatty acids of acylceramides from comedones and from the skin surface of acne patients and control subjects.// J. Invest. Dermatol.-1988.- vol.90(3).- p.350-3
292. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Arrese JE, Martalo O, Braham C, Slachmuylders P, Pierard GE. Lymecycline and minocycline in inflammatory acne: a randomized, double-blind intent-to-treat study on clinical and in vivo antibacterial efficacy.// Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.- 2002.- vol.15(2).- p. 112-9
293. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Visser JN, Jacoby H, Pierard GE. A double-blind controlled evaluation of the sebosuppressive activity of topical erythromycin-zinc complex.// Eur. J. Clin. Pharmacol.- 1995.- vol.49(1-2).- p.57-60
294. Pierard-Franchimont C, Henry F, Fraiture AL, Fumal I, Pierard GE. Split-face clinical and bio-instrumental comparison of 0.1% adapalene and 0.05% tretinoin in facial acne.// Dermatology.- 1999.- vol.198(2).- p.218-22

295. Plewig G, Steger M. Acne inversa (alias acne triad, tetrad acne or hidradenitis suppurativa)./ In: Marks R, Plewig G, eds. /Acne and Related Disorders. -London.- Martin Dunitz.- 1988.- p.345-357.
296. Pochi PE, Bagatell FK, Ellis CN, Stoughton RB, Whitmore CG, Saatjian GD, Sefton J. Erythromycin 2 percent gel in the treatment of acne vulgaris.// *Cutis*.- 1988.- vol.41(2).- p.132-136
297. Preston R. Demon in the freezer. -Random House.- Toronto.- 310 p.
298. Przewlocki R., Hassan A.H., Lason W., Epplen C., Herz F., Stein C. Gene expression and localization of opioid peptides in immune cells in inflamed tissue: Functional role in antinociception // *Neuroscience*. - 1992. - Vol.48. -P. 491–500.
299. Ramierz F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D. Glucocorticoids promote a TH2 cytokine response by CD4+ T cells in vitro.// *J. Immunol*. - 1996. - vol.156.- p.2406-2412
300. Rassner G., Atlas of Dermatology.- Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg. - 1978. - 200 p.
301. Ray A.,Henke P.G. Enkephalin–dopamine interactions in the cenral amygdalar nucleus during gastric stress ulcer formation in rats.// *Behav Brain Res*. - 1990. - vol.36 (1/2). - P. 179–183.
302. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence.//*Contraception*.- 1999.- vol.60(2).- p.81-85
303. Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, Kafriessen ME, Jones TM, Jorizzo JL. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial.// *Obstet. Gynecol*.- 1997.- vol.89(4).- p.615-622

304. Richter JR, Forstrom LR, Kiistala UO, Jung EG. Efficacy of the fixed 1.2% clindamycin phosphate, 0.025% tretinoin gel formulation (Velac) and a proprietary 0.025% tretinoin gel formulation (Aberela) in the topical control of facial acne.// J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.- 1998.- vol.11(3).- 227-33
305. Ridley M. The Red Queen. - London.- Penguin Books.- 1993.- 404 p.
306. Rizer RL, Sklar JL, Whiting D, Bucko A, Shavin J, Jarratt M. Clindamycin phosphate 1% gel in acne vulgaris.// Adv. Ther.- 2001.- vol.18(6).- p.244-52
307. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease.// J. Allergy Clin. Immunol.- 2000.- vol.105.- p.399-408.
308. Romagnani S. The Th1 / Th2 paradigm.// Immunol. Today.- 1997.- vol.18.- p.263-6.
309. Ross JI, Eady EA, Cove JH et al. Clinical resistance to erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA.//Antimicrob. Agents Chemother.- 1997.- vol.41.- p. 1162-5.
310. Ross JI, Snelling AM, Eady EA et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant Propionibacterium acnes isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia.// Br J Dermatol 2001; 144.- p. 339-46.
311. Samuelson JS. An accurate photographic method for grading acne: initial use in a double-blind clinical comparison of minocycline and tetracycline.//J. Am. Acad. Dermatol. -1985.- vol.12(3).- p.461-7
312. Sapolsky RM .Why Zebras Don't Get Ulcers: an updated guide to stress, stress related diseases and coping.- W.H. Freeman and Company,- USA. - 1998.- 315 P.

313. Sapun-Malcolm D, Farah JM Jr, Mueller GP. Evidence for serotonergic stimulation of pituitary beta-endorphin release: preferential release from the anterior lobe in vivo. // *Life Sci.* - 1983. - vol.33(1). - p.95-102.
314. Schafer-Korting M, Korting HC, Ponce-Poschl E. Liposomal tretinoin for uncomplicated acne vulgaris. // *Clin. Investig.* - 1994. - vol.72(12). - p.1086-91
315. Schlienger RG, Bircher AL, Meier CR. Minocycline-induced lupus. A systematic review. // *Dermatology.* - 2000. - vol.200. - p.223-31.
316. Sciarra F, Toscano V, Concolino G, Di Silverio F. Antiandrogens: clinical applications. // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* - 1990. - vol. 37(3). - p.349-62
317. Seder RA Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1994. - vol.94. - p.1195-202.
318. Severn A, Rapson NT, Hunter CA, Liew FY. Regulation of tumor necrosis factor production by adrenaline and b-adrenergic agonists. // *J. Immunol.* - 1992. - vol.148. - p.3441-5
319. Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, Ellis CN, Greenspan A, Katz HI, Kantor I, Millikan LE, Swinehart T, Swinyer L, Whitmore C, Baker M, Czernielewski J. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial. // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1996. - vol.34(3). - p.482-5
320. Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, Herbert AA, Hickman JG, Maloney JM, Miller BH, Tschien EH, Chandraratna RA, Gibson JR, Lew-Kaya DA, Lue JC, Sefton J. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. // *Cutis.* - 1999. - vol.63(6). - p.349-54

321. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris.// *Int. J. Dermatol.*- 1995.- vol.34(6).- p.434-7
322. Shalita AR. The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne.// *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2001. - vol. 15(suppl 3). - P. 43–49.
323. Sheehan-Dare RA, Papworth-Smith J, Cunliffe WJ. A double-blind comparison of topical clindamycin and oral minocycline in the treatment of acne vulgaris.// *Acta Derm. Venereol.*- 1990.- vol.70(6).- p.534-7
324. Siegle RJ, Fekety R, Sarbone PD, Finch RN, Deery HG, Voorhees JJ. Effects of topical clindamycin on intestinal microflora in patients with acne.// *J. Am. Acad. Dermatol.*- 1986.- vol.15(2 Pt 1).- p.180-5
325. Smith FJ, Corden LD, Rugg EL, et al. Missense mutations in keratin 17 cause either pachyonychia congenita type 2 or a phenotype resembling steatocystoma multiplex.// *J. Invest. Dermatol.*- 1997.- vol. 108.- p. 220–3.
326. Smith R, Grossman A, Gaillard R, Clement-Jones V, Ratter S, Mallinson J, Lowry PJ, Besser GM, Rees LH. Studies on circulating met-enkephalin and beta-endorphin: normal subjects and patients with renal and adrenal disease.// *Clin. Endocrinol.*-1981.- vol.15(3).- p.291-300.
327. Sommer S, Bojar R, Cunliffe WJ, Holland D, Holland KT, Naags H. Investigation of the mechanism of action of 2% fusidic acid lotion in the treatment of acne vulgaris.// *Clin. Exp. Dermatol.*- 1997.- vol.22(5).- p.211-5
328. Spellman MC, Pincus SH. Efficacy and safety of azelaic acid and glycolic acid combination therapy compared with tretinoin therapy for acne.// *Clin. Ther.*- 1998.- vol.20(4).- p.711-21

329. Stein C., Schafer M., Hassan A.H. Peripheral opioid receptor // Am. Med. - 1995. - Vol. 27. - '2. - P. 219–221.
330. Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides.// J. Invest. Dermatol.- 1986.- vol.87(6).- p.733-6
331. Strauss JS, Gottlieb AB, Jones T, Koo JY, Leyden JJ, Lucky A, Pappas AA, McLane J, Leach EE. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: a randomized trial.// J. Am. Acad. Dermatol.- 2000.- vol.43(5 Pt 1).- p.777-84
332. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, et al. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne.// J. Am. Acad. Dermatol.- 2001.- vol.45(2).- p.187-95
333. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin.// J. Am. Acad. Dermatol.- 2001.- vol.45(2).- p.196-207
334. Sullivan S, Akil H, Watson SJ, Barchas JD. Antibodies to enkephalins: coupling of antigens and a specific methionine-enkephalin radioimmunoassay.// Commun. Psychopharmacol.- 1977.- vol.1(6).- p.605-610.
335. Swain SL. Helper T cell differentiation.// Curr. Opin. Immunol.- 1999.- vol.11.- p.180-5.



336. Swinyer LJ, Baker MD, Swinyer TA, Mills OH Jr. A comparative study of benzoyl peroxide and clindamycin phosphate for treating acne vulgaris.// Br. J. Dermatol.- 1988.- vol.119(5).- p.615-22
337. Sykes N, Webster GF. Therapeutic advances in the treatment of acne vulgaris.// Drugs.- 1994.- vol.48.- p.59-70.
338. Thappa DM, Dogra J. Nodulocystic acne: oral gugulipid versus tetracycline.// J. Dermatol.- 1994.- vol.21(10).- p.729-31
339. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment.// Fertil. Steril.- 2001.- vol.76(3).- p.461-8
340. Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne.// Arch. Dermatol.-1999.- vol.135.- p.1041-1045.
341. Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT, et al. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris.// Cutis.- 2001.- vol.68 (4 Suppl).- p.10-9
342. Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Lin G. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrainfundibulum of subjects with and without acne vulgaris.// Dermatology. - 1998.- vol.196.- p.38-42.
343. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne.// Arch. Fam. Med. - 2000. - vol. 9. - 179–187.
344. Thielitz A, Helmdach M, Ropke EM, Gollnick H. Lipid analysis of follicular casts from cyanoacrylate strips as a new method for studying therapeutic effects of antiacne agents.// Br. J. Dermatol.- 2001.- vol.145(1).- p.19-27

345. Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw KD, Ballagh SA, Nichols M, Weber ME. Effect of low-dose oral contraceptives on androgenic markers and acne.// *Contraception.*- 1999.- vol.60(5).- p.255-62
346. Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ. Effects of stress on reproduction in non-rodent mammals: considerations of the role of glucocorticoids and sex differences.// *Reviews of Reproduction.*- 2000.- vol.5.- p. 105-113.
347. Tong D, Peters W, Barnetson RS. Evaluation of 0.75% metronidazole gel in acne--a double-blind study.// *Clin. Exp. Dermatol.*- 1994.- vol.19(3).- p.221-3
348. Toscano V, Balducci R, Bianchi P, et al. Two different pathogenic mechanisms may play a role in acne and hirsutism.// *Clin Endocrinol.* -1993.- vol.39.- p.551-556.
349. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne.// *Med. Electron. Microsc.* - 2001.- vol. 34(1).- p.29-40
350. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation.// *Dermatology.* - 2003.- vol.206(1).- p.17-23
351. Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands.// *Eur. J. Dermatol.*- 2002 .- vol.12(5).- p.422-7.
352. Tschen EH, Katz HI, Jones TM, et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris.// *Cutis.*- 2001.- vol.67(2).- p.165-9
353. Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ. A comparison of adapalene gel 0.1% vs. tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China.// *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*- 2001.- vol.15 Suppl 3.- p.31-6
354. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, et al. Human beta-defensin-1 an antimicrobial peptide of urogenital tissues.// *J. Clin. Invest.* - 1998. - vol. 101. - p.1633–1642.

355. van der Poll T, Lowry SF. Epinephrine inhibits endotoxin-induced IL-1 beta production: roles of tumor necrosis factor-alpha and IL-10.// *Am. J. Physiol.* -1997.- vol. 273.- p.R1885-R1890
356. van Hoogdalem EJ, Baven TL, Spiegel-Melsen I, Terpstra IJ. Transdermal absorption of clindamycin and tretinoin from topically applied anti-acne formulations in man.// *Biopharm. Drug Dispos.*- 1998.- vol.19(9).- p.563-9
357. van Hoogdalem EJ, Terpstra IJ, Baven AL. Evaluation of the effect of zinc acetate on the stratum corneum penetration kinetics of erythromycin in healthy male volunteers.// *Skin Pharmacol.*- 1996.- vol.9(2).- p.104-10
358. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel-containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate.// *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.*- 2001.- vol.6(1).- p.46-53
359. Vegetti W, Testa G, Maggioni P, Motta T, Falsetti L, Crosignani PG. An open randomized comparative study of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate with and without the GnRH analogue goserelin in the long-term treatment of hirsutism.// *Gynecol. Obstet. Invest.*- 1996.- vol.41(4).- p.260-8
360. Verhoef J, Wiegant VM, De Wied D. Regional distribution of alpha- and gamma-type endorphins in rat brain.// *Brain Res.*- 1982.-vol.231(2).- p.454-460.
361. Vermeulen A, Rubens R. Effects of cyproterone acetate plus ethinylestradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women.// *Contraception.*- 1988.- vol.38(4).- p.419-28
362. Verschoore M, Langner A, Wolska H, Jablonska S, Czernielewski J, Schaefer H. Efficacy and safety of CD 271 alcoholic gels in the topical treatment of acne vulgaris.// *Br. J. Dermatol.*- 1991.- vol.124(4).- p.368-71

363. Vignale R, Lasalvia E, Paciel J. The function of the neutrophil granulocyte in acne vulgaris.// *Med. Cutan. Ibero Lat. Am.* 1988.- vol.16(4).- p.351-4
364. Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne -a twin study.// *Br. J. Dermatol.* - 1988. - vol. 118. - P. 393–396.
365. Webster GF, Berson D, Stein LF, Fivenson DP, Tanghetti EA, Ling M. Efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris: a randomized trial.// *Cutis.*- 2001.- vol.67(6 Suppl).- p.4-9
366. Webster GF, Toso SM, Hegemann L. Inhibition of a model of in vitro granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinase C.// *Arch. Dermatol.*- 1994.- vol. 130.- p. 748– 752.
367. Webster GF. Acne vulgaris.// *BMJ.* - 2002. - vol. 325. - P. 475–479.
368. Webster GF. Acne and rosacea.// *Med. Clin. North. Am.* - 1998.- vol. 82.- p.1145–1154.
369. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris.// *J. Am. Acad. Derm.* 1995.- vol.33.- p.247-53.
370. Wenzel RP, Perl TM. The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and incidence of postoperative woundinfection.// *J. Hospital. Infect.*- 1995.- vol. 32.- p. 13–24.
371. Williams RE, Doherty VR, Perkins W, Aitchison TC, Mackie RM. *Staphylococcus aureus* and intra-nasal mupirocin in patients receiving isotretinoin for acne.// *Br. J. Dermatol.* -1992.- vol.126(4).- p.362-6
372. Williamson P, Kligman AM. A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria.// *J. Invest. Dermatol.* 1965.- vol.45.- p. 498–503.

373. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon).// *Dermatology*.- 2001.- vol.203(1).- p.38-44
374. Yamamoto A, Takenouchi K, Ito M. Impaired water barrier function in acne vulgaris.// *Arch. Dermatol. Res.* 1995.- vol.287(2).- p.214-8
375. Yu CC, Cook MG. Hidradenitis suppurativa: a disease of the follicular epithelium rather than apocrine glands.// *Br. J. Dermatol.*- 1990.- vol.122.- p.763-769.
376. Zhu XJ, Tu P, Zhen J, Duan YQ. Adapalene gel 0.1%: effective and well tolerated in the topical treatment of acne vulgaris in Chinese patients.// *Cutis*.- 2001.- vol.68(4 Suppl).- p.55-9
377. Zouboulis CC, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-Udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris.// *Br. J. Dermatol.*- 2000.- vol.143(3).- p.498-505