

Сравнительный анализ профилей экспрессии отдельных генов в мононуклеарах периферической крови пациентов с розацеа и здоровых волонтеров

Н.Г. Церикидзе¹, А.Г. Соболева^{2,3}, В.В. Соболев^{2,4}, Л.Р. Сакания^{1,2}, Н.Н. Потеев^{5,6}, И.М. Корсунская^{2,3}, marykor@bk.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20

² Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30;

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;

⁴ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а;

⁵ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Розацеа является хроническим заболеванием кожи, чья распространенность составляет около 10% в мировой популяции. Патогенез заболевания многофакторен и до конца не изучен. Дерматоз поражает кожу лица и характеризуется стойкой эритемой, образованием телеангиоэктазий, папул, пустул, а также может осложняться офтальмологическими поражениями.

В основе заболевания лежит нарушение нейроваскулярной регуляции и изменение со стороны систем врожденного иммунитета. Известно, что при розацеа в коже повышается экспрессия факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и при воспалительных процессах в артериях повышается уровень миелопероксидазы – фермента лизосом лимфоцитов.

Цель. Изучить уровень экспрессии этих генов в острой стадии заболевания в лимфоцитах крови.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 10 пациентов с эритематозной формой розацеа, 10 пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа и 10 здоровых волонтеров. У участников производился забор периферической крови для дальнейшего выделения лимфоцитов. Уровень экспрессии генов определялся методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Было обнаружено повышение активности экспрессии миелопероксидазы в 3,7 раза в сравнении с показателями здоровых волонтеров в иммунных клетках крови. Также уровень относительной экспрессии *VEGFA* вырос в 6,5 раза, уровень *VEGFC* вырос в 11 раз в мононуклеарных лимфоцитах пациентов по сравнению с показателями у здоровых индивидов. Сравнительный анализ в группах пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формами розацеа показал разнонаправленный характер экспрессии факторов роста сосудов *VEGFA* и *VEGFC*. Повышение экспрессии *VEGFA* отмечается при папуло-пустулезной форме розацеа, в то время как *VEGFC* выше при эритематозной форме патологии.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют, что значимое повышение уровней экспрессии генов, связанных с сосудистой активностью и ангиогенезом, при розацеа происходит не только в коже, но и в мононуклеарных лимфоцитах периферической крови пациентов. Обнаруженные различия в экспрессии факторов роста сосудов при разных формах заболевания говорят о необходимости дифференцированного лечения.

Ключевые слова: мононуклеарные лимфоциты, патогенез розацеа, экспрессия генов, VEGF, MPO

Для цитирования: Церикидзе НГ, Соболева АГ, Соболев ВВ, Сакания ЛР, Потеев НН, Корсунская ИМ. Сравнительный анализ профилей экспрессии отдельных генов в мононуклеарах периферической крови пациентов с розацеа и здоровых волонтеров. *Медицинский совет*. 2024;18(14):72–77. <https://doi.org/10.21518/ms2024-333>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of selected gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells in patients with rosacea and healthy volunteers

Natalia G. Tserikidze¹, Anna G. Soboleva^{2,3}, Vladimir V. Sobolev^{2,4}, Luiza R. Sakaniya^{1,2}, Nikolay N. Potekaev^{5,6}, Irina M. Korsunskaya^{2✉}, marykor@bk.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

³ Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia

⁴ I.I. Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

⁵ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Rosacea is a chronic skin disease with about 10% prevalence in the global population. The pathogenesis of the disease is multifactorial and is not yet fully understood. The dermatosis affects the facial skin and is characterized by persistent erythema, the formation of telangiectasias, papules, pustules, and can also be complicated by ophthalmic lesions.

The disease is rooted in impaired neurovascular regulation and changes in the innate immune systems. It is known that the expression of vascular endothelial growth factors (VEGF) in the skin are increased in rosacea and the level of myeloperoxidase, a lymphocyte lysosomal enzyme, is increased in the inflammatory processes occurring in the arteries.

Aim. To study the level of these gene expression in blood lymphocytes in the acute stage of the disease.

Materials and methods. A total of 10 patients with erythematous rosacea, 10 patients with papulopustular rosacea and 10 healthy volunteers were included in the study. The peripheral blood samples were collected from the subjects for further isolation of lymphocytes. The level of gene expression was determined by real-time polymerase chain reaction.

Results. Investigators observed a 3.7-fold increase in the activity of myeloperoxidase expression in immune blood cells compared to the values of healthy volunteers. Also, the level of relative *VEGFA* expression increased by 6.5 times, the level of *VEGFC* increased by 11 times in mononuclear lymphocytes of patients compared to the values of healthy subjects. A comparative analysis in the groups of patients with erythematous and papulopustular rosacea showed a multidirectional expression pattern of vascular growth factors *VEGFA* and *VEGFC*. An increase in *VEGFA* expression is observed in the papulopustular rosacea, while *VEGFC* is higher in the erythematous form of the pathology.

Conclusion. The obtained results demonstrate that a significant increase in the gene expression levels associated with vascular activity and angiogenesis in rosacea occurs not only in the skin, but also in the peripheral blood mononuclear lymphocytes of the patients. The detected differences in the expression of vascular growth factors in different forms of the disease indicate the need for differentiated treatments.

Keywords: mononuclear lymphocytes, pathogenesis of rosacea, gene expression, VEGF, MPO

For citation: Tserikidze NG, Soboleva AG, Sobolev VV, Sakaniya LR, Potekaev NN, Korsunskaya IM. Comparative analysis of selected gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells in patients with rosacea and healthy volunteers. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(14):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-333>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа – распространенное воспалительное заболевание кожи, которым страдают до 10% взрослого населения мира. Хроническое, мультифакторное, эритематозное заболевание характеризуется чрезмерным расширением мелких сосудов центральной области лица, образованием папул, пустул, реже глазными проявлениями [1]. Патогенез заболевания остается не ясным, требуется поиск новых терапевтических подходов. Развитие патологии характеризуется нервно-сосудистой дисрегуляцией и нарушением систем врожденного иммунитета. Принято считать, что эритематозно-телеангиэктатический (расширение мелких сосудов кожи) подтип розацеа тесно связан с нейроваскулярным воспалительным ответом, в то время как при папуло-пустулезном подтипе, помимо

нейроваскулярного воспаления, наблюдаются аномальные врожденные и адаптивные иммунные реакции [2].

Развитию патологии предшествуют генетическая предрасположенность, активация врожденного иммунитета и развитие воспалительных реакций. Активированные иммунные клетки секретируют провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли (TNF-α) и IL-8, которые в свою очередь индуцируют воспалительную реакцию и поддерживают патогенез [3, 4]. Лейкоциты секретируют матриксную металлопротеиназу-9 и кателицидин, разрушающие коллаген [5]. Воспаление и деградация тканей способствуют развитию неоангиогенеза, что приводит к общему состоянию аномальной реактивности сосудов. В частности, увеличивается экспрессия факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), рецепторов VEGF, маркеров активации лимфатического эндотелия D2-40 и CD31, стимулирующих пролиферации

эндотелиальных клеток кровеносных и лимфатических сосудов [6, 7]. Миелопероксидаза (МРО) – фермент лизосом лимфоцитов, ее содержание в крови повышается при воспалительных процессах в артериях, наблюдается чрезмерное накопление оксидантов, образующихся из МРО.

Триггерные факторы и их последовательная роль в развитии розацеа остаются не ясными. Лейкоциты периферической крови играют ключевую роль в иммунных реакциях организма, а активное воспаление – основная характеристика патогенеза розацеа. Так, **целью** настоящего исследования стало определение уровней относительной экспрессии миелопероксидазы и факторов роста сосудов А, С в лимфоцитах периферической крови пациентов при развитии острой формы розацеа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты. Исследование было одобрено местным комитетом по этике и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. От всех участников было получено информированное согласие. В исследовании участвовали 10 пациентов с эритематозной и 10 с папуло-пустулезной формами розацеа и 10 здоровых волонтеров. Средний возраст пациентов с эритематозной формой розацеа составил 49,5 года, с папуло-пустулезной – 48,1 года, контрольной группы – 46,7 года. Гендерное распределение пациентов: женщин – 14, мужчин – 6, здоровых волонтеров: женщин – 6, мужчин – 4. Образцы периферической крови пациентов и контрольной группы собирали после 8–10 ч голодания.

Выделение клеток. Для получения лимфоцитов периферической крови в условиях стационара отбирали кровь 5 мл в стерильную пробирку, содержащую антикоагулянт этилендиаминтетраацетат (ЭДТА). Клетки выделяли в день забора крови. Лимфоциты периферической крови выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности с использованием среды Ficoll-Paque PLUS (Панек). Отобранную кровь смешивали с фосфатно-солевым буфером в соотношении 1 : 2, наслаивали на раствор полисахарида с плотностью – 1,077 г/см³. Центрифугировали при 300 g 30 мин. Затем отбирали фракцию лейкоцитов, промывали в стерильном растворе фосфатно-солевого буфера. Осаждали клетки центрифугированием и ресуспендировали в растворе MagZol Reagent (Magen), замораживали. Хранили при -80 °С.

Определение уровня экспрессии генов. Экспрессию генов определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Из выделенных клеток выделяли тотальную РНК с помощью реагента MagZol Reagent (Magen Biotechnology Co., Ltd, China). Синтез кДНК с матрицы тотальной РНК осуществляли с использованием готового набора реактивов MMLV RT kit (Евроген, Россия). С полученными кДНК ставили ПЦР с помощью набора реактивов qPCRmix-HS SYBR, содержащего флуоресцентный интеркалирующий краситель Sybr Green I (Евроген, Россия). Конструирование праймеров для ПЦР проводили с помощью онлайн-ресурса Primer-BLAST, соблюдая общепринятые требования. Выбранные праймеры (таблица) были синтезированы фирмой «Евроген» (Россия).

Для анализа экспрессии генов использовали метод определения порогового цикла (Ct) и вычисления относительной экспрессии гена по методу M.W. Pfaffl [8] с учетом рекомендаций J. Vandesompele et al. [9]. В качестве эндогенного контроля использовали ген домашнего хозяйства GAPDH.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы GraphPad Prism v.8.4.3. (GraphPad Software LLC). Для сравнения относительных экспрессий генов в 2 группах использовали статистический критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (относительная экспрессия генов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При развитии обострения розацеа показано повышение экспрессии *VEGF*, *MPO* в пораженной коже пациентов [10]. В нашем исследовании мы изучили уровни относительной экспрессии *MPO*, *VEGFA*, *VEGFC* в лимфоцитах периферической крови пациентов с острой формой розацеа при сопоставлении с лимфоцитами крови здоровых волонтеров.

Так, в изученной группе пациентов мы наблюдали повышение активности экспрессии МРО в 3,7 раза в сравнении с показателями здоровых волонтеров (рис. 1). МРО используется как функциональный маркер интенсивности воспаления и активации нейтрофилов в модельных системах патологии [11].

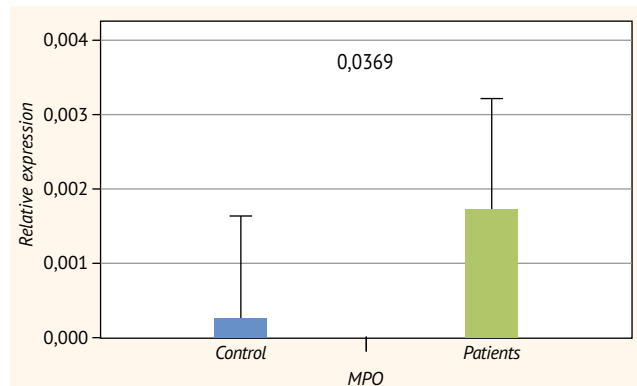
VEGFA участвует в ангиогенезе сосудистой системы при прогрессировании розацеа [12]. В нашем исследовании

Таблица. Используемые в исследовании праймеры
Table. Primers used in the study

Ген	5'-праймер	3'-праймер
<i>GAPDH</i>	GCACCGTCAAGGCTGAGAAC	TGGTGAAGACGCCAGTGGA
<i>MPO</i>	CGCCCAACAACATCGACATC	ATGCTGAACACACCTCGTT
<i>VEGFA</i>	CAGCTACTGCCATCCAATCG	ATGGTGATGTGGACTCTCA
<i>VEGFC</i>	CCCGCCTCTCCAAAAGCTA	CGGGTGTGAGGTAAGCCT

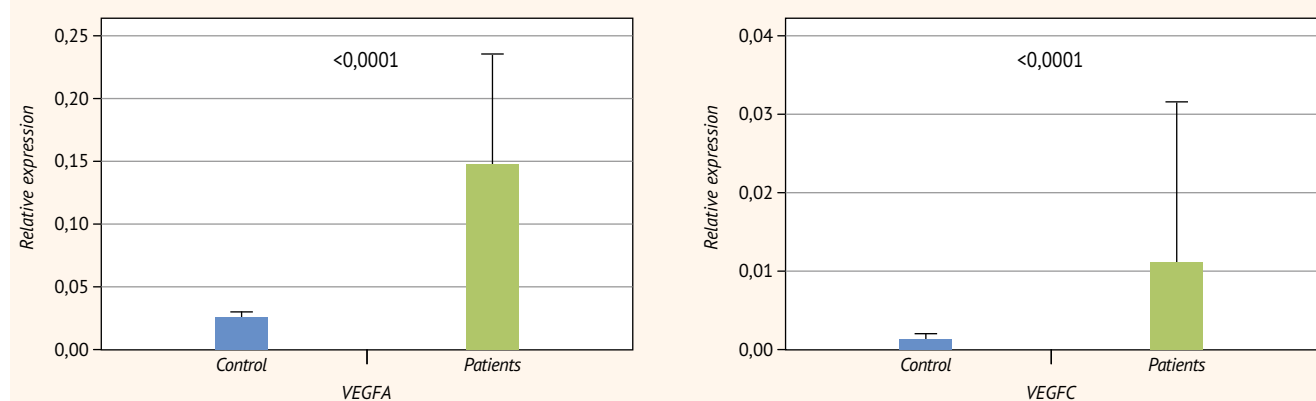
● **Рисунок 1.** Уровни экспрессии миелопероксидазы в иммунных клетках крови при развитии патологии и здоровых волонтеров

● **Figure 1.** Myeloperoxidase expression levels in the immune blood cells in patients with pathology and healthy volunteers



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали критерий Манна – Уитни, P value < 0,05.

- **Рисунок 2.** Уровни экспрессии *VEGFA*, *VEGFC* в иммунных клетках крови при развитии патологии и здоровых волонтеров
- **Figure 2.** *VEGFA*, *VEGFC* expression levels in immune blood cells in patients with pathology and healthy volunteers



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали критерий Манна – Уитни, P value < 0,0001.

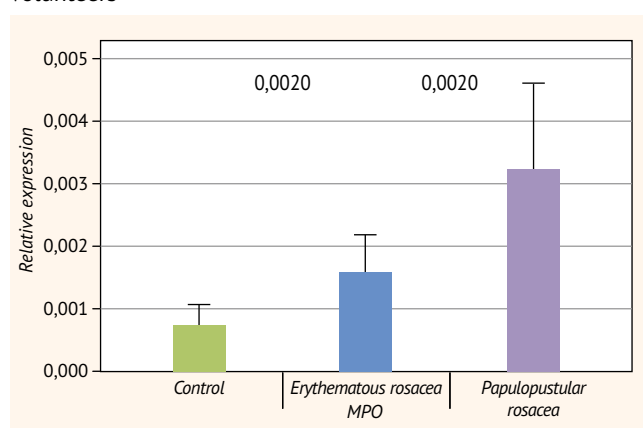
мы наблюдали значимое повышение экспрессии *VEGF* в мононуклеарных лимфоцитах пациентов с активной формой патологии относительно крови здоровых волонтеров. Уровень относительной экспрессии *VEGFA* вырос в 6,5 раза, уровень *VEGFC* вырос в 11 раз (рис. 2).

Исследуемые пациенты отличались характером патологии, у первой группы диагностировали эритематозную форму, у другой группы – папуло-пустулезную форму розацеа. В связи с этим мы изучили характер относительной экспрессии исследуемых генов у пациентов в зависимости от формы патологии. На рис. 3 видно, что у пациентов с папуло-пустулезной формой уровень относительной экспрессии вдвое выше, нежели у пациентов с эритематозной формой розацеа. По литературным данным, активация экспрессии MPO наблюдается при остром и хроническом воспалительном процессе. Вероятно, у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа патологические процессы носят более системный характер и более тяжелую форму.

Характер экспрессии факторов роста сосудов *VEGFA*, *VEGFC* у пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формой патологии имеет разнонаправленный характер (рис. 4). Так, повышение экспрессии *VEGFA* отмечается при папуло-пустулезной форме розацеа, в то время как *VEGFC*

- **Рисунок 3.** Экспрессия миелопероксидазы в иммунных клетках крови пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формой патологии в соотношении с показателями у здоровых волонтеров
- **Figure 3.** Myeloperoxidase expression levels in immune blood cells of patients with erythematous and papulopustular forms of the pathology as related to the levels in healthy volunteers

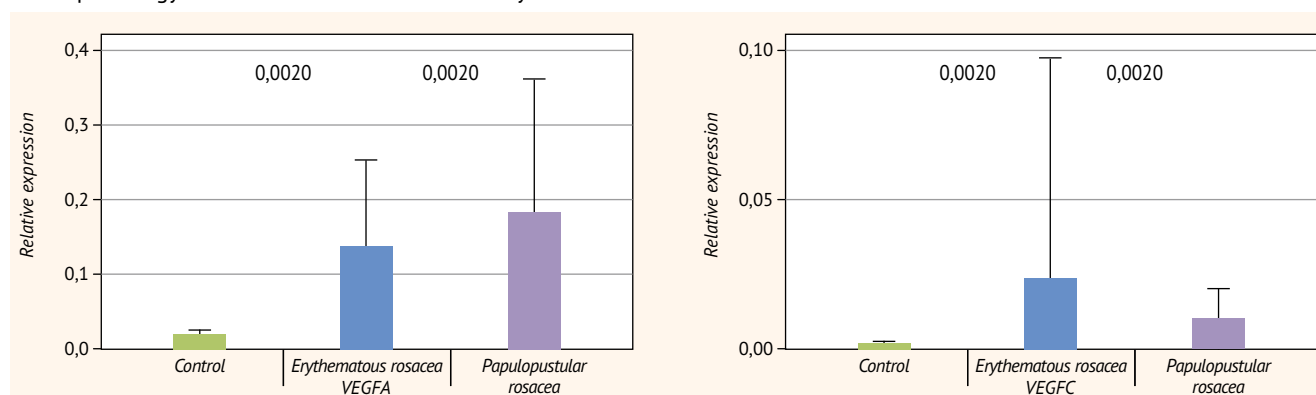
мы наблюдали значимое повышение экспрессии *VEGF* в мононуклеарных лимфоцитах пациентов с активной формой патологии относительно крови здоровых волонтеров. Уровень относительной экспрессии *VEGFA* вырос в 6,5 раза, уровень *VEGFC* вырос в 11 раз (рис. 2).



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали W-критерий Вилкоксона, P value < 0,05.

- **Рисунок 4.** Уровни экспрессии *VEGFA*, *VEGFC* в иммунных клетках крови пациентов с эритематозной и папуло-пустулезной формой патологии в соотношении с показателями у здоровых волонтеров
- **Figure 4.** *VEGFA*, *VEGFC* expression levels in immune blood cells of patients with erythematous and papulopustular forms of the pathology as related to the levels in healthy volunteers

мы наблюдали значимое повышение экспрессии *VEGF* в мононуклеарных лимфоцитах пациентов с активной формой патологии относительно крови здоровых волонтеров. Уровень относительной экспрессии *VEGFA* вырос в 6,5 раза, уровень *VEGFC* вырос в 11 раз (рис. 2).



Примечание. Результаты представлены в виде медианы среднего с межквартильным размахом. Для оценки различий относительной экспрессии использовали W-критерий Вилкоксона, P value < 0,05.

выше при эритематозной форме патологии. *VEGFA* и его рецепторы составляют ключевой сигнальный путь ангиогенеза и являются терапевтическими мишенями. Возможно, при развитии папуло-пустулезной формы патологии процессы ангиогенеза выражены более ярко, нежели при эритематозной форме розацеа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные свидетельствуют о том, что при развитии розацеа происходят как системные, так и локальные нарушения [1]. При активной форме патологии в коже пациентов повышается уровень активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, а уровень антиоксидантных ферментов снижается [13]. Эксперименты *in vitro* показали способность МРО усиливать выработку АФК и воспаление в эпителиальных клетках [14].

МРО – гемосодержащая пероксидаза, экспрессируемая преимущественно нейтрофилами и в меньшей степени моноцитами. Известно, что МРО обладает широкой бактерицидной способностью, катализируя реакцию Cl^- с H_2O_2 с образованием сильного окислителя – хлорноватистой кислоты (НОСл). Чрезмерное накопление оксидантов, образующихся из МРО, характерно для заболеваний, которые сопровождаются острым или хроническим воспалением. Показано, что дефицит МРО или использование ингибиторов МРО может сдерживать воспалительный процесс. Миелопероксидаза предложена как потенциальная прогностическая и терапевтическая мишень [12].

В развитии кровеносных сосудов и формировании сосудистой сети VEGF играют ключевую роль в качестве сигнальных молекул [15]. В частности, *VEGFA*, как сообщается, регулирует большинство реакций сосудистых

эндотелиальных клеток, включая пролиферацию, миграцию и контроль проницаемости. Физиологически *VEGFA* поддерживает гомеостаз и ускоряет репарацию ран. Однако патологически она вызывает прогрессирование заболеваний, связанных с ангиогенезом [16]. У пациентов с покрасневшим лицом, одним из клинических симптомов розацеа, *VEGFA* сверхэкспрессирована в гранулярном слое и роговом слое кератиноцитов [17], повышенный уровень *VEGFA* может способствовать активации ангиогенеза [18]. Кроме того, *VEGFA*-индуцированный ангиогенез сильнее реагирует на воздействие УФ-лучей, что означает, что *VEGFA* может быть фактором-посредником, когда УФ-излучение усугубляет симптомы розацеа [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы показали значимое повышение уровней экспрессии генов, связанных с сосудистой активностью и ангиогенезом, которые значимо возрастают при развитии патологии не только в коже, но и в мононуклеарных лимфоцитах периферической крови пациентов. При этом у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа относительная экспрессия миелопероксидазы вдвое выше, более активно экспрессируется *VEGFA*, нежели у пациентов с эритематозной формой. Полученные результаты подтверждают ключевую роль факторов роста сосудов и миелопероксидазы в поддержании развития патологии, которые могут служить диагностической и терапевтической мишенью. Пациенты с папуло-пустулезной или эритематозной формой патологии требуют дифференцированной терапии. 

Поступила / Received 15.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024

Список литературы / References

- Yesilirmak N, Bukan N, Kurt B, Fatsa T, Yuzbasioglu S, Zhao M et al. Toll-like receptor-4 expression and oxidative stress in ocular rosacea. *Mol Vis*. 2023;29:357–364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38577560/>.
- Zhang J, Jiang P, Sheng L, Liu Y, Liu Y, Li M et al. A Novel Mechanism of Carvedilol Efficacy for Rosacea Treatment: Toll-Like Receptor 2 Inhibition in Macrophages. *Front Immunol*. 2021;12:609615. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.609615>.
- McMahon F, Banville N, Bergin DA, Smedman C, Paulie S, Reeves E, Kavanagh K. Activation of neutrophils via IP3 pathway following exposure to Demodex-associated bacterial proteins. *Inflammation*. 2016;39(1):425–433. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0264-4>.
- Jarmuda S, McMahon F, Zaba R, O'Reilly N, Jakubowicz O, Holland A et al. Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol*. 2014;63(Pt 2):258–262. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.065136-0>.
- O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol*. 2011;166(4):753–760. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10746.x>.
- Gomaa AHA, Yaar M, Eyada MMK, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol*. 2007;34(10):748–753. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00695.x>.
- Smith JR, Lanier VB, Brazier RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):226–229. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.101121>.
- Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(9):e45. <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>.
- Vandesompele J, De Preter K, Pattyn F, Poppe B, Van Roy N, De Paepe A, Speleman F. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):research0034. <https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-research0034>.
- Casas C, Paul C, Lahfa M, Livideanu B, Lejeune O, Alvarez-Georges S et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906–910. <https://doi.org/10.1111/exd.12030>.
- Zeng B, Yang Z, Jiang G, Zhou H, Zhang Y, Wang C et al. Dendrobium polysaccharide (DOP) ameliorates the LL-37-induced rosacea by inhibiting NF-κB activation in a mouse model. *Skin Res Technol*. 2024;30(1):e13543. <https://doi.org/10.1111/srt.13543>.
- Kim J, Kim K. Elucidating the potential pharmaceutical mechanism of Gyejibokryeong-hwan on rosacea using network analysis. *Medicine*. 2023;102(9):e33023. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033023>.
- Tisma VS, Basta-Juzbasic A, Jaganjac M, Bricic I, Dobric I, Lipozencic J et al. Oxidative stress and ferritin expression in the skin of patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):270–276. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.10.014>.
- Roumeguère T, Noyon C, Van Antwerpen P, Poelvoorde P, Bar I, Abdulsater F et al. Role of Myeloperoxidase in ROS Generation and Inflammation Response on Prostate Epithelial Cells. *Inflammation*. 2023;46(5):1859–1870. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01846-x>.
- Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *J Intern Med*. 2013;273(2):114–127. <https://doi.org/10.1111/joim.12019>.
- Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem*. 2014;156(1):1–10. <https://doi.org/10.1093/jb/mvu031>.
- Kajiya K, Kajiya-Sawane M, Ono T, Sato K. Identification of an epidermal marker for reddened skin: vascular endothelial growth factor A. *J Dermatol*. 2017;44(7):836–837. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13665>.
- Hayran Y, Lay I, Mocan MC, Bozduvan T, Ersoy-Evans S. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):348–354. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.055>.
- Son M, Park J, Oh S, Choi J, Shim M, Kang D, Byun K. Radiofrequency irradiation attenuates angiogenesis and inflammation in UVB-induced rosacea in mouse skin. *Exp Dermatol*. 2020;29(7):659–666. <https://doi.org/10.1111/exd.14115>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Соболев, Н.Н. Потекаев, И.М. Корсунская
 Концепция и дизайн исследования – В.В. Соболев, Н.Н. Потекаев, И.М. Корсунская
 Написание текста – А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская
 Сбор и обработка материала – Н.Г. Церикидзе, А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания
 Анализ материала – Н.Г. Церикидзе, А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания
 Обзор литературы – Н.Г. Церикидзе
 Статистическая обработка – А.Г. Соболева, В.В. Соболев
 Редактирование – А.Г. Соболева, Л.Р. Сакания, И.М. Корсунская
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Н. Потекаев, И.М. Корсунская

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Sobolev, Nikolay N. Potekaev, Irina M. Korsunskaya
 Study concept and design – Vladimir V. Sobolev, Nikolay N. Potekaev, Irina M. Korsunskaya
 Text development – Anna G. Soboleva, Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze
 Collection and processing of material – Anna G. Soboleva, Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze
 Material analysis – Anna G. Soboleva, Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze
 Literature review – Natalia G. Tserikidze
 Statistical processing – Anna G. Soboleva, Vladimir V. Sobolev
 Editing – Anna G. Soboleva, Luiza R. Sakaniya, Natalia G. Tserikidze
 Approval of the final version of the article – Nikolay N. Potekaev, Irina M. Korsunskaya

Информация об авторах:

Церикидзе Наталья Георгиевна, врач-дерматокосметолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-2758-4002>, gn998@mail.ru

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>, annasobo@mail.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vsobolew@gmail.com

Сакания Луиза Руслановна, врач-дерматовенеролог, косметолог, трихолог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 127473, Россия, Москва, ул. Селезневская, д. 20; младший научный сотрудник, врач-дерматовенеролог, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>, sakania.luiz@yandex.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; президент Национального альянса дерматологов и косметологов; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru

Information about the authors:

Natalia G. Tserikidze, Dermatocosmetologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2758-4002>, gn998@mail.ru

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Researcher, Institute of Human Morphology; 3, Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>, annasobo@mail.ru

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, I.I. Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>, vsobolew@gmail.com

Luiza R. Sakaniya, Dermatovenereologist, Cosmetologist, Trichologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; Junior Research Assistant, Dermatovenereologist, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2027-5987>, sakania.luiz@yandex.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Head of Department of Skin Diseases and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; President of the National Alliance of Dermatologists and Cosmetologists; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>, marykor@bk.ru