

Одеський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Державна установа «Інститут дерматології та венерології
Національної академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Бочарова Вероніка Володимирівна

УДК 616.53-002.25/.34-07-08:612.017:616.85

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ
З УРАХУВАННЯМ ЗНАЧЕННЯ НЕЙРОГЕННИХ ТА ІМУННИХ
КОМПОНЕНТІВ В ПАТОГЕНЕЗІ ДЕРМАТОЗУ

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

222. Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий консультант: Лебедюк Михайло Миколайович,
доктор медичних наук, професор

Одеса – 2018

АНОТАЦІЯ

Бочарова В. В. Діагностика та лікування вугрової хвороби з урахуванням значення нейрогенних та імунних компонентів в патогенезі дерматозу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби (222. Медицина). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків, 2018.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на вугрову хворобу, шляхом розробки методу комплексної патогенетичної терапії на підставі вивчення показників нейроімунних механізмів гомеокінезу.

Наукова новизна полягає у тому, що у хворих на вугрову хворобу вперше встановлено високу частоту синдрому подразненого кишечника (78,9 %), що має прямий взаємозв'язок із тяжкістю дерматозу ($r=0,574$) та асоціюється з дисморфофобією ($r=0,763$) і депресивними станами ($r=0,657$).

Доведено важливу роль нейтрофілів у розвитку шкірного запалення у хворих на вугрову хворобу на підставі значного підвищення рівня альфа-дефензинів у сироватці крові, яке корелює з тяжкістю перебігу дерматозу ($r=0,877$) і вмістом у крові субстанції Р ($r=0,875$), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) ($r=0,789$), трансформуючого фактору росту – бета (TGF β 1) ($r=0,674$).

Вперше виявлено, що у хворих на вугрову хворобу поряд із підвищенням концентрації субстанції Р відбувається зниження рівня ендогенних лігандів опіодних рецепторів – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, що свідчить про розвиток відносної недостатності останніх, яка може сприяти розвитку запалення шкіри.

Вперше встановлено наявність у хворих на вугрову хворобу взаємозалежності між змінами кількісно-видового складу мікробіоти шкіри (підвищення *Propionibacterium acnes* і колонізація *Staphylococcus aureus*) та

рівнем вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів ($r=0,851$ і $r=0,764$, відповідно) і змінами кількісно-видового складу порожнини товстого кишечника (зниження *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і підвищення умовно-патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*) та рівнем вмісту у сироватці крові TGF β 1 ($r=-0,876$, $r=-0,654$ і $r=0,498$, відповідно), що свідчить про можливий вплив цих процесів на формування кутанної (шкіра) і оральної (кишечник) толерантності.

Вперше показано, що цитокиновий спектр сироватки крові у хворих на вугрову хворобу із середнім і тяжким її перебігом характеризується значним підвищенням рівня IL-6 (у 1,9 і 2,3 раза, відповідно), фактора некрозу пухлини – альфа (TNF α), TGF β 1 (у 1,7 і 2,1 раза, відповідно) та помірним зниженням інтерферону-гамма (IFN γ) (у 1,4 і 1,8 раза, відповідно); виявлено зворотню кореляцію між IFN γ і IL-6, TGF β 1 ($r=-0,925$, $r=-0,998$, відповідно) при більш тяжких формах вугрової хвороби.

Вперше науково обґрунтовано комплексний метод лікування хворих на вугрову хворобу із призначенням диференційованого використання пептидомодулюючої і фітоантимікробної терапії та доведено його ефективність.

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що розроблено, науково обґрунтовано та запропоновано новий спосіб лікування хворих на вугрову хворобу, який полягає у послідовному призначенні синтетичного аналогу лей-енкефаліну – гексапептиду (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат – Даларгін) внутрішньом'язово вранці по 1 мл 1 раз на добу (курс лікування 1–3 тижні залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу дерматозу) та фітоантимікробного засобу (суміші бісульфатів сангвінаріну та холеритрину з рослин родини макових: маклеї серцеподібної та маклеї дрібноплідної – Сангвірітрин) у вигляді змащування вранці та ввечері – на початкових етапах із наступною базисною терапією разом із Сангвірітрином (патент України на корисну модель № 130470 від 10.12.2018), що дає змогу покращити найближчі (у 1,6 раза частіше забезпечити

клінічне одужання та значне покращення) і віддалені клінічні результати (у 2,5 рази знизити частоту виникнення рецидивів та попередити розвиток більш тяжких форм дерматозу).

Ключові слова: вугрова хвороба, пептидні сигнальні молекули (нейропептиди, цитокіни, альфа-дефензини), синтетичний аналог лей-енкефаліну (Даларгін), фітоантимікробний засіб (Сангвірітрин).

ABSTRACT

Bocharova V. V. Diagnostic and treatment of acne based on the value of neurogenic and immune components in the pathogenesis of dermatosis. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The Dissertation for the Scientific Degree of the Doctor of Medical Science on a Specialty 14.01.20 – Skin and Venereal Diseases. – Odessa National Medical University, State Establishment «Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, 2018.

The dissertation is devoted to the increase of the effectiveness of treatment of patients with acne vulgaris, by developing a method of complex pathogenetic therapy based on the study of indicators of neuroimmune mechanisms of homeoconiosis.

The scientific novelty is that in patients with acne, for the first time, a high frequency of irritable bowel syndrome (78.9 %) has been established, which has a direct relationship with the severity of dermatosis ($r = 0.574$) and is associated with dysmorphophobia ($r = 0.763$) and depressive states ($r = 0.657$).

An important role of neutrophils in the development of skin inflammation in patients with acne due to the significant increase in the level of alpha-defensins in serum, which correlates with the severity of the course of dermatosis ($r = 0.877$) and the content of the substance P ($r = 0.875$), IL-6 ($r = 0.789$), TGF β 1 ($r = 0.674$).

For the first time, it was found that in patients with acute illness, along with an increase in the concentration of substance P, there is a decrease in the level of endogenous ligands of the opioid receptors - beta endorphin and leu-enkephalin, indicating the development of the relative failure of the latter, which may contribute

to the development of inflammation of the skin.

For the first time, the presence of acne-related micro-organisms in the quantitative-species composition of the microbiota (increased *Propionibacterium acnes* and colonization of *Staphylococcus aureus*) and serum alpha-defensin blood levels ($r = 0.851$ and $r = 0.764$, respectively) and changes in the quantitative- the species composition of the large intestine cavity (reduction of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and an increase in the conditionally pathogenic *Enterobacteriaceae* bacterial *Enterobacteriaceae*) and the level of TGF β 1 serum contents ($r = -0.876$, $r = -0.654$ and $r = 0.498$, respectively), indicating the possible effect of these processes on the form reference skin and oral (intestine) tolerance.

It has been shown for the first time that the cytokine spectrum of blood serum in patients with acute and moderate acute illness is characterized by a significant increase in the level of IL-6 (1.9 and 2.3 times, respectively), TNF α , TGF β 1 (1.7 and 2.1 times, respectively) and a moderate decrease in IFN γ (1.4 and 1.8 times, respectively); The inverse correlation between IFN γ and IL-6, TGF β 1 ($r = -0.925$, $r = -0.998$, respectively) was detected in more severe forms of acne.

For the first time a scientifically grounded complex method of treatment of patients with acute illness with the purpose of differentiated use of peptidomodulatory and phytoantimicrobial therapy and proved its effectiveness.

The practical significance of the results obtained is that a new method of treating acne with acute-inflammatory form of dermatosis has been developed, scientifically substantiated and proposed, which is an additional appointment to the background of the standard treatment of the synthetic analogue leu-enkephalin-hexapeptide (tyrosine-2-alanyl-glycine-phenylalanyl-leucine-arginine diacetate – Dalargin) intramuscularly in the morning 1 ml 1 time per day (course of treatment: 1 week – with a slight degree of clinical severity of dermatosis, 2 weeks – at medium-fat, 3 weeks – with severe) with the simultaneous administration of a phytoantibacterial agent (a mixture of bubbles sulfate sanguinarin and choleritrine from plants of the poppy family: mackerel of the heart and melliferous peppermint – Sangviritrin) in the form of lubrication in the morning and evening – until the full

regress of the inflammatory elements of rash at different degrees of severity of the disease (Patent of Ukraine to the utility model) , which makes it possible to improve the nearest (1.6 times more often to provide clinical recovery and significant improvement) and long-distance (to reduce the incidence of relapse by 2.5 times). from entrepreneurs therapy of acne.

Key words: acne, peptide signaling molecules (neuropeptides, cytokines, alpha-defensins), synthetic analogue leu-enkephalin (Dalargin), phytoantibacterial agent (Sanguirhytrin).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бочарова В. В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 2 (68). С. 42-48.

2. Бочарова В. В. Патогенетичне обґрунтування нейропептидо-модулюючої терапії вугрової хвороби. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 4 (78). С. 17-20.

3. Бочарова В. В. Кореляційні зв'язки порушень систем пептидних сигнальних молекул і клінічних проявів вугрової хвороби. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2017. № 1-4. С. 38-42.

4. Бочарова В. В. Детермінантні складові стресової реакції в патогенезі вугрової хвороби. *Досягнення біології та медицини*. 2018. № 1 (31). С. 22-26.

5. Бочарова В. В. Стан ендогенних антимікробних пептидів у хворих на вугрову хворобу. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 2 (80). С. 26-29.

6. Бочарова В. В. Клініко-патогенетичне значення трансформуючого фактора росту-бета при вугровій хворобі. *Вісник морської медицини*. 2018. № 1 (79). С. 37-40. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1307414>.

7. Бочарова В. В. Новий напрямок комплексного лікування хворих на вугрову хворобу та оцінка його клінічної ефективності. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5 (169). С. 15-19.

8. Бочаров В. А., Гладчук В. Є., Бочарова В. В. Роль мікробних асоціацій в

розвитку інфекцій з ушкодженням шкіри. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1 (20). С. 22-25.

9. Гладчук В. Є., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Репараційна складова інфекційного запального процесу шкіри та її модуляція. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17. № 3. С. 19-22.

10. Чинники хронізації ушкоджень губ і слизової оболонки рота при дерматозах / В.В. Бочарова, М. М. Лебедюк, Л. В. Куц, В. А. Бочаров, Л. П. Зубкова. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. Вип. 4 (60). Ч. 1. С 201-205.

11. Bocharova V. V. Interdependence of Violations of Cytokine Peptide Signal Molecules in Patients with Acne. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 1 (2). P. 27-41. doi: 10.26886/2523-6946.1(2)2018.3.

12. Bocharova V. V. Bioenergy Aspects in the Treatment of Acne. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2018. V. 1(2). P. 19-33. doi: 10.26886/2523-6938.1(2)2018.2

13. Bocharova V. V. Integrated treatment of acne patients with peptide modulative and phytoantibacterial therapy. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 52-71. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.4

14. Regulatory systems of structural-functional units of skin in norm and pathology / V. A. Bocharov, L. P. Zubkova, V. V. Bocharova, L. V. Kuts. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2017. Issue 1 (1). P. 4-15. doi: 10.26886/2523-6946.1(1)2017.1.

15. Куц Л. В., Бочарова В. В. Ад'ювантні механізми імунотропної терапії хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2014. Т. 2, № 1. С. 144-150.

16. Клинико-морфологические параллели вульгарных и розовых угрей / В. А. Бочаров, Г. П. Пеклина, В. В. Бочарова, А. Е. Романовский, С. В. Мокиенко. *Науковий огляд*. 2015. № 4 (14). С 83-91.

17. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В. Взаємозалежності порушень молекулярних систем ноци- та антиноцицепції в патогенезі хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2016. № 3 (24). С 68-75.

18. Роль мікробних факторів та дефензинів в механізмах розвитку екзематозного хейліту / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, В. А. Бочаров, Л. В. Куц. *Науковий огляд*. 2017. № 7 (39). С. 6-17.

19. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Патогенетические аспекты клинической синдромологии «косметологического», «вегетативного» и «соматического» генеза при хронических дерматозах. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2016. N. 2 (2). С. 31-38.

20. The role of signaling molecules in the development of cheilitis caused by UV irradiation and seborrheic eczema / V. V. Bocharova, M. N. Lebedyuk, V. A. Bocharov, L. V. Kuts. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 7 (16). P. 17-27.

21. Express-bioenergetic diagnostics of accompanying diseases in acne / V. V. Bocharova, L. P. Zubkova, V. Ye. Gladchuk, V. A. Bocharov. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 8 (17). P. 63-74.

22. Альтернативные методы коррекции нарушений микробиоты кожи при угревой болезни / Г. П. Пеклина, В. А. Бочаров, М. Н. Лебедюк, В. В. Бочарова. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2015. № 2 (8). С. 74-79.

23. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Генетические аспекты развития дисморфофобии и депрессии при хронических дерматозах. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2016. № 12 (2). С. 109-114.

24. Бочарова В. В. Корреляционные связи клинических и молекулярных показателей психоноцицептивной дисрегуляции у больных угревой болезнью. *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: материалы VIII Международной научно-практической конференции, 18-19 апреля 2016 г., North Charleston, USA. North Charleston, 2016. Т. 1. С. 29-31.*

25. Лебедюк М. Н., Бочарова В. В. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования). *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. / под ред.

В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 336-345.

26. Патент на корисну модель № 130470 Україна, МПК А61К36/00, А61К8/41, А61К8/64. Спосіб комплексного лікування вугрової хвороби / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. № u201806207; заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

27. Пеклина Г. П., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Клинические и лабораторные обоснования применения гиалуроновой кислоты в косметологии. *Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету*: збірник. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2014. Вип. 21. Ч. I. С. 273-279.

28. Бочарова В. В. Особливості природної резистентності при вугровій хворобі. *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених*: Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих учених, м. Одеса, 24 квітня 2015 р. Одеса, 2015. Ч. II. С. 26-28.

29. Бочаров В. А., Бочарова В. В. Місце дієтотерапії в комплексному лікуванні вугрової хвороби. *Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук*: Збірник тез наукових робіт Міжнародної науково-практичної конференції, 5-6 червня 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 20-23.

30. Бочарова В. В., Лебедюк М. М. Удосконалення місцевої терапії вугрової хвороби. *Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини*: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Чернівці, 01-02 червня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 46-47.

31. Бочарова В. В., Гладчук В. Є., Куц Л. В. Структурно-функціональні обґрунтування пептидомодулюючої терапії вугрової хвороби. *International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine»*: Conference proceedings, October 20-21, 2017. Lublin, 2017. P. 15-18.

32. Бочарова В. В., Куц Л. В. Порушення нейропептидної регуляції як чинники «ноцицептивного» та «імунного» парадоксів при хронічних дерматозах. *Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 10-11 листопада 2017 р. Дерматологія та венерологія. 2017. № 3 (77). С. 96.*

33. Бочарова В. В., Куц Л. В. Значення механізмів оральної та кутанної толерантності для патогенезу хронічних дерматозів. Тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, м. Львів, 22-23 листопада 2017 р. *Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017. № 4 (67). С. 91.*

34. Бочарова В. В., Куц Л. В. Опіюїдні механізми хронізації перебігу дерматозів. *The development of medical sciences: problems and solutions: The international research and practical conference, Brno, the Czech Republic, April 27-28, 2018. Brno, the Czech Republic, 2018. P. 26-28.*

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	13
Вступ	14
Розділ 1 Основні ланки етіології, патогенезу та сучасні напрямки лікування вугрової хвороби (огляд літератури)	21
1.1 Основні ланки етіології та патогенезу вугрової хвороби	21
1.2 Сучасні напрямки лікування вугрової хвороби	42
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	54
2.1 Загальні клініко-лабораторні дослідження	54
2.2 Психологічні дослідження	55
2.3 Мікробіологічні дослідження	59
2.4 Імунологічні дослідження	62
2.5 Статистична обробка одержаних результатів	64
Розділ 3 Дані загальних клініко-лабораторних та психологічних обстежень хворих на вугрову хворобу	66
Розділ 4 Показники мікробіологічного обстеження біотопів шкіри та порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу до лікування	83
Розділ 5 Результати досліджень нейропептидів, альфа-дефензинів та цитокінів у хворих на вугрову хворобу до лікування	100
5.1 Стан ендогенних нейропептидів опіоїдної та неопіоїдної природи	100
5.2 Стан ендогенних антимікробних пептидів	106
5.3 Стан цитокінових регуляторних молекул	111
5.4 Кореляційний аналіз даних обстеження хворих на вугрову хворобу до лікування	118
Розділ 6 Обґрунтування тактики комплексного лікування хворих на вугрову хворобу	134
6.1 Стандартна методика лікування	134

6.2 Комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії	135
6.3 Комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії	136
6.4 Комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії	137
Розділ 7 Результати лікування хворих на вугрову хворобу	141
7.1 Клінічні результати лікування	141
7.2 Результати лабораторних обстежень після лікування	155
Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів	225
Висновки	260
Рекомендації	263
Список використаних джерел	264
Додаток А Акти впровадження	299
Додаток Б Список публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію дисертації	309

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

KУО	– колонієутворююча одиниця
У. б.	– умовні бали
ЦНС	– центральна нервова система
DNIES	– дифузна нейроімуноендокринна система
HNP1-3	– пептиди нейтрофілів людини 1-3
IFN γ	– інтерферон-гамма
IL	– інтерлейкіни
RAR	– рецептори ретиноєвої кислоти
Th	– Т-лімфоцити-хелпери
TGF β	– трансформуючий фактор росту – бета
TNF α	– фактор некрозу пухлин – альфа

ВСТУП

Актуальність теми. Вугрова хвороба (акне) є одним із найпоширених захворювань осіб молодого віку, а частота звернення даної категорії пацієнтів до дерматологів посідає одне з перших місць [56, 127, 313, 318]. На сьогодні особливістю даного дерматозу є тенденція до збільшення випадків більш тяжкого персистуючого перебігу, зростання відсотку резистентних до традиційних методик лікування форм захворювання, а також почастищення випадків вугрової хвороби у більш пізньому віці [23, 184, 314]. Сучасними науковими дослідженнями підтверджено, що вугрова хвороба є мультифакторним захворюванням, із наявністю генетичної детермінації процесу, до провідних факторів етіопатогенезу якого належать як екзогенні, так і ендогенні, найбільш значимими з яких є різноманітні дисендокринії, патологія органів травлення [83, 194, 272]. У той же час питання щодо найбільш вагомого пускового фактору виникнення даного захворювання, тривалого його перебігу, залишається відкритим і спонукає до проведення подальших досліджень. Провідні ланки патофізіологічних змін, що відбуваються в сально-фолікулярному апараті шкіри при вугровій хворобі, постійно доповнюються даними імунологічних, мікробіологічних досліджень, що дозволяють розглядати акне як складний імунний патогенасоційований дерматоз, визначну роль при якому відіграють цитокіни різного функціонального призначення [99, 115, 319]. З урахуванням того, що при вугровій хворобі елементи висипки локалізуються на обличчі, у таких пацієнтів відмічаються різноманітні розлади психофізіологічної сфери [151, 222, 292, 308], що погіршує якість їх життя. У той же час механізми формування психоемоційних розладів та їх значення в патогенезі дерматозу ще недостатньо вивчені. Недостатньо з'ясованими залишаються і нейроімунні зміни в організмі хворих на вугрову хворобу, зокрема – роль нейропептидів та їх значення у розвитку патофізіологічних змін як на системному, так і на локальному рівнях. З урахуванням встановленої єдності функціонування нервової, імунної та ендокринної систем організму та

вагомим їх представленням у шкірі [158], актуальним є вивчення особливостей молекулярних сполук, що реалізують як вроджену, так і адаптивну ланки імунної відповіді [14], до яких належать і низькомолекулярні катіонні пептиди – дефензини та ін. [259]. З'ясування ролі дефензинів у тісному зв'язку з іншими важливими регуляторними пептидними сполуками (цитокіни, фактори росту, нейропептиди та ін.) та з урахуванням особливостей супутніх станів/захворювань, що діагностуються у переважній більшості пацієнтів з акне, у тому числі – дисбіотичні зміни біотопів кишечника та їх вплив на тяжкість перебігу дерматозу, може дозволити розкрити нові аспекти патологічних змін і вдосконалити лікувально-профілактичні заходи [65, 203], значно покращуючи при цьому якість життя таких пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету: «Удосконалення алгоритмів діагностики, лікування та профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» та «Обґрунтування сучасних підходів до діагностики, лікування і профілактики хронічних дерматозів та захворювань, що передаються статевим шляхом» (номери державної реєстрації 0113U006428 та 0116U008932). Дисертантом особисто виконано фрагмент, що присвячений з'ясуванню нових аспектів патогенезу та клінічних особливостей перебігу вугрової хвороби і розробці та апробації на цій основі комплексної методики лікування хворих із використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії.

Мета та завдання дослідження. Мета – підвищення ефективності лікування хворих на вугрову хворобу шляхом розробки методу комплексної патогенетичної терапії на підставі вивчення показників нейроімунних механізмів гомеокінезу.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі задачі:

1. Дослідити та проаналізувати клінічні особливості перебігу вугрової хвороби у обстежених хворих.

2. Встановити частоту функціональних змін з боку психоемоційної сфери та органів шлунково-кишкового тракту у хворих на вугрову хворобу та з'ясувати взаємозв'язки між ступенями тяжкості перебігу дерматозу і психофізіологічним станом та функціональним станом товстого кишечника у обстежених хворих.

3. Дослідити склад мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу.

4. Вивчити вміст низькомолекулярних катіонних пептидів альфа-дефензинів (HNP1-3) у сироватці крові у хворих на вугрову хворобу.

5. Визначити вміст у сироватці крові хворих на вугрову хворобу пептидних факторів нейрогенної регуляції неопіоїдної (субстанція Р) та опіоїдної природи (бета-ендорфін, лей-енкефалін).

6. Вивчити вміст у сироватці крові хворих на вугрову хворобу цитокінових пептидних молекул: фактора некрозу пухлин – альфа ($TNF\alpha$), інтерлейкіну-6 (IL-6), трансформуючого фактору росту – бета ($TGF\beta 1$), інтерферону-гамма ($IFN\gamma$).

7. З'ясувати наявність взаємозалежностей між дослідженими пептидними регуляторними молекулами та ступенем тяжкості клінічного перебігу дерматозу, психофізіологічного стану і кількісно-видовими показниками мікробіоти шкіри і товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу та визначити на цій основі ймовірні провідні ланки патофізіологічних порушень при даному дерматозі.

8. Удосконалити методику комплексного лікування хворих на вугрову хворобу з урахуванням отриманих результатів дослідження функціонального стану показників нейроімунного гомеокінезу і мікробних біотопів та визначити його ефективність.

9. Оцінити результати проведення удосконаленої комплексної методики лікування хворих на вугрову хворобу у віддаленому періоді спостереження.

Об'єкт дослідження: вугрова хвороба.

Предмет дослідження: патогенетичні та клінічні особливості перебігу

вугрової хвороби; показники мікробних біотопів шкіри і порожнини товстого кишечника та пептидних регуляторних сполук у хворих на вугрову хворобу; діагностика та лікування хворих на вугрову хворобу.

Методи дослідження: загальні клінічні (з'ясування скарг, анамнезу захворювання та життя, аналіз суб'єктивних і об'єктивних даних обстеження, постановка діагнозу, контроль ефективності лікування) та лабораторні (клінічні аналізи крові, сечі, калу, біохімічні та серологічні аналізи крові); психологічні (анкетування для визначення наявності/відсутності дисморфофобії та депресії); мікробіологічні (мікроскопічні та культуральні дослідження мікробіоти осередків ураження шкіри та мікробіоти порожнини товстого кишечника); імунологічні (альфа-дефензини HNP1-3, субстанція P, бета-ендорфін, лей-енкефалін, TNF α , IL-6, TGF β 1, IFN γ).

Наукова новизна отриманих результатів. У хворих на вугрову хворобу вперше встановлено високу частоту синдрому подразненого кишечника (78,9 %), що має прямий взаємозв'язок із тяжкістю дерматозу ($r=0,574$) та асоціюється з дисморфофобією ($r=0,763$) і депресивними станами ($r=0,657$).

Доведено важливу роль нейтрофілів у розвитку шкірного запалення у хворих на вугрову хворобу на підставі значного підвищення рівня альфа-дефензинів у сироватці крові, яке корелює з тяжкістю перебігу дерматозу ($r=0,877$) і вмістом у крові субстанції P ($r=0,875$), IL-6 ($r=0,789$), TGF β 1 ($r=0,674$).

Вперше виявлено, що у хворих на вугрову хворобу поряд із підвищенням концентрації субстанції P відбувається зниження рівня ендогенних лігандів опіоїдних рецепторів – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, що свідчить про розвиток відносної недостатності останніх, яка може сприяти розвитку запалення шкіри.

Вперше встановлено наявність у хворих на вугрову хворобу взаємозалежності між змінами кількісно-видового складу мікробіоти шкіри (підвищення *Propionibacterium acnes* і колонізація *Staphylococcus aureus*) та рівнем вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів ($r=0,851$ і $r=0,764$,

відповідно) і змінами кількісно-видового складу порожнини товстого кишечника (зниження *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і підвищення умовно-патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*) та рівнем вмісту в сироватці крові TGFβ1 ($r=-0,876$, $r=-0,654$ і $r=0,498$, відповідно), що свідчить про можливий вплив цих процесів на формування кутанної (шкіра) і оральної (кишечник) толерантності.

Вперше показано, що цитокиновий спектр сироватки крові у хворих на вугрову хворобу із середнім і тяжким її перебігом характеризується значним підвищенням рівня IL-6 (у 1,9 і 2,3 раза, відповідно), TNFα, TGFβ1 (у 1,7 і 2,1 раза, відповідно) та помірним зниженням IFNγ (у 1,4 і 1,8 раза, відповідно); виявлено зворотню кореляцію між IFNγ і IL-6, TGFβ₁ ($r=-0,925$, $r=-0,998$, відповідно) при більш тяжких формах вугрової хвороби.

Вперше науково обґрунтовано комплексний метод лікування хворих на вугрову хворобу із призначенням диференційованого використання пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії та доведено його ефективність.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено, науково обґрунтовано та запропоновано новий спосіб лікування хворих на вугрову хворобу, який полягає у послідовному призначенні синтетичного аналогу лей-енкефаліну – гексапептиду (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат – Даларгін) внутрішньом'язово вранці по 1 мл 1 раз на добу (курс лікування 1-3 тижні залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу дерматозу) та фітоантимікробного засобу (суміші бісульфатів сангвінаріну та холеритрину з рослин родини макових: маклеї серцеподібної та маклеї дрібноплідної – Сангвіртрин) у вигляді змащування вранці та ввечері – на початкових етапах із наступною базисною терапією разом із Сангвіртрином (патент України на корисну модель № 130470 від 10.12.2018), що дає змогу покращити найближчі (у 1,6 раза частіше забезпечити клінічне одужання та значне покращення) і віддалені клінічні результати (у 2,5 раза знизити частоту виникнення рецидивів та попереджає розвиток більш тяжких форм дерматозу).

Основні положення дисертації впроваджено в практику роботи: КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер», Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру Вінницької обласної ради, Полтавського обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру, Херсонського обласного шкірно-венерологічного диспансеру, Миколаївського обласного шкірно-венерологічного диспансеру Миколаївської обласної Ради, КЗ «Обласний шкірно-венерологічний диспансер» м. Дніпро, КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Одеської обласної Ради, а також у педагогічний процес кафедр: шкірних та венеричних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою працею автора. Разом із науковим консультантом, професором Лебедюком М. М. визначено мету і завдання наукових досліджень. Здобувачем самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз даних вітчизняної та світової наукової літератури. Дисертантом самостійно проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження та лікування 223 хворих на вугрову хворобу, облік і статистичну обробку показників результатів загальних клініко-лабораторних і спеціальних обстежень, особисто написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Автором особисто сформульовано всі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації.

Усі опубліковані наукові праці, в яких викладено основні положення і зміст дисертації, авторські. Із наукових праць, опублікованих у співавторстві, в дисертації використано лише ті ідеї, положення і висновки, які є результатом особистої роботи здобувача і становлять його індивідуальний науковий внесок. Конфлікту інтересів немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: «Сучасні методи організації і технології в розвитку вітчизняної дерматовенерології» (Вінниця, 2013); «Актуальні питання естетичної медицини та зв'язок з суміжними спеціальностями» (Запоріжжя, 2013); «Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології» (Одеса, 2014); «Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених» (Одеса, 2015); Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини (Чернівці, 2017); «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі» (Харків, 2017); «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017); VII з'їзді спеціалістів естетичної медицини (м. Одеса, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 34 наукові роботи, у тому числі: 1 монографія (у співавторстві); 24 статті у наукових виданнях (11 – у моноавторстві), з яких 19 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз даних наукового цитування CORE, Російський індекс наукового цитування, CrossRef, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Ulrich's Periodicals Directory, ResearchBib, WorldCat, Google Scholar (у тому числі – 9 за кордоном); 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій; 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 314 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та двох додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 263 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 31 таблицями, 73 рисунками. Список використаних джерел містить 346 найменувань, з них 230 – кирилицею та 116 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОСНОВНІ ЛАНКИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Основні ланки етіології та патогенезу вугрової хвороби

Вугрова хвороба (акне, вульгарні вугрі) – мультифакторне поліморфне хронічне захворювання сальних залоз [5, 11, 195, 298], яке уражає 9 % усього населення Землі й посідає восьме місце серед усіх захворювань людства, третє – за частотою звернення за дерматологічною допомогою; при цьому пік маніфестації припадає на період від 12 до 14 років. Останнім часом відзначається тенденція до розширення вікового діапазону даної патології, на що вказує збільшення відсотка поширеності акне серед дорослих, яка перевищує 15 % [125, 202, 228, 254, 343].

Актуальність проблеми обумовлена також і тим, що не дивлячись на різноманітність методів дослідження етіопатогенезу захворювання багато аспектів його розвитку залишаються недостатньо вивченими, що й зумовлює необхідність розробки нових засобів, методів, методик лікування даної категорії хворих [13, 49, 192, 244].

У найбільшій мірі на сьогоднішній день звертається увага на такі причини виникнення вугрової хвороби: порушення складу і продукції шкірного сала; зміни гормонального та імунного статусу організму; порушення кератинізації фолікулярного каналу; інтенсивна колонізація сальних залоз *Propionibacterium acnes* (й інша видова мікробна колонізація); розвиток запальної реакції в перифолікулярних ділянках; генетична схильність [4, 66, 243, 277].

Вугрової хвороба, яка частіше розвивається в період статевого дозрівання, у більшості пацієнтів спостерігається при т. з. «жирному типі» шкіри. У той же час це детермінується спадково [12, 228], і в меншій мірі

опосередковано впливом різноманітних екзогенних факторів. Даний тип шкіри так само в меншій мірі, ніж інші, схильний до інволюційних процесів, що може бути пов'язаним із т. з. ліпідної мантією шкіри. При цьому на вигляд така шкіра нагадує «лимонну кірку» (щільна, з розширеними порами), часто виявляються комедони, а також інші елементи висипки (папули, пустули).

Серед численних факторів, що впливають на активність сальних залоз і превалювання стану підвищеної жирності шкіри, які в даний час вивчені досить повно, відносяться: аліментарні [329, 330], гігієнічні, патологія органів шлунково-кишкового тракту, дисендокринії, імунодефіцити, неповноцінність фагоцитів та ін. [67, 112, 257, 336]. Значну роль відіграють і стресові впливи на організм молодих людей [178, 188, 294, 342], що, у свою чергу, може залежати від недостатності нейротрофічних процесів у шкірі при вугрової хворобі [13]. Слід враховувати, що сальні залози в ділянці обличчя в своїй більшості не пов'язані з волосяними фолікулами й іннервовані двома видами нейрорецепторів – корпускулярними та вільними нервовими закінченнями. Вільні нервові закінчення, у свою чергу, поділяються на центральні та вегетативні. Центральні, іннервуючи сальні залози, утворюють два нервових сплетення (тонкі волокна, одне з яких розташоване уздовж, а інші – циркулярно). При цьому тонкі чутливі нейрофібрили проникають між базальними себоцитами і закінчуються вільними нервовими закінченнями з пуговчатими розширеннями. Вегетативні нервові закінчення представлені нейроклітинним синцитієм, який складається із цитоплазматичних відростків клітин, що контактують між собою. У сальних залозах іннервуються тільки базальні себоцити, а дочірні клітини (з уже розпочатим процесом себогенезу) такої іннервації не мають. Серед себоцитів знаходять і елементи, які нагадують клітини Меркеля, що утворюють синусоподібні щілинні структури з нервовими волокнами, які до них підходять [120].

Шкіра людей, які схильні до розвитку хронічних запальних процесів в ній, характеризується структурними змінами з боку нервових закінчень, збільшенням числа нервових волокон, які здатні до секреції нейропептидів [13],

а також у ній виявляється велика кількість стовбурових клітин. У зв'язку з цим перспективним напрямком вивчення патогенезу акне і розробки нових методів його лікування залишається бути з'ясування ролі саме цього відповідного класу сигнально-інформаційних/регуляторних висококомунікативних сполук – нейропептидів. Це тим більш важливо, що до сих пір мало приділяється уваги тому, що у хворих з вугровою хворобою, у зв'язку з локалізацією висипки на відкритих ділянках шкіри, формуються дисморфофобії, а також розвиваються невротичні стани різного ступеня виразності [84, 94, 230, 258, 308], в механізмах розвитку яких нейропептиди мають одне із ключових значень.

Із сучасної наукової точки зору, найважливішим фактором, який ще поки мало враховується клініцистами при аналізі розвитку вугрової хвороби, є те, що між клітинами нервової, ендокринної, імунної систем є надзвичайно тісні рецепторно-лігандні взаємовідносини. У цьому контексті слід зазначити, що на сьогодні шкіра взагалі розглядається як один із надважливих представників даної системи, являючись її невід'ємною частиною, у якій виділяють дві основні одиниці, а саме – нейроімуноендокринна одиниця епідермісу та нейроімуноендокринна одиниця дерми, а інтегративність їх функціонування забезпечується за рахунок гуморальних та нервових сигналів [158]. При цьому ініціація, сприйняття та передача таких сигналів відбувається перш за все за рахунок розчинних факторів, які здатні долати один із важливих бар'єрів шкіри – базальну мембрану (що і відмежовує нейроімуноендокринну одиницю епідермісу від нейроімуноендокринної одиниці дерми) та через нервовий (сенсорний) апарат шкіри який, як і зазначалося вище, є чи не одним із найбагатших (у порівнянні шкіри із іншими органами організму людини). Такими комунікаторами, які й забезпечують нормальне злагоджене функціонування шкіри, як важливого відділу єдиної регуляторної нейроімуноендокринної системи, є різні класи біологічно активних речовин, серед яких провідне місце належить пептидним молекулам, у тому числі – нейропептидам, цитокінам (включаючи фактори росту) та ін. [158].

Ключовою мішенню при вугровій хворобі безумовно є сальна залоза, але

нерідко недооцінюється її тісний зв'язок з воронкою волосяного фолікулу. У той же час, саме наявність такого структурного комплексу стала підставою для створення М. М. Downi et al. [255] моделі розвитку акне (infundibulum). Структурним компонентом даного комплексу є і клітини Меркеля (як комунікативний ланцюг – генератор нервових сигналів злагодженості функціонування шкірного відділу нейроімуноендокринної регуляторної системи), які у вигляді компактних стрічкоподібних накопичень проходять в епітелії волосяного фолікулу якраз поблизу волосяної воронки. Ці клітини, в основному, відповідають за сприйняття ноцицептивних сигналів (дотику), бо саме вони створюють контакт між кератиноцитами та нервовими терміналами, але в них є специфічні гранули, які зосереджені у ділянках цитоплазми біля нервової терміналі, і в них виявляються пептиди та нейроноспецифічні речовини (енкефаліни, субстанція Р) та інші сполуки [61], що дозволяє їх віднести до дифузної нейроімуноендокринної системи (DNIES), тобто до зазначеної вище єдиної нейроімуноендокринної регулюючої системи організму [158]. Встановлено, що ці пептиди мають комплексне біологічне значення для організму: і як складова частина мембранних рецепторів (функція сприйняття хімічних сигналів), і в транспортній функції (міжклітинному та внутрішньоклітинному), лігандів різного походження (іонів металів, біомолекул, чужорідних сполук), і у скорочувальній функції клітинних структур (тубуліни та ін.), і в захисних функціях (імуноглобуліни, цитокіни та ін.); у відношенні шкіри важливо і те, що вони приймають участь у формуванні екстрацелюлярного матриксу та кератину. Але, на відміну від так званих «справжніх» гормонів, які секретуються у кровоносне русло і здійснюють свої функції дистантно, пептидні сигнальні молекули продукуються не в ендокринних залозах, а в спеціалізованих клітинах, що містяться в численних тканинних утвореннях та їх нерідко зазначають як «гістогормони», що діють переважно на місці утворення стосовно чутливих до них клітин. У цих клітинах для сприйняття відповідного сигналу є гормонокомпетентні структури, тобто такі, які спроможні до вибіркової відповіді. Комплексування пептидних

сигнальних молекул із специфічними рецепторами (ліганд-рецепторні комплекси) здійснює трансформацію цього сигналу у генетично запрограмовану для відповідного типу клітин ефекторну реакцію [72]. Вищезазначені пептиди входять до найбільш поширеного і найбільш еволюційно давнього класу сигнальних молекул: поряд із нейропептидами (субстанція Р, опіоїди ендогенні) це і: цитокіни, ейкозаноїди, фактори росту та ін. [2, 48, 156, 205].

Однією з відомих закономірностей запально-репаративного процесу є те, що ним керують «каскади» медіаторів, які у ході нього й «народжуються». Ця закономірність прослідковується і у відношенні «каскаду пептидних сигнальних молекул» при вугровій хворобі. Наявність практично прямих контактів нервових терміналей з такими клітинами шкіри як Лангерганса та опасисті залучає вже в процесі нейрогенного компонента запалення низку їх регуляторних сигнальних молекул і сигнальних молекул з інших клітин-учасниць подій (кератиноцитів, себоцитів, ендотеліоцитів посткапілярних венул та ін.). Саме субстанція Р, яка звільняється з нервових терміналей, значно швидше за інші чинники спроможна дегранулювати опасисті клітини [177], до того ж, рецептори до даного нейропептиду знайдені і в сальних залозах та доведена її роль у процесах салоутворення, а саме – стимулюючий вплив [326].

Провокувати звільнення цитокінів із імунокомпетентних клітин шкіри можуть і *Propionibacterium acnes* (трьома шляхами: через гідроліз тригліцеридів, через свої антигенні детермінанти, шляхом впливу антитіл до них на активацію комплементу). Стосовно лей- та мет-енкефалінів, слід зазначити, що вони зв'язуються з опіатними рецепторами і виявляють знеболюючу і ейфоричну дію [238].

Опіатні рецептори існують у двох формах (одна зв'язується з морфіном і подібними йому речовинами, друга – з їх антагоністами), але вони можуть переходити одна в одну внаслідок конформаційних змін. Передбачається, що вищезазначена субстанція Р хоча і є збуджувальним нейромедіатором, але збуджувальний або гальмівний характер дії опіоїдів визначається не стільки

властивостями медіатора, стільки специфічними конформаційними змінами рецепторів постсинаптичних мембран, які й індукують важливі патофізіологічні процеси. У разі розвитку таких процесів порушуються передавання збудження (як у центральних, так і периферичних синапсах) і його проведення по нервових волокнах. Позитивні емоції, відчуття задоволення обумовлюються надходженням в організм опіоїдних пептидів, яке у свою чергу регулюється за механізмом зворотного зв'язку (їх інактивація здійснюється шляхом протеолітичного розщеплення) [72]. Каскадні аутокаталітичні зміни вмісту у шкірі та крові різних груп пептидних сигнальних молекул відіграють роль у таких ключових патофізіологічних «мішенях» розвитку акне, як формування стресового напруження хворих та порушення себогенезу [337, 345].

Зв'язок клінічних порушень, пов'язаних із дисфункціями центральної нервової системи (ЦНС) у хворих на вугрову хворобу, як і при інших хронічних дерматозах [16], може бути обумовленим також тим, що структури головного мозку верифіковано у відношенні до певних цитокінів і їх рецепторів; вони самі можуть стати «мішенню» для тих цитокінів, які утворюються поза мозком. Незважаючи на те, що такі цитокіни не можуть вільно проникати через гемато-енцефалічний бар'єр (так як вони гідрофільні і мають відносно велику молекулярну масу), але так звані «неперфоровані» ендотеліоцити все ж таки при хронічному запаленні спроможні (за механізмом «насиченості») пропускати такі цитокіни як IL-1, TNF α і, крім того, «зовнішні» цитокіни можуть проникати в головний мозок через місця, де гемато-енцефалічний бар'єр відсутній або є редукованим (біля стінок «шлуночків» мозку в «серединному підвищенні» та судинному органі термінальної пластинки). При цьому деякі з цих структур не є в прямому сенсі «воротами проникнення» до ЦНС, а виступають в ролі «трансформаторів», де «хімічна» сигнальна інформація від тих цитокінів, що надійшли з кровотоком, перетворюється в нейронні сигнали, а далі (за допомогою «вторинних медіаторів») ця інформація «переноситься» в преоптичну область кори головного мозку [153].

Надзвичайно важливим є те, що в так званій «інтактній» ЦНС (зокрема –

у осіб молодого віку) навіть підвищена експресія цитокінів супроводжується пошкодженням нервових клітин, що і призводить до відповідних функціональних порушень. З цього можна зробити висновок, що і імпульси (сигнали) імунної системи спроможні до генерації нервових імпульсів, які приймають участь в емоційній поведінці. В той же час, достовірно не встановлено, що якісь конкретні цитокіни є специфічними для психічних розладів (хоча свою роль в їх розвитку вони відіграють).

Отже, з урахуванням тісних зв'язків усіх регулюючих систем організму, з нових позицій слід розглядати і суперечливі дані щодо впливу гормонів на продукцію шкірного сала, зокрема – естрогенів, пролактину, глюкокортикоїдів, інсуліну. Так, відомо, що середня тривалість життя себоциту складає два-три тижні і за цей проміжок часу з даним типом клітин відбувається особливий вид фізіологічного переродження, а саме – процес утворення капель ліпідної речовини. Т. з. перезрілі себоцити лопаються і краплі ліпідів разом із оболонкою клітини і деструктурованими органоїдами потрапляють в альвеолярну порожнину із подальшим їх надходженням у вивідний проток. У той же час, слід зазначити, що на етапі продукції секрету себоцитами білки та фосфоліпиди біомембран і органел себоцитів до складу цього секрету не входять а заздалегідь розщеплюються і використовуються для побудови тригліцеридів шкірного сала та жирних кислот. Тобто, із виділенням вмісту себоцитів із альвеол сальної залози себогенез не закінчується, а продовжується на усьому шляху, включаючи проходження секрету через протоки сальних залоз аж до надходження його до поверхні шкіри. На т. з. себорейних ділянках шкіри, які постійно стикаються із різноманітними факторами зовнішнього середовища (перш за все – обличчя, декольте) сальні залози мають максимальну активність (усього ж сальні залози здатні продукувати до 20 г шкірного сала за добу, а за один тиждень – від 100 до 300 г) [190]. Регуляторами себогенезу в основному вважаються медіатори вегетативної нервової системи та гормони (гіпоталамусу, гіпофізу, надниркових та статевих залоз). Провідними ж стимуляторами вважаються андрогени, серед яких

розрізняють високоактивні (андростерон, тестостерон, які виробляються в гонадах – тестикулах, яєчниках) та низькоактивні (андростендіол, дегідроепіандростерон, які продукуються наднирковими залозами). Із даних гормонів найбільш активним є тестостерон. До вищезазначених андрогенів на себоцитах є відповідні рецептори, які й здатні досить чутливо реагувати на зміну їх рівня в організмі [64]. Така відповідь здійснюється за рахунок присутності в цих клітинах ферменту 5-альфа-редуктази через відповідний ланцюг подій:

1) етап фіксації (молекула тестостерону фіксується на відповідному високоафінному рецепторі плазматичної мембрани себоцита);

2) етап цитоплазматичного занурення (сформований комплекс гормон + рецептор занурюється в цитоплазму себоцита);

3) етап перетворення (в цитоплазмі під дією ферменту 5-альфа-редуктази тестостерон і перетворюється в дегідротестостерон);

4) етап нуклеарного проникнення (проникнення власне утвореного дегідротестостерону в ядро себоциту);

5) етап ініціації та запуску т. з. жирового переродження клітини (прониклий в ядро дегідротестостерон здійснює запуск експресії генів та транскрипції РНК для жирового переродження клітини).

При цьому слід зазначити, що фермент 5-альфа-редуктазу мають не тільки себоцити, але й т. з. трихоцити (кератиноцити волосся) та кератиноцити епідермісу. Зазначені вище низькоактивні андрогени, у свою чергу, повинні бути попередньо «оброблені» ферментами 17-бета- та 3-бета-гідроксистероїддегідрогеназами, які й перетворюють дані гормони у власне тестостерон, котрий у подальшому (через вищевказаний ланцюг реакцій) і трансформується в дегідротестостерон. Антиандрогенний вплив естрогенів (насамперед – прогестерону) пов'язаний, перш за все, з його спроможністю інгібувати 5-альфа-редуктазу, призводячи таким чином до гальмування процесу себогенезу.

Перевага андрогенів (основних ендокринних факторів запуску

себогенезу) над естрогенами в принципі являється відмінними ознаками чоловічої статі, але це відбувається в результаті гормональної перебудови саме в пубертатний період [159, 193, 199, 256]. У дорослих жінок естрогени превалюють над андрогенами, але і в них таке становлення відбувається також у пубертатний період. У віковому діапазоні від 12 до 18 років і відбувається поступове планомірне формування обох типів гормонального профілю у хлопчиків та дівчат і рівень статевих гормонів скачкоподібно коливається в моменти, коли зростає концентрація андрогенів (у дівчаток це пов'язано з менструальним циклом), саме в ці періоди й активізується процес саловиділення [100, 177]. Аналіз даних стосовно порушення балансу андрогенів/естрогенів у організмі підлітків і осіб молодого віку і підтверджує необхідність зазначати появу у них акне як прояви вугрової хвороби, оскільки навіть такі зовнішні ознаки вірилізації (у дівчаток), або євнухоїдність (у окремих хлопчиків) і є одним із свідчень такого дисбалансу. Але, не менш важливим є й те, що біохімізм цих гормонів тісно зв'язаний, а саме: в структурах центральної нервової системи із частини андрогенів утворюються естрогени; під їх взаємним впливом знаходиться активність структур центральної нервової системи, які відповідають не тільки за статеву поведінку, але й за емоції (лімбічні структури), функціональність багатьох органів і систем; у свою чергу ендогенні опіоїди впливають на гіпоталамічні релізінг-регулятори рівня статевих гормонів; естрадіол (що у чоловіків секретується сім'яниками) може утворюватися і безпосередньо в тканинах різних органів із андростендіолу.

У цьому контексті, не дивлячись на те, що функція андрогенів як анаболічних молекул (вплив на синтез білків м'язів) вивчена достатньо, мало звертається уваги на можливість аналогічного їх впливу на м'яз, що піднімає волосся, який також, у свою чергу, суттєво впливає на процес саловиділення із протоку сальних залоз у волосяну воронку.

Недостатньо також приділяється увага і тому факту, що й інші андрогени (окрім тестостерону – андростендіол, дигідротестостерон) можуть

синтезуватися як наднирниками, так і іншими органами та тканинами організму. Початок статевого дозрівання регулюється супрагіпофізарними відділами головного мозку, а та, навіть невелика кількість естрогенів, які в цей період присутні в жіночому організмі, все ж забезпечують інгібування секреції гонадотропінів відповідними центрами центральної нервової системи за рахунок зворотного зв'язку. Але в пубертатний період відбувається різке зниження чутливості центральної нервової системи до такого інгібуючого впливу естрогенів. Високий рівень гонадотропінів стимулює в цей період підвищену продукцію як естрогенів, так і андрогенів. Андрогени в жіночому організмі хоча й продукуються в яєчниках та надниркових залозах, але головним чином – в жировій тканині з естрогенів, і за фізіологічних умов у жінок їх основний ефект – анаболічний. З урахуванням вищезазначених механізмів впливу балансу статевих гормонів на функціональну активність сальних залоз не існує вичерпної однозначної відповіді на причини розвитку вугрової хвороби, а вплив дисбалансу статевих гормонів пояснює розвиток патології полісебаційного комплексу лише у випадках т. з. андрогензалежних акне, у той час як значна кількість акне розвивається на фоні фізіологічного рівня цих гормонів, що потребує подальших досліджень.

У зв'язку з цим потребують так само уточнення механізми загострення вугрової хвороби при менструації у жінок, так як відбувається розширення проток сальних залоз і посилення секреції шкірного сала саме в момент овуляції. Подальші дослідження взаємозв'язку регулюючих систем організму, у тому числі – і з широким їх представництвом у шкірі, можуть пояснити і факт того, що тестостерон, можливо, не має прямого впливу на секреторну активність сальних залоз, оскільки у чоловіків, у порівнянні з жінками, секреція шкірного сала посилена незначно, не дивлячись на істотно підвищений вміст цього гормону в крові [13].

Одним із сучасних напрямків вивчення патогенезу вугрової хвороби є також встановлення ролі факторів росту у процесах регуляції ліпогенезу – інсуліноподібний фактор росту-1 [232, 275], Blimp 1 (білок, що активується Т-

лімфоцитами) й ін. [13, 275], так як вони є одночасно і транскрипційними факторами, що ще в більшій мірі підтверджує значну роль генетичної детермінації розвитку вугрової хвороби [197].

Встановлено також факт наявності достовірного зниження в організмі хворих на вугрову хворобу рівня незамінимої лінолевої кислоти, яка відповідає за регуляцію процесів диференціювання основного клітинного пулу епідермісу – кератиноцитів (за рахунок інгібування експресії трансглутамінази). У результаті відсутності такого інгібуючого впливу на трансглутаміназу з боку лінолевої кислоти, відбувається формування процесів гіперкератозу в полісебаційному комплексі, у наслідок чого настає зміна рН себума та підвищення проникності клітин цих структур, що сприяє посиленню колонізації мікроорганізмами і розвитку процесів запалення [179].

Незважаючи на велику кількість фактичного матеріалу, присвяченого дослідженням мікробіоти шкіри при вугровій хворобі із встановленим фактом посилення мікробної колонізації в осередках її ушкодження [89, 175, 229, 252], механізми таких змін (зрушень кількісно-видового складу т. з. мікробного консорціуму шкіри) не до кінця з'ясовані і потребують подальшого вивчення, оскільки тривала (місяці) терапія антибактеріальними засобами не призводить до повної ліквідації патологічного процесу, а її ефективність полягає у тривалих процесах ліквідації запалення, перш за все – гострозапального характеру, і спрямована на бактеріальний його компонент, що є недостатнім, оскільки це лише одна із ланок патогенезу вугрової хвороби [73, 114, 126, 187]. У цьому аспекті також слід зазначити наступне. Враховуючи важливу роль кератиноцитів (у тому числі волосяної воронки), у проникненні бактеріальної інфекції та її визначну роль у формуванні комедонів (які створюють, зі своєї сторони, перешкоду для фізіологічного відтоку шкірного сала – себотоку), слід також по-новому підходити до цієї проблеми. Так як епідерміс не має судин, то його бактеріальне пошкодження розвивається як наслідок змін його бар'єрної функції, передусім – рогового шару. Однак, для розуміння цієї ланки патогенезу слід приділяти увагу не тільки мікротравмуванню шкіри, але й тому,

що вхідними воротами інфекції можуть слугувати й воронки волосяного фолікулу, і ці ворота за певних умов стають плацдармом та резервуаром як посиленого розмноження умовно-патогенних представників мікробіоти шкіри, так і місцем контамінації (тобто, т. з. «бактеріального забруднення» – появи патогенних мікроорганізмів) [266].

До того ж, деякі патогенні мікроорганізми здатні потрапляти в шкіру через капіляри, і навіть – нервові закінчення (наприклад – віруси), інші, після проникнення в епідерміс, можуть переміщуватися в оточуючі тканини по лімфатичним судинам. Стосовно ролі бактеріальних антигенів слід відзначити ще одну важливу обставину. Крім багаточисленного впливу імунного характеру ультрафіолетового опромінення на шкіру (що налічує більше десяти видів), відмічається також і ефект зниження активації лімфоцитів і їх бласттрансформації під впливом антигенів і зниження спроможності клітин Лангерганса до презентації, тобто мова йде про процеси т. з. кутанної толерантності. Все ж, за рахунок ультрафіолетового опромінення відбувається ініціація і посилення продукції TNF α та інших цитокінів, що і забезпечують вищевказаний імуносупресивний ефект (на лімфоцити, клітини Лангерганса), при цьому задіяними є обидві одиниці шкірного відділу єдиної регуляторної нейроімуноендокринної системи (яку до того ж у шкірі ще часто зазначають як SALT – Skin-Associated Lymphoid Tissue), а біологічна сутність цього і полягає, по-перше – у забезпеченні локалізації патологічного процесу, а по друге – упередження дисемінації патологічного процесу.

З огляду на те, що шкіру людини розглядають як орган, який представляє собою орієнтований у просторі структурно-функціональний тканинний комплекс, на долю якого приходить до 20 % від загальної маси тіла, саме шкіра і виступає в якості самого першого бар'єру організму, що забезпечує захист всіх органів і систем від різноманітних впливів зовнішнього середовища, приймаючи важливу роль у збереженні фізіологічного гомеостазу. В цьому аспекті слід зазначити, що «охоронні» її функції пройшли довгий і складний еволюційний шлях і включають в себе самі різноманітні системи захисту, що

функціонують злагоджено як єдине ціле, а їх структури представлені різним пулом клітин та продуктів їх синтезу (метаболізму та обміну), до яких відносяться у тому числі й відкриті в минулому столітті так звані антимікробні пептиди [1, 111, 344]. Повноцінне функціонування даного класу молекул забезпечує одну із важливих складових – антимікробний захист (у тому числі за рахунок механізмів так званої кутанної толерантності мікробіоти), приймаючи активну участь у збереженні повноцінного фізіологічного біотопу, що дозволяє природно регулювати кількісно-видовий склад мікробіоти шкіри.

У цьому аспекті слід зазначити, що в розвитку вугрової хвороби велику роль відіграє посилена колонізація полісебаційного комплексу *Propionibacterium acnes*, який ідентифікується за умов норми (тобто – і в практично здорових осіб), являючись представником т. з. мутуалістичних мікроорганізмів (взаємовигідних симбіотів), що заселяють відповідний біотоп – шкіру і належать до мікроаерофільних її представників (тобто здатні до життєдіяльності за низької концентрації кисню – не більше 3 %). Такі анаеробні мікроорганізми, що мешкають у шкірі, складають одну четверту від усього складу її мікробного консорціуму. «Вигідна» присутність при цьому у більш глибоких структурах шкіри *Propionibacterium acnes* пояснюється насамперед їх спороможністю у даних анаеробних умовах утворювати пропіонову кислоту, яка і є регулятором балансу рН сально-волосяних фолікулів, що, у свою чергу, попереджує проникнення до цих структур шкіри патогенних мікроорганізмів. Перехід їх у категорію умовно патогенних/патогенних відбувається при стрімкому падінні вмісту кисню, у результаті чого їх фізіологічна кількість зростає до надлишкової із одночасним посиленням своїх вірулентних властивостей (за рахунок дифундуючої її складової, тобто – дифузії факторів вірулентності, а також – утворення більш агресивної, ніж за умов норми біоплівки із високим ступенем адгезивності). Такі кількісно-якісні зміни призводять до розвитку міжмолекулярних / міжклітинних реакцій, які мобілізують вроджену та адаптивну ланки імунного захисту організму, перш за все через Toll-like-рецептори (TLR), стимулюючи експресію та секрецію числа

прозапальних біологічно активних речовин: цитокінів, включаючи хемокіни, фактори росту, біоамінів, адгезинів та ін. [254, 300] і виступаючи при цьому своєрідним мостом-комунікатором [88, 173]. До того ж, дослідження геному *Propionibacterium acnes* дозволили виділити в їх генотипі такі філотипи як IA і IB, II, III, та переважання у виділених штаммах саме типу IA із його риботипами 4 та 5, які й обумовлюють їх значно вищу вірулентність і найбільш часто виявляються у хворих на вугрову хворобу (звичайні вугрі) [262].

Слід зазначити, що TLR (трансмембранні протеїни) широко представлені в різноманітних клітинах організму людини, включаючи кератиноцити, ендотеліальні клітини та ін., у тому числі в сальних залозах, а переважна їх більшість представлена саме на поверхні цих клітин. Їх лігандами виступають різноманітні структури мікроорганізмів різних груп (т. з. патогенасоційовані молекулярні патерни), і являючись древніми комунікативними еволюційно сформованими структурами, забезпечують включення імунних механізмів захисту після зв'язування з даними лігандами, у результаті чого активуються транскрипційні фактори (сімейства NF-карраВ). Причому, такі ліганди (патогенасоційовані молекулярні патерни) здатні не тільки активувати різноманітні сигнальні шляхи, але й регулювати експресію даних TLR-рецепторів [18].

При вугровій хворобі в шкірі із відомих більше десяти таких TLR-рецепторів [135] найбільшу роль відіграють TLR2 та TLR4, активація яких (завдяки зв'язуванню із глікопептидами *Propionibacterium acnes*) й ініціює запально-репаративний процес [269, 301, 311]. Така ініціація, у свою чергу, реалізується у тому числі і через інфламасоми [324], які являють собою внутрішньоклітинні макромолекулярні комплекси, що є відповідальними за активацію прозапального ІЛ-1 β . При цьому під впливом патогенасоційованих молекулярних патернів (у даному випадку – продуктів життєдіяльності *Propionibacterium acnes*) опосередковано, через стимуляцію TLR-рецепторів, і відбувається формування (зборка) інфламасоми із внутрішньоклітинних білків (прокаспаза-1 перетворюється в каспазу-1, яка й відщеплює від проІЛ-1 β

блокуючий пептид, що й призводить до переходу його в активний IL-1 β), і вже активована інфламасома зі своєї сторони ініціює розвиток локального аутокаталітичного процесу запалення [14] зі складним каскадом комунікацій на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях.

При вугровій хворобі вищезазначеними патогенасоційованими молекулярними патернами виступають не тільки продукти *Propionibacterium acnes*, кількість яких у осередках ушкодження шкіри достовірно зростає [50, 89, 144, 296], але й інших мікроорганізмів, як умовно патогенних так і патогенних, що посилено колонізують їх [96, 154, 291, 297].

Однак, механізми толерантності залишаються ще недостатньо з'ясованими, насамперед в шкірі, і подальше їх вивчення може розкрити нові ланки патогенезу вугрової хвороби. У цьому зв'язку актуальним є вивчення пептидних представників вродженої природної ланки імунітету, яка налічує понад 700 факторів різноманітної природи, до яких відносять і ендогенні антимікробні пептиди. Антимікробні пептиди є одними із найбільш древніх молекул першої (вродженої) системи захисту від різноманітних інфекційних факторів, і їх функціональне призначення обумовлено передусім фізико-хімічними властивостями, за рахунок чого вони й забезпечують упередження колонізації та повноцінну елімінацію патогенних мікроорганізмів [310].

Активне вивчення антимікробних пептидів дозволило відкрити численний клас молекул пептидної природи, що синтезуються як прокаріотичними, так і еукаріотичними клітинами, загальна кількість яких нараховує біля півтисячі таких сполук [332]. В організмі ж людини на сьогодні ідентифіковано близько сотні таких молекул із відповідними функціями, 15 з яких належать до підкласу катіонних білків – так званих дефензинів [263, 317, 332]. Дефензини продукуються нейтрофілами та епітеліальними клітинами урогенітального, респіраторного, шлунково-кишкового тракту, кератиноцитами та ін., які здійснюють кілінг численних пошкоджуючих факторів мікробного походження (насамперед – бактерій, грибів) і представлені в організмі людини двома субсімействами – α - та β -дефензинами [52, 248, 328].

Особливий інтерес із широкого спектру класу цих сполук представляють дефензини-альфа – так звані людські нейтрофільні пептиди (HNP 1-3), які проявляють антимікробну дію як у відношенні грамнегативних, так і грампозитивних мікроорганізмів. Але функціональний спектр антимікробних пептидів досить широкий і включає в себе не тільки антимікробну і протигрибкову, але й противірусну дію, їх активну участь в процесах онкогенезу, причому – як процесів проліферації, так і кілінгу пухлинних клітин [136, 317] та значну роль у запально-репаративному процесі (практично любого генезу), торкаючись майже усіх його етапів/стадій. Альфа-дефензини, будучи катіонними пептидами, відіграють ключову роль, насамперед, першої лінії захисту організму людини [75].

За своєю структурою альфа-дефензини є амфіпатичними молекулами (гідрофільні та гідрофобні ділянки молекули віддалені одна від одної), що й обумовлює їх властивість легко зв'язуватися та вбудовуватися у фосфоліпідний бішар мікроорганізмів. Тобто, за рахунок електростатичних взаємодій із мікроорганізмами ці пептиди акумулюються та орієнтуються паралельно поверхні мембран своїх бактеріальних мішеней. У наступному дефензини взаємодіють із аніонними групами фосфоліпідних голівок, утворюючи т. з. ковроподібне покриття, а після наростання концентрації до критичного рівня мембрани мікроорганізмів руйнуються (через утворення у них трансмембранних пор), за рахунок чого і реалізується їх мікробіцидний ефект. До того ж, слід зазначити, що дефензини є індукторами продукції цитокінів різного функціонального призначення і експресії коstimуляторних молекул на епітеліоцитах та CD4⁺ Т-лімфоцитах, а також – викликають дегрануляцію опасистих клітин (виділення гістаміну, ейкозаноїдів) і мобілізацію внутрішньоклітинного Ca²⁺ [76, 85].

Отже, дані пептидні речовини вже на першому етапі розвитку захворювання мобілізуються не тільки самі, а й мобілізують численний арсенал інших важливих біологічно активних речовин, що від початку патологічного процесу спрямовані на ліквідацію пошкоджень та відновлення повноцінного

функціонування органу (у тому числі – і шкіри).

До того ж, дефензини (біологічно активні ендogenous пептиди), не дивлячись на те, що належать до розряду короткоживучих молекул (швидко піддаються ферментативному розщепленню протеазами), здатні при злагодженій роботі каскаду клітинних/міжклітинних і молекулярних/міжмолекулярних комунікацій повноцінно реалізувати свої функції, оскільки їх синтез в організмі людини є постійним і не призводить до формування мікробної резистентності, володіючи водночас селективністю дії і атоксичністю [20].

У той же час, незважаючи на майже 40-річний період з моменту відкриття антимікробних пептидів, альтернативність їх перед антибактеріальними засобами, перспективність досліджень [69, 290], роботи про їх роль у дерматологічній патології нечисленні [79, 169, 267, 285, 339], у тому числі й при акне [259], що потребує вивчення їх функціонування і може доповнити/розкрити патогенетичні ланки вугрової хвороби. Актуальність їх вивчення у відношенні до вугрової хвороби також зумовлена значенням мікробної колонізації шкіри та її придатків (сально-фолосяних фолікулів) при цьому захворюванні.

Цитокіновий профіль при вугровій хворобі в XXI столітті продовжує активно вивчатися [183, 251, 273, 307], але незважаючи на низку проведених досліджень конкретна роль у патогенезі захворювання у відношенні як інтерлейкінів (цитокінів), так і факторів росту, потребує більш поглибленого вивчення і всебічного аналізу отриманих даних, що може дозволити по-іншому розглядати особливості механізмів розвитку і перебігу захворювання та дасть змогу оптимізувати комплексні програми терапії хворих.

До таких факторів належить і TGF β 1 [147, 219], рівень якого досліджувався, досліджується і спонукає до подальшого дослідження та аналізу отриманих даних, особливо у тісному зв'язку його з наявною у хворих на вугрову хворобу супутньою патологією. При цьому перспективним є вивчення стану даного ростового фактору та його залежність від функціональних

зрушень зі сторони органів шлунково-кишкового тракту, які серед хворих на вугрову хворобу молодого віку є найбільш частими «супутниками» [22, 97, 194], і які можна із впевненістю назвати так званими коморбідними станами.

Актуальним залишається подальший аналіз та вивчення цитокінів різного функціонального призначення та походження, оскільки численні дані, що наводяться в літературі, є не до кінця з'ясованими і дискутабельними та потребують також всебічного різностороннього аналізу, і особливо їх зв'язок із іншими пептидами регуляторного/захисного, активуючого/інгібуючого та ін. призначення при вугровій хворобі. Встановлено, що цитокіни безумовно приймають безпосередню участь у розвитку запального процесу при вугровій хворобі, виступаючи ініціаторами, серед яких першочергова роль належить насамперед таким із них, як IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-6. Останні два з них відносять до активних стимуляторів підвищеної продукції шкірного сала; при цьому імунна відповідь реалізується за рахунок активації Th1/Th17, тобто розвиток змін перебігає за імунопатогенним шляхом [115, 251, 276, 307], ключовими регуляторами вектору якого виступають насамперед такі цитокіни, як IL-6 та TGF β [75, 116], що безумовно підтверджує наявність імунного компонента в процесі запалення шкіри при даному захворюванні [231].

У цьому зв'язку особливо актуальним є вивчення взаємозв'язків між пептидами різного походження. Так, зв'язок нейропептидних і цитокінових механізмів регуляції обумовлений і тим, що безпосередньо в головному мозку та гіпофізі верифіковано не тільки такі цитокіни, як IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF α , IFN γ , TGF β , M-CSF та рецептори для них, але й власне структури головного мозку можуть стати «мішенню» для цитокінів, які утворюються поза мозком. Незважаючи на те, що так звані позамозкові цитокіни не можуть безпосередньо проникати через гематоенцефалічний бар'єр, їх первинні нейроендокринні ефекти проявляються швидше і в менших дозах, ніж ті, які відбуваються при ушкодженнях гематоенцефалічного бар'єру. Але деякі цитокіни (у тому числі IL-6) навіть без наявності ушкодження гематоенцефалічного бар'єру можуть проникати до головного мозку, коли їх

рівень при хронічних запальних процесах підвищується тривалий час у доволі значних концентраціях. Найбільш вірогідним місцем проникнення цитокінів «із периферії» до головного мозку є його структури, де гематоенцефалічний бар'єр є відсутнім або редукованим, зокрема такою мішенню є серединне підвищення гіпоталамусу. Іншою мішенню впливу таких цитокінів є судинний орган термінальної пластинки, який виконує роль своєрідного трансформатору хімічних (цитокінових) сигналів з периферії в нейронні сигнали. При цьому власне цитокіни головного мозку виконують роль вторинних медіаторів, спрямовуючи первинні сигнали в преоптичну ділянку головного мозку [48, 158, 205]. Підвищення експресії цитокінів у головному мозку призводить до функціональних порушень і, таким чином, цитокінові стимули можуть стати генератором нервових процесів, які беруть участь в емоційній поведінці, що є важливим ланцюгом патофізіологічних змін в організмі хворих на вугрову хворобу.

З урахуванням наявності до цих молекул рецепторів на імунокомпетентних клітинах їх вплив може відрізнятися (наприклад, це стосується процесів хемотаксису, фагоцитозу, антигенпрезентації та ін.). Тобто, «нейропептидні» чинники є тісно пов'язаними з «цитокіновими» механізмами розвитку, що безумовно стосується і клінічних проявів вугрової хвороби. Цитокіни (за виключенням інтерлейкінів-6, -7 та деяких факторів росту) виробляються клітинами тільки після отримання відповідних стимулів. До таких стимулів належать і пошкоджуючі фактори, причому всі три їх основні види (травми, інфекції, окислювальний стрес) мають місце при вугровій хворобі. При цьому відбувається індукція синтезу не окремих цитокінів, а їх функціональних груп.

Важливим є те, що після припинення дії подразника синтез більшості цитокінів швидко припиняється, що обумовлено локалізацією іРНК цитокінів на нетранслюючому кінці нуклеотидних послідовностей, тобто має місце їх нестабільність, і у разі припинення індукції відповідних генів припиняється взаємодія зі спеціалізованими РНКазами. Цим пояснюється як низька

концентрація їх у крові (в пмоль, нмоль), так і швидкий розпад у позаклітинній рідині (для $TNF\alpha$ період напіврозпаду в сироватці крові – приблизно 15 хвилин). Але, для ефективного впливу і такої концентрації і такого періоду напіврозпаду достатньо, тому що, зазвичай, для здійснення необхідного ефекту достатньо близько 10 молекул цитокіну. Особливістю цитокінів є також їх зв'язок з іншими короткоживучими молекулами (у тому числі й вищезазначеними антимікробними пептидами), що є необхідним для забезпечення відносно стійких комплексних ефектів і обумовлено єдністю транскрипційних механізмів регуляції генів цитокінів і ключових ферментів інших короткоживучих сполук.

Так, основною функцією IL-8 є виконання ним ролі хемокіну, але й у цьому зв'язку прослідковується його чіткий зв'язок з ендogenous опіоїдами, зокрема встановлена кореляційна залежність секреції IL-8 від рецепторів до ендogenous опіоїдів. IL-6 посилює індукцію субстанції P, а цей нейропептид, у свою чергу, індукує виробку IL-6 клітинами кісткового мозку; IL-4 – посилює експресію субстанції P; субстанція P бере участь у запальному процесі через механізм дегрануляції опасистих клітин і викиду ними $TNF\alpha$, а вже цей цитокін, впливаючи на ендотеліоцити, допомагає лейкоцитам проникнути через стінку посткапілярних венул шкіри до вогнища її ушкодження [158]. У цьому аспекті слід згадати, що субстанція P відноситься до одного із ключових представників системи ноцицепції, що у тому числі приймає участь у стрес-індукованих реакціях та функціонує практично одночасно із протилежно спрямованої системою – антиноцицепції. Система антиноцицепції – це сукупність ендogenous опіоїдних пептидів та їх рецепторів, яка не тільки відповідає за реакції сприйняття і регуляції больової чутливості, але й приймає участь практично у всіх процесах життєдіяльності, у тому числі – підтримці гомеостазу [98].

Локалізація різних представників нейропептидів цієї системи в ЦНС має відмінності, і одна їх група локалізується в аркуатному ядрі гіпоталамусу, інша – під вентромедіальним ядром цієї структури головного мозку. Відповідні

клітини дають початок великим та довгим волокнам, які проходять через передій гіпоталамус, передню полосу та впродовж середньої лінії головного мозку в центральну сіру речовину, аж до так званої синьої плями. Бета-ендорфін, який виробляється в гіпоталамусі, локалізується в тілах нервових клітин; енкефаліни також виробляються в гіпоталамусі, але волокна, які їх містять, утворюють так звані енкефалінові шляхи, що проходять у складі діагонального шляху Брока, септоспінального, вентрального, амигдалофугального та тубуло-інфундибулярного трактів. Ці шляхи з'єднуюють вентральну покривку, центральну сіру речовину та довгастий мозок з прегангліонарними клітинами спинного мозку. «Енкефалінові» нейрони та їх волокна виявлені також на пре- та постгангліонарних рівнях в симпатичній та парасимпатичній вегетативній нервовій системі [205].

Із п'яти видів опіодних рецепторів (мю-, дельта-, сигма-, каппа-, епсилон-) високим афінітетом до енкефалінів володіють дельта-рецептори, а до ендорфінів – мю- та епсилон-рецептори. Неоднакова чутливість до цих різних опіодних нейропептидів відмічається і в різних відділах ЦНС: клітини гіпофізу більш афінні до ендорфінів, головного мозку – до енкефалінів.

Як і субстанцію Р, опіоїди відносять до класу регуляторних пептидів, які суттєво впливають на психофізіологічний стан людини (ендорфіни навіть розглядають як модулятори настрою та відчуття комфорту і як медіатори ейфорії). При збільшенні рівня ендорфінів у крові відмічається висока самооцінка, афективна стабільність, зниження тривожності та депресії.

За даними як вітчизняних [108], так і закордонних вчених [243, 293], хворі на вугрову хворобу займають одне з провідних місць у структурі розвитку тривожно-депресивних станів не тільки при дерматозах, але й соматичних захворюваннях, що потребує активної допомоги, у тому числі – у відношенні зовнішнього лікування. Це тим більш важливо, бо в шкірі людини виявлена М-опіодна рецепторна система епідермісу [238], причому кератиноцити людини експресують функціонально активований опіодний рецептор, а також зв'язують і продукують ліганд до нього та ендорфіни. В той же час, такі

рецептори продукуються і експресуються не тільки на кератиноцитах, але і в периферичних нервових закінченнях дерми та епідермісу. А в деяких волокнах периферичних нервів виявляється відповідний ліганд; «ендорфін-продукуючі» кератиноцити розташовуються навколо кінця безмієлінових волокон. Тобто, опіоїдна рецепторна система в шкірі опосередковує прямий зв'язок між нервами і епідермісом.

Отже, з урахуванням складності і протиріч стосовно механізмів розвитку зрушень як в цілому в організмі, так і локально в шкірі при вугровій хворобі, включаючи наявні зміни у даної категорії пацієнтів психоемоційної сфери і диктують необхідність подальших досліджень насамперед класу регуляторних пептидів (у тому числі опіоїдних та неопіоїдних представників нейропептидів, цитокінів, факторів росту, пептидів, що забезпечують антимікробний захист), причому – у комплексі з мікробними консорціумами, що присутні як у шкірному, так і в кишковому біотопах, що дозволить з'ясувати нові аспекти патогенезу та удосконалити на цій основі існуючі на сьогодні методики терапії, реабілітації та превентивних заходів при даному захворюванні.

1.2 Сучасні напрямки лікування вугрової хвороби

Велика частота зверненості за допомогою хворих на вугрову хворобу до дерматолога, дерматокосметолога постійно спонукає до пошуку та впровадження значної кількості як лікарських засобів [203, 208, 236, 340], так і різноманітних апаратних методик, спрямованих на усунення запального компоненту клінічних проявів при даній патології, реабілітацію постакне, включаючи відомі на сьогодні інвазивні методики [24, 167, 191, 250], що зумовлено, насамперед, відкритими косметологічними дефектами шкіри [174, 226, 233, 234, 312].

У той же час, із впевненістю зазначити так звану стовідсоткову ефективність того чи іншого методу, способу, засобу, нажаль поки що не можна.

Велика увага на сьогодні акцентується на базовому догляді за шкірою хворих на вугрову хворобу [68, 333], що повинен включати адекватні стану шкіри етапи очищення (не більше двох раз на день) і зволоження [19, 152, 212, 299]. При цьому не рекомендується використання лужного мила та синдетів (синтетичних детергентів), що обумовлено їх складовими і рівнем рН (9,5 – 11,0), а їх застосування слід замінювати на очищуючі засоби, що не містять спирту, насамперед у формі так званої легкої емульсії типу «масло у воді» (очищаюче молочко), колоїдного розчину (гель), основу яких на 70 % складає вода. Оскільки власне очищення шкіри забезпечують поверхнево активні речовини, то при акне перевага віддається т. з. м'яким поверхнево активним речовинам (а не іоногенним), що дозволяє мінімізувати пошкодження білків (набухання та їх денатурацію) та ліпідів (деліпідизацію), з метою чого найбільш часто використовують компоненти переважно натурального походження (наприклад, алкілглутамати, саркозинати та ін., як у моноскладі, так і в їх комбінації) [137, 320, 335].

Тонізацію, як наступний етап власне очищення шкіри (видалення залишку очищаючого засобу), рекомендується проводити з використанням істинних розчинів – тоніків (що також не містять спирту), у яких вміст води складає не менше 90 % у поєднанні з натуральними компонентами (передусім – це рослинні екстракти хмелю, календули, зеленого чаю та ін. Зволоження також слід проводити з використанням гіпоалергенних компонентів у вигляді легких емульсійних форм, що містять емоменти, цераміди, жирні кислоти – краще також у їх поєднанні [77, 118], а також – антиоксиданти, антисептики, антибактеріальні та протизапальні компоненти [9, 13, 130, 225, 268, 274], що у свою чергу дозволяє попереджувати деліпідизацію шкіри та покращувати переносимість місцевої терапії з кератолітичними засобами [22, 122, 224].

Другою, не менш важливою складовою терапевтичних заходів при лікуванні хворих на вугрову хворобу, що разом із адекватним базовим доглядом за шкірою створюють т. з. «реперну точку», є особливості харчування таких пацієнтів, що безумовно не може не впливати на загострення, перебіг

захворювання та тривалість лікування, терміни ремісій, і розглядається як преморбідний фон при акне [87, 146], незважаючи на дискусію сьогодення у відношенні впливу чи «не впливу» дієти на перебіг дерматозу [245, 270, 284]. Так, клінічні спостереження та дослідження, що продовжують проводитися у цьому напрямку, свідчать про негативний вплив на перебіг дерматозу переважання в раціоні харчування продуктів, багатих насиченими жирами та трансжирами (вершкове масло, сир, вершки та ін.) [121, 252].

Основним принципом дієтотерапії при вугровій хворобі є дотримання належного режиму, обмеження/виключення так званих нутрієнтів-провокаторів на фоні збалансованого харчування та збагачення добового раціону необхідними вітальними мікронутрієнтами (біоелементами, вітамінами та вітаміноподібними речовинами – вітаміноїдами), які останнім часом використовують достатньо широко не тільки як складову дієтотерапії, яле і як елемент комплексної системної терапії в дерматокосметології [70], у тому числі і для оптимізації метаболічних процесів при акне. При цьому слід завжди враховувати принципи хронобіології, а саме – циркадні ритми організму людини [207]. При вугровій хворобі рекомендується 4-5 разовий режим харчування невеликими порціями і, з метою максималізації його користі (щоб поживні речовини могли оптимальним чином бути адсорбовані та утилізовані), розподіляти нутрієнти базуючись на особливостях циркадних біоритмів організму людини.

Так, виділяють класи речовин, що виконують основні біофункції в організмі людини, до яких відносять: карбогідрати (крохмалі, цукри), протеїн (амінокислоти), жири (ліпоїди, ліноленова кислота), вода, вітаміни та мінеральні речовини, які з позиції хронобіології, мають свої особливості щодо їх споживання протягом дня [186]. Карбогідрати (овочі, фрукти, молоко, крохмаль, злаки, цукри та ін.) рекомендується вживати в ранкові години (з метою поповнення запасів глікогену, що був витрачений печінкою вночі, а також – оптимальною толерантністю до глюкози саме в ранкові години); протеїн (м'ясо, риба, домашня птиця, молоко, сир, яйця, бобові, злакові,

круп'яні) – у першій половині дня (що пов'язано із ритмом амінокислот); вітаміни: водорозчинні (С та групи В) – декілька разів на день (так як піковий їх рівень у крові досягається за 2-3 години із наступною швидкою екскрецією нирками), жиророзчинні (А, D, Е) – ранком або в першій половині дня (так як вітамін Е знаходиться в організмі від 12 до 24 годин, а вітаміни А, D – взагалі накопичуються у печінці); мінеральні речовини – хронобіологічний ритм їх досить складний і для оптимальної користі повинні враховуватися їх хроноритми окремо (наприклад, нутрієнти багаті кальцієм краще вживати у вечірні години, що обумовлено посиленням виведенням його із організму саме вночі), тому в раціоні харчування ці мікронутрієнти краще споживати у свіжому вигляді (овочі, фрукти, ягоди) протягом усього дня.

Обмеження, зокрема стосовно солодошів пов'язано із тим, що дані нутрієнти при тривалому їх споживанні створюють в організмі стан гіперінсулінемії та підвищення рівня інсуліноподібного фактору-1 (чому сприяє і цільне молоко), що у пацієнтів із вугровою хворобою призводить до посилення комедоноутворення та стимуляції синтезу андрогенів і (через вплив на зниження продукції печінкою білка-зв'язувача статевих гормонів) збільшення їх біодоступності у циркулюючій крові [146, 246, 278, 286, 287].

Обов'язковим компонентом, незалежно від форми та стадії перебігу дерматозу є раціональна топічна терапії пацієнтів, що страждають на акне. Кількість топічних препаратів, що застосовується при лікуванні даного дерматозу, достатньо велика, і для отримання бажаного ефекту потребує комплексного всебічного та поглибленого обстеження таких хворих, використовуючи у тому числі синдромний підхід [65, 185], що дозволяє диференційовано, патогенетично обґрунтовано підійти до вибору як групи препаратів, так і форми того чи іншого лікарського засобу, досягаючи при цьому максимальної комплаєнтності.

Топічними засобами першої лінії вважаються ретиноїди [19, 119, 123] як при комедональній, так і при гострозапальній формах, що обумовлена насамперед механізмами їх впливу на відомі ключові патогенетичні ланки

вугрової хвороби, зокрема – відновлення процесів фізіологічної кератинізації (за рахунок зв'язування з ядерними рецепторами кератиноцитів *infrainfundibulum* до ретиноєвої кислоти (RAR) – рецепторами ретиноєвої кислоти підтипу RAR γ) та зниження продукції себума (за рахунок зв'язування з ядерними рецепторами себоцитів підтипу RAR α , що ініціює апоптоз цих клітин) [143]. Показана висока ефективність такого топічного ретиноїду як 13-цис-ретиноєвої кислоти (Акнетин), в результаті призначення якого у хворих на вугрову хворобу тяжкого перебігу вдалося досягти зменшення кількості епітеліоцитів у всіх елементах висипки (при виразній їх гіперплазії до лікування), гістологічно – на фоні ліквідації ознак запалення в структурах дерми активація репаративних його складових у вигляді склерозування, при виразних явищах макрофагально-лимфоцитарного перифолікуліту та фолікуліту до початку проведення терапії [71].

У той же час, слід зазначити, що похідні ретиноєвої кислоти, особливо призначаєма системна терапія, має ряд негативних побічних ефектів, серед яких одним із найбільш вагомим при лікуванні осіб молодого дитородного віку є тератогенність ретиноїдів, вплив їх на психоемоційний стан хворих із формуванням/посиленням депресивних станів різного ступеня виразності, іноді навіть до розвитку суїцидальних думок/намірів та ін. [54, 78, 309], що значно обмежує спектр їх застосування.

Залишається також дискусійним питання щодо їх ефективності при місцевому застосуванні, оскільки клінічний ефект спостерігається не раніше ніж через три місяці після їх призначенням із т. з. початковою відповіддю у вигляді відносного загострення клінічних проявів вугрової хвороби [13, 22].

Порівняно високу ефективність серед засобів місцевої терапії демонструють комбіновані препарати, до складу яких входять як ретиноїди, так і топічні антибактеріальні засоби (зокрема – антибіотики із групи лінкоміцинів, макролідів), різноманітні кислоти (альфа- та бета-гідроксикислоти, дикарбонові кислоти та ін.), призначення яких обумовлене їх здатністю зменшувати явища фолікулярного гіперкератозу та пригнічувати розмноження мікроорганізмів, які

посилено колонізують полісебаційний комплекс в шкірі при вугровій хворобі [81, 159, 210, 211, 338].

Вищезазначені кислоти використовуються для місцевого лікування акне майже при усіх формах перебігу дерматозу, а найбільш часто із усього їх спектру призначається азелаїнова кислота, що обумовлено її здатністю впливати на відомі ключові ланки патогенезу вугрової хвороби (антигіперкератотична, антиандрогенна, антимікробна, антизапальна дії), а також забезпечувати профілактику розвитку ускладнень акне, насамперед попередження виникнення постакне пігментацій [102].

З урахуванням того, що азелаїнова кислота має ще й добру переносимість [51], не потрапляє в системний кровоток, не має фотосенсибілізуючих властивостей, не викликає формування резистентності мікроорганізмів осередків ушкодження шкіри, включаючи її придатки, на сьогодні вона розглядається як альтернатива топічним ретиноїдам, при цьому в період гострозапальних проявів акне рекомендується її використання у формі 15 % гелю із наступним переходом на емульсійну лікарську форму – крем зі збільшенням концентрації до 20 %, з метою оптимізації її проникнення до таргетних структур шкіри [58, 102, 110, 213].

До місцевих засобів, що здійснюють як кератолітичний, так і бактеріостатичний ефект, відноситься і бензоїл пероксид, що також входить до переліку засобів, які використовуються у комплексних програмах терапії хворих на вугрову хворобу, особливо із легким варіантом її перебігу [159, 271, 338]. Вказується також на ефективність топічних засобів, що містять метронідазол у формі гелю [201] та празіквантел у вигляді мазі [181].

Альфа-гідроксикислоти (гліколева, молочна та ін.) і бета-гідроксикислота (саліцилова кислота), часто також використовуються з метою ліквідації явищ постакне у вигляді пілінгових процедур, причому як у їх монозастосуванні, так і їх поєднаного використання – розчин Джесснера та ін. [104, 160, 249, 305]. До того ж добрі клінічні результати спостерігаються і після використання лазеротерапії [90, 166, 209, 223, 302, 334], дермабразії [132], засобів на основі

гіалуронідази [157].

Продовжується розробка та впровадження фізіотерапевтичних методик, що охоплюють низку процедур починаючи із мануальних масажних методик, закінчуючи інвазивними процедурами. Сучасні так звані апаратні програми в період ремісій дозволяють пролонгувати стан клінічного одужання у таких пацієнтів, що вдається досягти проведенням процедур апаратного масажу [289], кріотерапії [12, 113, 155], фототерапії [59, 242, 253, 295, 321], у тому числі із використанням фотодинамічної терапії із застосуванням в якості молекули-попередника 5-амінолевулінової кислоти, яка адсорбується у гіперплазованих сальних залозах і у подальшому, в результаті метаболічних реакцій, перетворюється в сальних залозах у протопорфірин IX, який, у свою чергу активується в результаті дії хвиль відповідної довжини, у результаті чого утворюються вільні радикали, що і руйнують себоцити гіперплазованих сальних залоз [247].

Відмічена також достатньо висока ефективність поєднаного використання низькоінтенсивного лазера із фотодинамічною терапією у хворих на вугрову хворобу із персистуючим торпідним її перебігом, яка проявляється у відновленні балансу цитокінів різного функціонального призначення, а саме зниження прозапальних (IL-1 α , IL-2, IL-8, TNF α) та відновлення рівня протизапальних (IL-4, IL-10 та IFN γ) цитокінів, що свідчить про імуномодулюючий ефект запропонованої методики із динамічним регресом елементів акне та скороченням частоти рецидивів [99].

В комплексних програмах догляду за шкірою, не тільки з метою корекції інволюційних змін шкіри, але й комплексних методиках/програмах надання допомоги пацієнтам з акне все частіше впроваджуються ін'єкційні методики: біоревіталізація (інтрадермального введення нативного гіалуронату натрію), що обумовлено встановленими у останні роки біоефектами, зокрема – й імунотропними/імуномодулюючими властивостями солі гіалуронової кислоти (а не тільки як регулятора гідробалансу шкіри), виступаючи при цьому регулятором міжклітинних комунікацій, здійснюючи протизапальний,

антиоксидантний та ін. ефекти [93, 140]; мезотерапія [55, 82], у тому числі з ін'єкційним введенням безпосередньо в акне-елементи мікродоз кислого пептидоглікану, що призводить до активації субпопуляцій лімфоцитів та прискоренню регресу висипки [53]; ботулінотерапія, проведення якої направлено перш за все на зниження секреторної активності сальних залоз, що досягається антихолінергічним ефектом введеного в т. з. себорейні ділянки ботулотоксину, що і приводить до пригнічення секреції себума; до того ж дослідженнями останніх років показана також спроможність даного нейротоксину здійснювати гальмівний вплив на біоефекти нейропептида-ноцицептора, т. з. регулятора себогенезу – субстанцію Р [6, 13, 80].

Продовжується також розробка місцевих засобів, основними компонентами яких виступають біологічно активні речовини природного походження, зокрема – фітопоходження [117, 142, 145].

Проводяться дослідження також у відношенні застосування топічних форм, що містять мікробні компоненти, при цьому підтверджена ефективність застосування живих штамів *Nitrosomonas eutropha* (природних бактерій, активних учасників еконітрифікації, що забезпечують окислення аміаку до оксиду азоту та нітритів) у вигляді суспензії, що показали високу результативність їх використання, причому – на фоні відсутності будь-яких негативних ефектів, а контрольні дослідження дозволили встановити прямий кореляційний зв'язок між кількістю представників даних штамів на шкірі пацієнтів з акне і регресом клінічних проявів на шкірі, завдяки позитивного регуляторного/балансуючого впливу на складові запально-репаративного процесу вищезазначених продуктів їх метаболізму *Nitrosomonas eutropha* [224].

Основу системної терапії, яка є обов'язковою при середньотяжкому та тяжкому перебігу акне, включають препарати групи ретиноїдів [74, 134, 164, 182] та антибіотиків [92, 214, 216, 264]. Серед антибіотиків перевага віддається препаратам для системного призначення із групи тетрациклінів, лінкоміцинів та макролідів, при цьому альтернативними антибіотиками вважають саме групу макролідів.

Дослідженнями доказана висока ефективність одного із препаратів антибіотика-макроліда – хемоміцину, який характеризується мінімальними побічними реакціями при його призначенні, до того ж є кислотостійким засобом та, завдяки своїм ліпофільним властивостям, здатен накопичуватися в тканинах-мішенях, здійснюючи при цьому тривалий антибактеріальний ефект, на що вказують клінічні результати такої терапії у хворих із середньотяжким та тяжким ступенем перебігу дерматозу [60]. При відсутності ефективності антибактеріальної терапії та наявності дисендокриній в комплексне лікування жінок, хворих на вугрову хворобу, використовується гормональна терапія [108, 149, 281, 315].

З урахуванням великої частки патології з боку органів шлунково-кишкового тракту та наявності функціональних змін з боку мікробіоценозу кишечника продовжується впровадження та вивчення клінічної ефективності включення в систему комплексного лікування препаратів мікробного походження – пробіотиків [27, 83, 194, 244, 261], які розглядаються у тому числі і в якості ад'ювантної складової, опосередковано зменшуючи сумарну кількість прозапальних сигнальних молекул, дозволяючи таким чином значно підвищувати ефективність комплексних традиційних методик лікування, скорочуючи його терміни.

З урахуванням того, що вугрова хвороба є поліетіологічним дерматозом із остаточно не з'ясованими до кінця патогенетичними складовими, наявними змінами з боку функціонування інших важливих систем і органів, актуальним є впровадження засобів метаболічної дії, які все частіше починають доповнювати традиційні схеми лікування, дозволяючи більш комплексно впливати як на організм в цілому, так і морфофункціональний стан шкіри при даному дерматозі. У цьому аспекті перспективними вважаються засоби, які здатні забезпечувати політаргетний вплив на низку зрушень, зокрема такі як каталізатори циклу Кребса та окисно-відновних процесів – коензим композитум, убіхінон композитум [103], L-карнітин, лізин, піридоксальфосфат та ін. вітаміни та коферменти, які найчастіше застосовуються у вигляді

збалансованих синергічних комплексів [23], які також як і імунобіологічні (бактерії, їх лізати та ін.) препарати виконують роль у тому числі й ад'ювантів, спрямованих як на посилення терапевтичного впливу базисних засобів, так і мінімізацію їх негативного (побічного) впливу на організм пацієнтів. До таких засобів можна віднести і засоби метаболічної дії пептидної природи, зокрема – Даларгін, який завдяки багатому спектру біологічних ефектів розширює свій перелік показань, і все частіше використовується в дерматологічній практиці при хронічних дерматозах, а саме – в системі комплексного лікування хворих на псоріаз [189], atopічний дерматит [63].

Даларгін є синтетичним аналогом енкефалінів та ендорфінів [109], який виступає важливим регулятором численних функцій організму, у тому числі модулює стан психоемоційної сфери за рахунок виразного стрес-лімітуючого ефекту, який реалізується через його здатність пригнічувати синтез глюкокортикостероїдних гормонів кори надниркових залоз, що у свою чергу призводить до зниження рівня катехоламінів та продуктів перекисного окислення ліпідів [107, 217], що особливо важливо в умовах стрес-обумовленої напруги, характерної для хворих на вугрову хворобу. Цей гексапептид, будучи природною (так званою своєю) для організму пептидною молекулою, характеризується ще й високим рівнем безпеки, тобто – доброю переносимістю хворими, що у значній мірі розширює спектр його застосування.

Із перспективних засобів топічної терапії є використання препаратів також природного, у тому числі рослинного походження із антимікробною гамою терапевтичного впливу на структури шкіри, які на відміну від синтетичних аналогів мають більш добру переносимість і проявляють свої антимікробні властивості на резистентних до антибіотиків представників мікробіоти шкіри. До таких препаратів відноситься Сангвірїтрин. Це фітопрепарат із рослин родини макових – маклеї серцеподібної (*Macleaya cordata*) та маклеї дрібноплодної (*Macleaya microcarpa*), що володіє широким спектром антимікробної дії [109], а його активні компоненти природного походження (суміш бісульфатів сангвінаріну і холерїтрину) є найбільш

еволюційно сприйнятливими для організму людини, до того ж його використання не призводить до формування мікробної резистентності, а механізм антимікробної активності забезпечується за рахунок не бактерицидного, а бактеріостатичного ефекту, тобто діє більш «м'яко» (у порівнянні із синтетичними антимікробними засобами).

Отже, з урахуванням вищесказаного включення в систему комплексного лікування хворих на вугрову хворобу засобів метаболічної дії та топічних препаратів природного походження є перспективним патогенетично обґрунтованим напрямком, що може дозволити значно підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів при даному дерматозі.

* * *

Таким чином, з урахуванням високих показників розповсюженості вугрової хвороби, складності та суперечливості її етіопатогенетичних ланок, на що вказує мультифакторність даної патології полісебаційного комплексу шкіри, резистентності до традиційних методик терапії, тенденції до персистуючого торпідного характеру перебігу даного захворювання, а також великого спектру засобів, методів, методик лікування, даний дерматоз є актуальною проблемою сучасної дерматології і диктує необхідність проведення подальших досліджень, які можуть дозволити розкрити нові ланцюги патофізіологічних змін, що відбуваються у даної категорії пацієнтів як на локальному (у шкірі та її придатках), так і на системному загальноорганізменному рівнях та розробити на цій підставі нові напрямки терапії, які дадуть змогу підвищити її ефективність та значно покращити якість життя хворих на акне.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Лебедюк М. Н., Бочарова В. В. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования). *Клинические лекции по дерматовенерологии,*

косметологии и эстетической медицине. Кол. моногр. / под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 336-345 [131].

2. Бочаров В. А., Бочарова В. В. Місце дієтотерапії в комплексному лікуванні вугрової хвороби. *Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук: Збірник тез наукових робіт Міжнародної науково-практичної конференції, 5-6 червня 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 20-23 [28].*

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальні клініко-лабораторні дослідження

Під спостереженням на базі обласних шкірно-венерологічних диспансерів (Запорізького та Одеського), в період з 2012 по 2018 рр. знаходилося 223 хворих на вугрову хворобу, діагноз яким встановлювали на підставі аналізу даних скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивного обстеження, результатів загальноприйнятих лабораторних досліджень, включаючи дослідження складу мікробіоти шкіри в осередках її ураження (згідно рекомендацій надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання – Наказ МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312) та показників проведених спеціальних досліджень (мікробіологічного, психологічного, імунологічних обстежень). За необхідності хворі були консультовані суміжними спеціалістами (у ендокринолога, гінеколога, гастроентеролога, психоневролога та ін.). Усі дослідження хворим на вугрову хворобу проводилися вранці натщесерце, дотримуючись встановлених правил підготовки та забору біоматеріалу відповідно до методики дослідження.

При роботі з хворими дотримувалися вимог і рекомендацій Першого національного конгресу з біоетики за згодою комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету.

Критеріями включення в дослідження були: особи чоловічої та жіночої статі, які досягли 18-річного віку; папулопустульозна форма вугрової хвороби неускладнений перебіг; здатність пацієнта до адекватної співпраці з лікарем та чітким виконанням рекомендацій відповідних режиму, дієти та призначених засобів; письмова інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: комедональна форма вугрової хвороби і наявність у пацієнтів кіст, фістульозних акне, абсцесивних норниць; супутній демодекоз; клінічні прояви інфекційних хвороб на момент обстеження; хронічна патологія органів і систем в стадії загострення, декомпенсована

супутня патологія, ендокринні порушення (у тому числі гіперандрогенія у жінок); прийом nereкомендованих засобів для системного лікування менш ніж за один місяць та протягом проведення дослідження; участь пацієнта в іншому клінічному дослідженні.

Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб-добровольців, чоловічої статі – 16, жіночої – 19, у віці від 18 до 25 років, у яких напередодні не відмічалось гострих запальних захворювань і які протягом останніх півроку не приймали будь-яких загальнозміцнюючих, імунотропних і метаболічних засобів.

Загальні клініко-лабораторні обстеження хворих на вугрову хворобу включали: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (визначення загального білірубіну, тригліцеридів, аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, холестерину, лужної фосфатази, креатиніну, глюкози); флюорографічне дослідження органів грудної клітини; серологічне дослідження крові (на сифіліс). Інтерпретація результатів загальних лабораторних обстежень проводилася згідно загальноприйнятих в Україні референтних значень відповідних показників.

2.2 Психологічні дослідження

З метою встановлення особливостей психофізіологічного стану у всіх хворих на вугрову хворобу були проведені психологічні дослідження за методикою анкетного їх опитування, що передбачали визначення наявності/відсутності у них дисморфофобії та депресивних (тривожно-депресивних) станів. При цьому наявність/відсутність дисморфофобії та депресивних станів вивчалася за розробленими анкетами-опитувальниками, які є адаптованими до дерматологічної практики [47, 106] і передбачають оцінку отриманої суми умовних балів (у. б.), які, відповідно, і вказують на наявні чи відсутні зазначені стани та ступінь їх вираженості.

Анкета-опитувальник для визначення дисморфофобії включає в себе відповіді на 15 запитань, із чотирма варіантами відповідей, які оцінюються в

діапазоні від 0 у. б. до 3 у. б., відповідно.

Запитання 1. Батьки хворого (хворої) за якість навчання у школі: 1) хвалили (0 у. б.); 2) були байдужими (1 у. б.); 3) робили обґрунтовані критичні зауваження (2 у. б.); 4) робили необґрунтовані критичні зауваження (3 у. б.).

Запитання 2. Батьки хворого (хворої) за досягнення у творчості, спорті тощо у підлітковому віці: 1) хвалили (0 у. б.); 2) були байдужими (1 у. б.); 3) робили обґрунтовані критичні зауваження (2 у. б.); 4) робили необґрунтовані критичні зауваження (3 у. б.).

Запитання 3. Батьки хворого (хворої) стосовно використання вільного часу у підлітковому віці: 1) хвалили (0 у. б.); 2) були байдужими (1 у. б.); 3) робили обґрунтовані критичні зауваження (2 у. б.); 4) робили необґрунтовані критичні зауваження (3 у. б.).

Запитання 4. З приводу зовнішності хворого (хворої) батьки: 1) хвалили (0 у. б.); 2) були байдужими (1 у. б.); 3) робили обґрунтовані критичні зауваження (2 у. б.); 4) робили необґрунтовані критичні зауваження (3 у. б.).

Запитання 5. З приводу зовнішності хворого (хворої) однолітки: 1) хвалили (0 у. б.); 2) були байдужими (1 у. б.); 3) робили обґрунтовані критичні зауваження (2 у. б.); 4) робили необґрунтовані критичні зауваження, навіть – насміхалися (3 у. б.).

Запитання 6. Режим та якість харчування: 1) дотримується чітко, без порушень дієти (0 у. б.); 2) дотримується нечітко без грубих порушень дієти (1 у. б.); 3) дотримується нечітко з грубими порушеннями дієти (2 у. б.); 4) дотримується нечітко з грубими порушеннями дієти і вживанням алкогольних напоїв (3 у. б.).

Запитання 7. Режим праці та відпочинку: 1) дотримується чітко (0 у. б.); 2) дотримується нечітко, праця приносить задоволення (1 у. б.); 3) дотримується нечітко, праця не приносить задоволення (2 у. б.); 4) дотримується нечітко, праця викликає стан роздратування (3 у. б.).

Запитання 8. Переключати свої думки (стосовно своєї зовнішності) від

«проблемних» на «не проблемні» моменти: 1) необхідності не було (0 у. б.); 2) легко (1 у. б.); 3) не завжди вдавалося (2 у. б.); 4) не вдається (3 у. б.).

Запитання 9. Відношення до власного розглядання своєї зовнішності у дзеркалі: 1) розглядання у дзеркалі звичайне (0 у. б.); 2) уважне розглядання себе у дзеркалі (1 у. б.); 3) надмірно довге розглядання себе у дзеркалі (2 у. б.); 4) уникнення дзеркал (3 у. б.).

Запитання 10. Відношення до фотографування: 1) звичайне (0 у. б.); 2) негативне (1 у. б.); 3) різко негативне (2 у. б.); 4) аж до знищення фотографій (3 у. б.).

Запитання 11. Порівняння себе з іншими: 1) не порівнює, або порівнює на свою користь (0 у. б.); 2) порівняння не в свою користь незначне (1 у. б.); 3) порівняння не в свою користь значне (2 у. б.); 4) порівняння призводить до замкнутості (3 у. б.).

Запитання 12. Відношення до суспільних місць: 1) звичайне (0 у. б.); 2) уникнення окремих суспільних місць (1 у. б.); 3) уникнення більшості суспільних місць (2 у. б.); 4) уникнення суспільних місць, навіть при обов'язковій потребі їх відвідування (3 у. б.).

Запитання 13. Використання маскуючі засобів: 1) не використовує (0 у. б.); 2) використовує обґрунтовано – у разі об'єктивної потреби (1 у. б.); 3) використовує обґрунтовано, але без об'єктивної потреби (2 у. б.); 4) використовує необґрунтовано (3 у. б.).

Запитання 14. Намагання поліпшити свою зовнішність: 1) відсутнє – немає потреби (0 у. б.); 2) помірне намагання (1 у. б.); 3) доведення себе до знесилення в спортивних залах (2 у. б.); 4) доведення себе до грубих органічних порушень, наприклад, кахексії і т. п. (3 у. б.).

Запитання 15. Ознаки неадекватності відношення до своєї зовнішності: 1) відношення адекватне (0 у. б.); 2) притаманна сором'язливість (1 у. б.); 3) не тривожна натура, швидка зміна настрою (2 у. б.); 4) депресивність, демонстративність поведінки, відмова від спілкування з друзями (3 у. б.).

При підрахунку загальної суми балів на наявність дисморфофобії вказує

отриманий діапазон у. б. в межах від 8 до 31 і більше, при цьому ступінь її вираженості відповідає: «незначному» – від 8 до 15 у. б.; «помірному» – від 16 до 30 у. б.; «вираженому» – 31 у. б. і вище (максимальна сума – 45 у. б.); сума ж балів, що не перевищує 7, вказує на відсутність дисморфофобії.

Для визначення наявності депресивного стану використовувалася анкета-опитувальник, що передбачала аналіз відповідей на наступне запитання: «Протягом останнього місяця Ви часто відчували:

- 1) болі, неприємні відчуття в голові, інших частинах тіла?
- 2) відчуття слабкості, втрати сил?
- 3) порушення сну?
- 4) зниження інтересу до звичних занять?
- 5) відсутність задоволення від раніше приємного?
- 6) почуття пригніченості?
- 7) почуття занепокоєння, напруженості?».

При цьому підтвердження: трьох із будь-яких семи варіантів відповідей, або підтвердження четвертого та п'ятого варіанту відповідей, або шостого варіанту відповіді (як у моноваріанті, так і у поєднанні з будь-яким іншим варіантом); або сьомого варіанту відповіді (як у моноваріанті, так і у поєднанні з будь-яким іншим варіантом) вказувало на наявність депресивного стану. У разі наявності депресивного стану, з метою адекватної оцінки ступеня його тяжкості, проводили більш детальний поглиблений аналіз у вигляді суми наявних основних та додаткових ознак/симптомів депресивних станів (у відповідності з МКХ-10), конвертованих також в у. б. Так, депресивний стан «незначного» ступеня оцінювали в 1 у. б. (при наявності двох основних та двох додаткових ознак/симптомів тривожно-депресивного стану); «помірного» – в 2 у. б. (при наявності двох основних та трьох або чотирьох додаткових ознак/симптомів тривожно-депресивного стану), «вираженого» – в 3 у. б. (при наявності усіх основних та чотирьох і більше додаткових ознак/симптомів тривожно-депресивного стану); відсутність же депресивного стану оцінювалася, відповідно, як 0 у. б. При цьому до основних ознак/симптомів

відносили: 1) зниження настрою протягом двох і більше тижнів (що характеризується пригніченістю, тужливістю; супроводжується або занепокоєнням, або тривогою, або дратівливістю, або плаксивістю та ін.); 2) втрату інтересів і відчуття отримання задоволення майже в усіх сферах діяльності, явну – помітну оточуючим; 3) загальмованість психомоторну або у вигляді зниження активності як психічної, так і фізичної (відсутність енергії, бадьорості, тону; все потребує додаткових зусиль, спостерігається гіподинамія, зниження працездатності або поява «метушливості» на фоні відсутності адекватної продуктивної діяльності). До додаткових відносили: 1) відсутність або зниження зосередженості; 2) зниження самооцінки; 3) наявні ідеї провини і приниження; 4) песимістичне бачення майбутнього; 5) наявність суїцидальних фантазій, думок, намірів; 6) порушення сну у вигляді труднощів засипання, безсоння та раннього пробудження; 7) зміна апетиту та ваги (у вигляді як підвищення, так і зниження).

2.3 Мікробіологічні дослідження

Мікробіологічні дослідження включали вивчення кількісно-видового складу мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника, що проводилися за загальноприйнятими традиційними методиками [129, 150].

Для дослідження мікробіоти шкіри матеріал забирали з 1-2 осередків запальних елементів її ураження за допомогою стерильного ватного тампону (з площі 1 см², дотримуючись правил асептики, атравматично відносно до прилеглих тканин) із наступним (згідно уніфікованого протоколу виконання мікробіологічного дослідження) його засіванням на цукровий бульйон та на чашку з 5 % кров'яним агаром за методом «тампон-петля» (з метою дослідження на аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми); при цьому тампоном по діаметру чашки проводили т. з. «доріжку» із наступним засіванням у протилежному напрямку другою стороною тампону ще однієї «доріжки» (паралельно першій), після чого матеріал розсіювали за допомогою

петлі штрихами перпендикулярно «доріжці», що й дозволяло виділяти мікроорганізми у вигляді колонійутворюючих одиниць (КУО). У наступному посіви на рідких та щільних середовищах розміщували у термостат за температури 37 °С на 24-48 годин і при виявленні росту здійснювали відсіви окремих колоній на високоселективні поживні середовища: кров'яний і жовтково-сольовий агарі (для грампозитивних коків); Ендо (для ентеробактерій), Сабуро (для грибів); збагачене напіврідке тіогліколеве (для ідентифікації *Propionibacterium acnes*); для подальшої їх ідентифікації (проводили традиційним методом на основі їх морфологічних, біохімічних та тинкторіальних властивостей) [170, 172]. Показники мікробіоти шкіри відповідних ділянок (обличчя) у осіб контрольної групи складали: кількісний показник мікробного обсіменіння не перевищував 10^3 КУО/см²; *Staphylococcus epidermidis* – $(16,4 \pm 0,9)$ КУО/см²; *Staphylococcus saprophyticus* – $(12,1 \pm 0,7)$ КУО/см²; *Staphylococcus aureus* – 0 КУО/см²; *Streptococcus* – $(8,2 \pm 0,8)$ КУО/см²; *Micrococcus* – $(11,2 \pm 0,9)$ КУО/см²; *Corynebacterium* – $(11,0 \pm 0,8)$ КУО/см²; *Enterobacteriaceae* – 0 КУО/см²; *Propionibacterium acnes* – $(2,8 \pm 0,5)$ КУО/см²; *Candida albicans* – $(4,3 \pm 0,5)$ КУО/см².

Дослідження складу мікробіоти порожнини товстого кишечника проводилося класичним бактеріологічним аналізом за методикою Р. В. Епштейн-Литвак та Ф. Л. Вільшанської (1977). Матеріалом для дослідження були фекалії, які забирали у стерильний контейнер (біоматеріал підлягав дослідженню в термін не пізніше 2 годин із моменту його забору); 1 г випорожнень розтирали з 9 мл стерильного буферного розчину у стерильній ступці, а надалі із основного розведення проводили розведення у буферному розчині із 10^{-3} до 10^{-10} , які потім засівали на відповідні поживні середовища із наступною інкубацією при температурі 37-38 °С протягом 24-72 годин та за температури 26 °С протягом 72 годин. Ідентифікацію патогенних ентеробактерій проводили шляхом засівання нативного матеріалу в розведенні 10^{-1} петлею на середовище Ендо, Плоскірева (використовували і для кількісного визначення протеїв), вісмут-сульфітагару із одночасним засівом матеріалу на

рідкі середовища збагачення – селенітове, магнієве та подальшим засівом на щільні середовища. Для ідентифікації біфідобактерій проводили засів матеріалу на напіврідке печінкове регенероване середовище Блаурока по 1 мл у розведенні 10^{-7} , 10^{-8} і 10^{-9} із наступним виготовленням через 48 годин мазків за Грамом, починаючи з останньої пробірки, де спостерігався ріст; у кількості 1 мл цих же розведень висівали на середовище для молочнокислих бактерій для оцінки кількісного складу лактобацил. Ідентифікацію та оцінку кількісного складу ентеробактерій, групи коків та гемолітичних форм проводили шляхом засівання по 1 мл в розведенні 10^{-5} на середовище Ендо та 0,01 мл на 5 % агар кров'яний. Гриби роду *Candida* ідентифікували шляхом засівання випорожнень на середовище Сабуро із додаванням антибіотиків поліміксину та пеніциліну (по 1 мл в розведенні 10^{-3}) із наступним дослідженням під мікроскопом колоній, що виростили через 3-6 діб; стафілококи виявляли із цього ж розведення засіванням 0,1 мл на середовищі агару жовтково-сольового.

Оцінку змін мікробіоти порожнини товстого кишечника проводили на підставі кількісного обліку мікроорганізмів, які виростили на живильних середовищах: жовтково-сольовому і 5 % кров'яному агарі, середовищах Ендо і Сабуро із урахуванням дози засіяного матеріалу та ступеня його розведення, визначення гемолітичних форм кишкової і кокової мікрофлори і їх відсоток від загальної кількості колоній, а також – співвідношення кишкової та кокової флори на 5 % кров'яному агарі. Проводили відсів із середовища Ендо лактозонегативних і лактозопозитивних колоній з метою ідентифікації кишкової палички, цитро- та ентеробактера. Підрахунок кількості всіх видів мікроорганізмів, які дали ріст на відповідних поживних середовищах, визначали за числом колоній у 1 г фекалій (із урахуванням обсягу засіяного матеріалу та ступеня його розведення) розраховували у подальшому за формулою:

$$N = P \cdot A \cdot B,$$

де Р – це число колоній на поживному середовищі;

А – коефіцієнт дози, що засівалася (при цьому 0,1 мл засіву – А = 10, а при 0,05 мл – А = 20);

В – ступінь розведення матеріалу, що засівався; кількість мікроорганізмів при цьому виражалася в десяткових логарифмах від кількості мікробних клітин – Lg КУО/г фекалій.

В осіб контрольної групи показники мікробіоти порожнини товстого кишечника складали: патогенні бактерії сімейства *Enterobacteriaceae* (кишкових) – 0 Lg КУО/г; бактерії роду *Escherichia* (*Escherichia coli*) – $(7,11 \pm 0,40)$ Lg КУО/г; умовно патогенні кишкові бактерії сімейства *Enterobacteriaceae* – $(0,97 \pm 0,30)$ Lg КУО/г; бактерії роду *Enterococcusu* – $(5,26 \pm 0,51)$ Lg КУО/г; *Staphylococcus aureus* – 0 Lg КУО/г; бактерії роду *Bifidobacterium* – $(9,47 \pm 0,56)$ Lg КУО/г; бактерії роду *Lactobacillus* – $(7,83 \pm 0,38)$ Lg КУО/г; гриби роду *Candida* – $(1,11 \pm 0,32)$ Lg КУО/г.

2.4 Імунологічні дослідження

Дослідження вмісту у крові нейропептидів, альфа-дефензинів та цитокінів проводилися в центральній науково-дослідній лабораторії Донецького національного медичного університету (2012–2014 рр.) у 152 осіб (117 хворих на вугрову хворобу та 35 – практично здорових осіб) із використанням методу твердофазного імуноферментного аналізу, принцип якого полягає у формуванні багатошарового комплексу на твердій фазі, що досягається проведенням специфічних послідовних імунохімічних реакцій, із наступним відокремленням незв'язаних компонентів та детекції утвореного комплексу антиген-антитіло шляхом ферментативної реакції [95]. При цьому під впливом ферменту на хромоген утворюється забарвлений продукт, за оптичною щільністю якого і визначали його вміст із подальшою побудовою калібровочної кривої, за допомогою якої і визначали відповідні рівні

досліджуваних показників пептидів.

Після забору 10 мл крові, який виконувався за згодою пацієнтів у ранковій годині натще з кубітальної вени, її негайно центрифугували з додаванням 0,5 мл розчину трилону В (для приготування 2 г трилону В (Sigma) і 0,8 г хлориду натрію доводили до $\text{pH}=7.4$ 0,1 М NaOH і, потім, до кінцевого об'єму 100 мл бідистильованої води) протягом 30 хвилин при прискоренні 3000 g на рефрижераторній центрифугі К-23 (Німеччина) при температурі $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ із наступним тубуванням по 0,5 мл у заздалегідь промарковані пластикові пробірки типу Епендорф 1,5 мл та зберігали у морозильній камері при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$; проби транспортували з використанням хладагентів та термосів при температурі не вище $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Безпосередньо перед проведенням аналізу проби розморожували при кімнатній температурі. Аналіз проводили у суворій відповідності до інструкцій фірм-виробників тест-систем: «Substance P, 96; ng/ml» (для субстанції Р) і «Beta Endorphin, 96; ng/ml» (для бета-ендорфіну) фірми BCM Diagnostics, США; «Leu-Enkephalin, 96; ng/ml» (для лей-енкефаліну) – фірми LifeSpan BioSciences, США; «HNP1-3, Human, ELISA kit; pg/ml» (для антимікробних пептидів HNP1-3) – фірми «Nycult®Biotech», Нідерланди; «Human TNF- α ELISA, 96; pg/ml» (для TNF α), «Human IL-6 ELISA, 96; pg/ml» (для IL-6), «Human TGF- β 1 ELISA, 96; ng/ml» (для TGF β 1) і «Human IFN- γ ELISA, 96; pg/ml» (для IFN γ) – фірми Bender MedSystem (BMS), Австрія. Для визначення оптичної щільності продуктів ферментативної реакції використовували плашковий рідер «Multiscan FX» (Фінляндія).

Визначення вмісту в нейтрофілах периферичної крові альфа-дефензинів (HNP1-3) проводилося методом проточної цитофлуориметрії, принцип якої ґрунтується на використанні системи гідродинамічного фокусування, у результаті чого клітини, що підлягають дослідженню, під тиском потрапляють у проточну ячейку, де вбудовуються всередину потоку стискаючої рідини і за рахунок різниці тиску (між потоком клітин і стискаючою рідиною) потік звужується до діаметру однієї клітини, у наслідок чого досліджувані клітини (попередньо мічені флуоресцюючими моноклональними антитілами,

флуоресцентними барвниками) вистроюються «в один рядок», проходячи ячейку по одному; надалі при такому проходженні поодиноці клітини потрапляють під лазерний промінь, відбувається їх лазерне опромінення з реєстрацією детекторами сигналу (розсіювання світла) під малими ($1 - 10^\circ$) і прямим кутами та інтенсивність флюоресценції за чотирма каналами флюоресценції [95]. Дослідження проводили на проточному цитометрі NaviosTM (Beckman Coulter, США) при довжині хвилі 488 нм за допомогою використання моноклональних антитіл «HNP1-3, Human, mAb D21», при цьому цілісна кров фарбувалася моноклональними антитілами «HNP1-3, Human, mAb D21» (Isotype: IgG1, Species: Human, 100 μ g) фірми «Nucult®Biotech», Нідерланди); для налаштування напруги фотоелектронних помножувачів проточного цитометра використовували пробірки, забарвлені кожним моноклональним антитілом окремо, оптимальним вважали напругу при знаходженні негативної популяції по центру першої декади логарифмічної шкали. Налаштування компенсацій здійснювалося в автоматичному режимі програмного забезпечення проточного цитометра Navios; дані розраховувалися автоматично з оцінкою вмісту альфа-дефензинів (HNP1-3) у нейтрофілах за Geometric Mean (GM) інтенсивності їх флюоресценції (світіння).

Показники імунологічних досліджень у осіб контрольної групи становили: субстанція P – $(4,36 \pm 0,06)$ нг/мл; бета-ендорфін – $(2,20 \pm 0,04)$ нг/мл; лей-енкефалін – $(5,70 \pm 0,07)$ нг/мл; TNF α – $(6,50 \pm 0,42)$ пг/мл; IL-6 – $(3,65 \pm 0,38)$ пг/мл; TGF β 1 – $(6,90 \pm 0,28)$ нг/мл; IFN γ – $(23,06 \pm 1,64)$ пг/мл; антимікробні пептиди HNP1-3 (альфа-дефензини) – $(504,0 \pm 11,3)$ пг/мл.

2.5 Статистична обробка одержаних результатів

Статистичну обробку одержаних даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою ліцензованої програми «STATISTICA[®] for Windows 6.0» (StatSoft Inc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5) із використанням

параметричних та непараметричних методів, графіки, при цьому обчислювалися: середні значення (M), їх похибки (m); значення медіани розподілу (Me) та першого і третього квантилю розподілу (Q_I , Q_{III}) – у разі відмінного від нормального закону розподілу; достовірність різниці досліджуваних показників (p) обчислювали за U -критерієм Манна-Уїтні, критерієм Вілкоксона, результати вважали статистично значимими на рівні 95 % ($p < 0,05$); коефіцієнти кореляції (r) – за критерієм парної кореляції Пірсона і рангової Спірмена (при $r = 0,1-0,3$ сила зв'язку слабка, при $r = 0,3-0,5$ – помірна, при $r = 0,5-0,7$ – помітна, при $r = 0,7-0,9$ – висока, при $r = 0,9-0,99$ – досить висока) [168].

РОЗДІЛ 3

ДАНІ ЗАГАЛЬНИХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ТА ПСИХОЛОГІЧНИХ ОБСТЕЖЕНЬ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ

Під спостереженням знаходилося 223 хворих на вугрову хворобу (папуло-пустульозна форма – неускладнений перебіг; надалі – вугрова хвороба), осіб чоловічої статі – 86 (38,6 %), жіночої – 137 (61,4 %) у віці від 18 до 25 років.

Розподіл хворих за статтю та віком наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Стать та вік хворих на вугрову хворобу

Вік (роки)	Особа		Особа		Усього	
	чоловічої статі		жіночої статі			
	N	%	N	%	N	%
18 – 20	37	16,6	53	23,8	90	40,4
21 – 22	30	13,5	58	26,0	88	39,5
23 – 25	19	8,5	26	11,6	45	20,1
Усього	86	38,6	137	61,4	223	100

Як свідчать дані, що наведені в табл. 3.1, переважна кількість хворих була у віці від 18 до 22 років (79,9 %), при цьому середній вік пацієнтів складав $(21,1 \pm 1,9)$ року.

За соціальним статусом хворих на вугрову хворобу основна їх кількість була представлена особами, що навчалися – студентами, а також працівниками сфери надання послуг – службовцями.

Давність захворювання у хворих на вугрову хворобу була не менше трьох років, майже у половини з них (у 108 – 48,4 %) вона знаходилася в діапазоні від 5 до 7 років (середнє значення по усьому обстеженому контингенту складало $(5,5 \pm 1,6)$ року). Перші ознаки захворювання виникали переважно у 14–15-річному віці (у 183 – 82,1 %), у 19 (8,5 %) – у період від 16 до 19 років; у решти 21 (9,4 %) пацієнтів відмічався більш ранній початок розвитку патології (з 12-

до 14-річного віку). Спочатку зміни виникали на шкірі обличчя із поступовим розширенням топографії ураження (у подальшому процес розповсюджувався на шкіру верхньої третини спини та/або грудей); зміни на шкірі були переважно запального характеру у вигляді папулопустульозної висипки (акне) на фоні підвищеної її жирності та численних комедонів (як відкритих, так і закритих).

З анамнезу також з'ясовано, що у більшості хворих захворювання супроводжувалося частими рецидивами (від двох до чотирьох разів на рік), а ремісії були нетривалими. Лікування, що проводилося (як правило – за традиційною методикою з використанням системної антибактеріальної терапії та різноманітних препаратів для місцевого застосування, до складу яких входили антибактеріальні, протизапальні і т. з. себорегуляторні засоби у вигляді цинку та його солей, топічних ретиноїдів, різноманітних косметичних та космецевтичних засобів по догляду за шкірою тощо) забезпечувало порівняно нестійкий ефект. При цьому на неефективність, терапії що проводилася рані, вказувало 128 (57,4 %) пацієнтів, на її ефективність – 54 (24,2 %), решта пацієнтів 41 (18,4 %) не змогли однозначно констатувати результати проведеного їм лікування. Встановлено також, що 203 (91,0 %) пацієнтів при попередньому лікуванні не дотримувалися належного режиму та характеру харчування, у той час як решта – 20 (9,0 %) дотримувалися лише частково. Слід зазначити що майже третина хворих, осіб жіночої статі, також у минулому неодноразово проводили процедури косметологічного характеру, найбільш поширеними з яких були косметичні маски, кислотні пілінги, масаж за Жаке, процедури механічного та лазерного шліфування шкіри, результати проведення яких хоча й забезпечували бажаний естетичний ефект, але були також короткочасними. Серед факторів, що провокували загострення та/або рецидиви захворювання, більшість пацієнтів зазначала психоемоційне перенапруження та різноманітні стресові ситуації (що спостерігалися у процесі навчання, на робочому місці, стосунках в особистому житті). У той же час майже половина хворих на вугрову хворобу відмічала погіршення стану в осінне-зимовий період, у той час як третина із них відмічала відносно

полегшення перебігу влітку.

Серед супутніх захворювань, перенесених у минулому, найбільш частою була патологія з боку органів шлунково-кишкового тракту (у 187 – 83,9 %), насамперед: гастродуоденіти (у 51 – 22,9 %), гастрити (у 42 – 18,8 %), дискінезії жовчовивідних шляхів (у 37 – 16,6 %), панкреатити (у 35 – 15,7 %) та холецистити (у 22 – 9,9 %) – рис. 3.1.

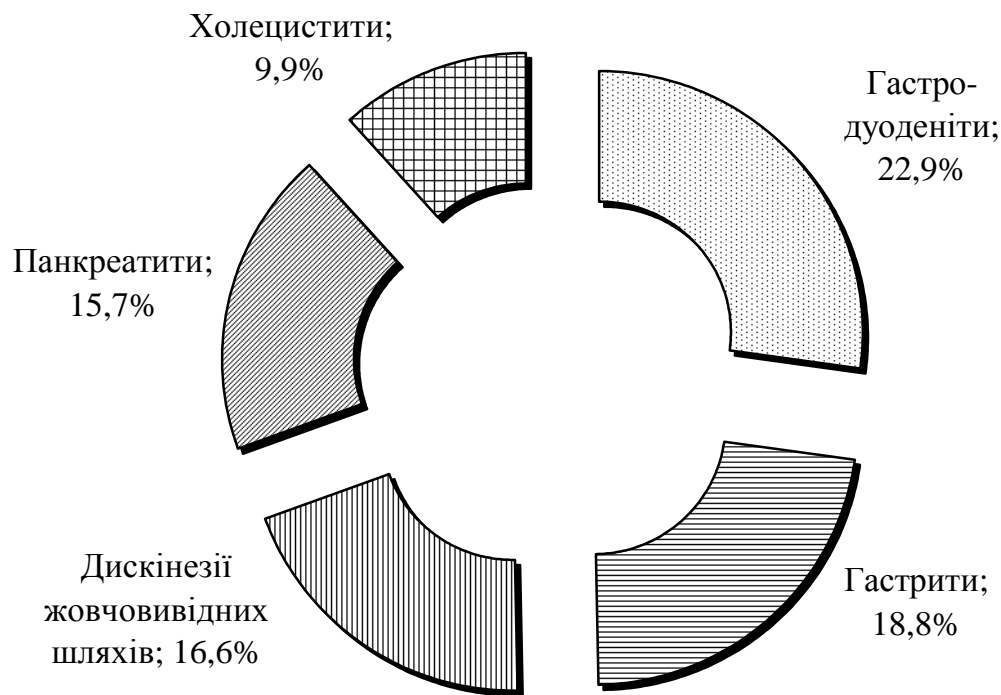


Рисунок 3.1 – Структура супутньої патології з боку органів шлунково-кишкового тракту у хворих на вугрову хворобу (%)

Як свідчать дані, наведені на рис. 3.1, найчастішими так званими захворюваннями-супутниками / коморбідними станами були гастрити та гастродуоденіти. В окремих осіб жіночої статі в анамнезі мали місце запальні захворювання придатків матки – аднексити (у 19 – 8,5 %).

Аналіз даних спадкового анамнезу дозволив встановити генетичну обтяжливість у 149 (66,8 %), із яких у більш ніж у половини (у 91 – 40,8 %) хворих дана патологія спостерігалася як у батька, так і у матері, у решти (у 58 – 26,0 %) – лише у одного з батьків; при цьому залежності за статевими ознаками

не спостерігалось.

Об'єктивно у всіх хворих мала місце папуло пустульозна форма вугрової хвороби в стадії загострення, що згідно загальноприйнятих класифікацій [4, 154, 215] визначається наявністю гострозапальних ефлоресценцій, представлених папулами та пустулами, а ступінь тяжкості перебігу даної форми характеризується відповідною кількісною їх оцінкою та топографією розповсюдження процесу, упускаючи при цьому підрахунок незапальних елементів висипки – комедонів (як закритих, так і відкритих). Згідно Наказу МОЗ України № 312 та клінічних рекомендацій/настанов, щодо діагностики та лікування вугрової хвороби у нашій країні [21, 133, 176, 202]: при легкому ступені, на фоні відкритих та закритих комедонів, кількість папулопустул (поверхневих) не перевищує 10, зона ураження, як правило, обмежується однією анатомічною ділянкою (шкіра обличчя); при середньому ступені тяжкості на фоні явищ себореї кількість папулопустул (глибокі запальні папули та поверхневі пустули) – від 10 до 20 та наявність менш ніж 10 вузлів, розміри яких не перевищують 1 см в діаметрі; при помірно тяжкому ступені на фоні більш виразних явищ себореї та запалення кількість папулопустул перевищує 20 елементів, вузлів до 1 см в діаметрі – від 10 до 20 (можуть також спостерігатися кістозні елементи, але їх кількість не перевищує 5); при тяжкому ступені кількість папулопустул та невеликих (до 1 см) вузлів перевищує 20 із наявністю кіст, фістул у кількості більше 5 із максимальними проявами себореї, глибоким виразним запальним процесом та рубцевими змінами шкіри; патологічний процес при середньому, помірно тяжкому та дуже тяжкому ступенях перебігу акне охоплює дві і більше анатомічних ділянки. Базуючись на вищезазначених критеріях діагностики акне, у всіх обстежених хворих висипка гострозапального характеру у вигляді папулопустул відмічалася лише на шкірі обличчя у 41 (18,4 %) хворих; у решти пацієнтів, окрім ураження обличчя, в патологічний процес була залучена шкіра спини та/або грудей, а крім папулопустул спостерігалися ще й нодулярні ефлоресценції (вузли, діаметр яких не перевищував 1 см). Оцінка розповсюженості процесу, аналіз

кількісного та якісного обліку елементів висипки дозволили встановити що у переважної кількості обстежених – у 71,3 % вугрова хвороба була середнього ступеня тяжкості, у 18,4 % – відповідала легкому, у решти – мала помірно тяжкий перебіг (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Частота ступенів тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби

Ступінь тяжкості перебігу вугрової хвороби	Група дослідження (n=223)	
	Абсолютна кількість	Відсоткове відношення (%)
Легкий	41	18,4
Середній	159	71,3
Помірно тяжкий	23	10,3
Усього	223	100,0

Аналізуючи розповсюдженість процесу, слід зазначити, що шкіра обличчя була уражена патологічним процесом у всіх хворих, при цьому найчастіше висипка локалізувалася в області щік (у 173 – 77,6 %), носа і носогубних складок (у 131 – 58,7 %), підборіддя (у 124 – 55,6 %), чола (у 121 – 54,3 %) – тобто у так званій Т-зоні (зоні найбільшої концентрації сальних залоз), дещо рідше – на шкірі скроневої ділянки (у 79 – 35,4 %); при цьому спостерігалось ураження одночасно кількох ділянок обличчя. В області спини гострозапальні елементи висипки відмічались у 162 (72,6 %), грудей – у 53 (23,8 %).

Середня кількість елементів висипки (серед якої переважали папули та пустули, як і зазначалося вище, на фоні себореюного стану шкіри та глибоких елементів акне) наведено в табл. 3.3.

Нерідко, при обстеженні хворих на вугрову хворобу не завжди вдається у повному обсязі деталізувати всі наявні скарги, оскільки такі пацієнти відносяться до особливої групи з явними чи замаскованими (що спостерігається

частіше) соціофобічними станами, що зумовлено передусім косметологічними дефектами шкіри обличчя. До таких станів можна віднести і досить розповсюджений синдром подразненого кишечника, який є «супутником» різноманітних захворювань не тільки в дерматовенерології, але й інших медичних спеціальностях (педіатрії, ендокринології та ін.). Його частота за різними даними коливається в межах від 10 до 15 % серед дорослої популяції, а середній віковий діапазон знаходиться в межах від 20 до 50 років [3, 148, 196]. Недостатнє врахування даного функціонального кишкового розладу (який також зазначають як синдром подразненої товстої кишки, дискінезія кишечника, невроз кишечника) і у хворих на вугрову хворобу може бути одним із чинників формування резистентних тяжких форм та тривалого перебігу дерматозу, що диктує необхідність більш детального і повного обстеження пацієнтів, і може доповнити уявлення щодо етіопатогенетичних ланок вугрової хвороби та розширити на цій підставі існуючі лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на оптимізацію їх результативності.

Таблиця 3.3 – Кількісний склад елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу різного ступеня тяжкості (M±m)

Елементи висипки (кількість)	Ступені тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби		
	легкий	середній	помірно тяжкий
Папули	7,9 ± 0,8	18,1 ± 1,5	23,2 ± 1,2
Пустули	8,7 ± 0,5	19,0 ± 1,2	25,4 ± 1,4
Глибокі акне	1,0 ± 0,5	2,6 ± 0,6	12,4 ± 1,1

Усе це й стало основою до поглибленого аналізу анамнестичних та об'єктивних даних обстеження з боку органів шлунково-кишкового тракту (упродовж останніх трьох місяців) і дозволило виявити симптоми, характерні для синдрому подразненого кишечника у 176 (78,9 %) хворих на вугрову хворобу.

Діагностика даного синдрому ґрунтувалася на т. з. «Римських критеріях...» [322], з реєстрацією наступних кишкових симптомів: 1) абдомінальний біль (як основний симптом); 2) інші симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (вздуття, відчуття урчання, метеоризм); 3) закрепи; 4) функціональна диспепсія інших відділів шлунково-кишкового тракту; 5) позакишкові (негастроентерологічні) симптоми (головний біль міґренеподібного характеру, відчуття комка при ковтанні; неможливість спати на лівому боці, порушення сну, стомленість, лабільність настрою, відчуття внутрішнього занепокоєння; міалгії, артралгії та ін.), кожен із яких оцінювали в 1 у. б. На наявність синдрому подразненого кишечника вказували 2 і більше у. б. (від 0 у. б. – відсутність жодних скарг, тобто – відсутність клінічних проявів синдрому подразненого кишечника, до максимальних 5 у. б. – тобто при наявності усіх перерахованих вище симптомів, відповідно) із обов'язковою присутністю абдомінального болю; вищезазначені скарги спостерігалися не менше 3 днів на місяць протягом останніх 3 місяців.

На рис. 3.2 наведено дані щодо частоти проявів кишкових та позакишкових симптомів синдрому подразненого кишечника у хворих на вугрову хворобу (відсоткове відношення частоти – із розрахунку на 176 хворих, у яких і було діагностовано даний синдром).

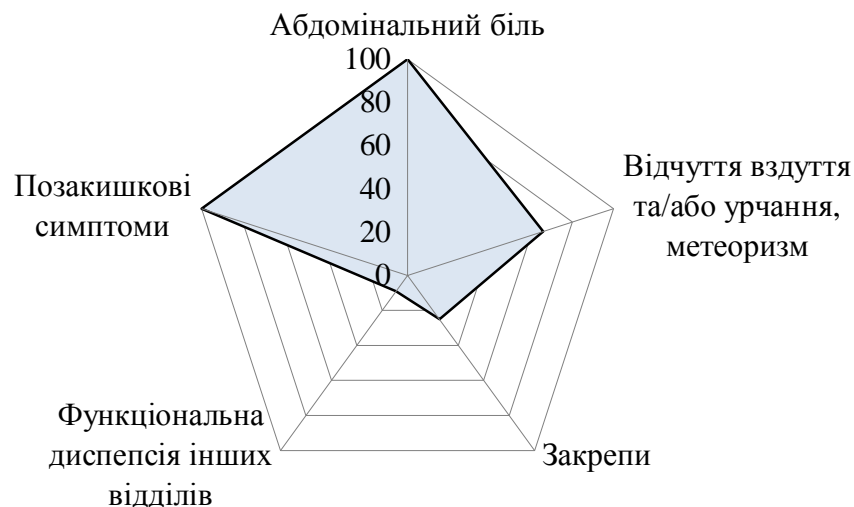


Рисунок 3.2 – Частота клінічних проявів симптомів синдрому подразненого кишечника у хворих на вугрову хворобу (у відсотках)

Як свідчать дані, наведені на рис. 3.2, такий симптом синдрому подразненого кишечника, як абдомінальний біль, завжди поєднувався із позакишковими симптомами і супроводжувався проявами метеоризму, урчанням і схильністю до діареї та/або закрєпів, а ступінь його вираженості був більшим у хворих на фоні супутніх захворювань органів травлення.

Локалізація патологічного процесу, а саме – завжди на обличчі (тобто, візуально доступних для оточуючих людей ділянках тіла) у пацієнтів молодого віку, стали підґрунтям для проведення психологічних досліджень, з метою оцінки психофізіологічного стану хворих, методом анкетування щодо виявлення у них дисморфофобії та/або депресивних станів за допомогою опитувальників (що наведені в розділі 2), які дозволяють встановити частоту та ступінь відповідних змін психоемоційної сфери у дерматологічних хворих.

Дані результатів анкетування хворих на вугрову хворобу з метою встановлення у них дисморфофобії (розрахунок – згідно методики, описаної в розділі 2) показали наявність даного стану в усіх обстежених із різним ступенем вираженості її проявів (рис. 3.3).

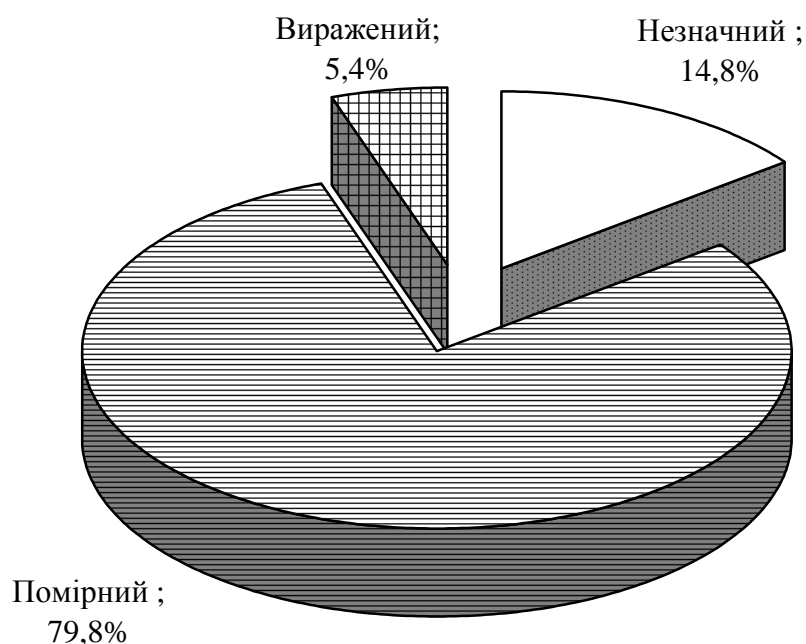


Рисунок 3.3 – Співвідношення хворих на вугрову хворобу з різними ступенями вираженості проявів дисморфофобії

Згідно даних, наведених на рис. 3.3, у переважної більшості обстежених хворих на вугрову хворобу (178) ступінь вираженості дисморфофобії відповідав помірному (при цьому середній бал складав $23,75 \pm 3,71$); у 33 пацієнтів – незначному (середній бал складав $12,21 \pm 1,90$); у 12 – вираженому (середній бал становив $31,67 \pm 0,65$).

Результати анкетування хворих на вугрову хворобу стосовно з'ясування наявності/відсутності у них депресивних станів (детальне описана методики наведено у розділі 2), дозволили встановити у 208 (93,3 %) пацієнтів депресивні стани різного ступеня вираженості, а саме: незначного, помірного та вираженого (за конвертацією отриманих даних в у. б.); середнє значення ступеня тяжкості депресивних станів по всьому обстеженому контингенту хворих становило ($1,73 \pm 0,73$) у. б. Так, депресивні стани незначного ступеня їх проявів спостерігалися у 52 (23,3 %) пацієнтів, помірного – у 134 (60,1 %), вираженого – у 22 (9,9 %) хворих (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Частота та ступінь тяжкості депресивних станів у хворих на вугрову хворобу

Хворі на вугрову хворобу за ступенем тяжкості її клінічного перебігу	Ступінь вираженості депресивних станів			Середній бал ($M \pm m$)
	незначний	помірний	виражений	
Із легким перебігом	26	0	0	$0,63 \pm 0,49$
Із середнім перебігом	26	133	0	$1,84 \pm 0,37$
Із помірно тяжким перебігом	0	1	22	$2,96 \pm 0,21$
Усього	52	134	22	$1,81 \pm 0,36$

Згідно даних табл. 3.4, слід зазначити, що у 15 (6,7 %) хворих із легким перебігом вугрової хвороби депресивних станів діагностовано взагалі не було, у той час як вони реєструвалися у хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби та у всіх хворих, що мали помірно тяжкий клінічний перебіг дерматозу (рис. 3.4).

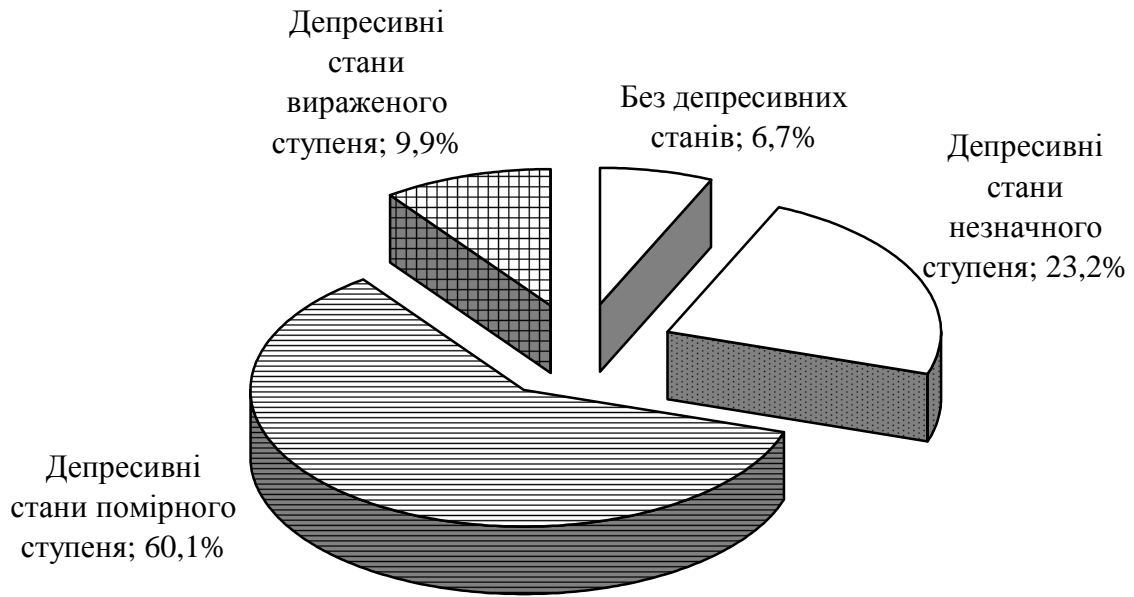


Рисунок 3.4 – Відсоткове співвідношення хворих на вугрову хворобу з наявністю депресивних станів

Згідно даних рис. 3.4, у переважній більшості хворих на вугрову хворобу спостерігалися депресивні стани помірного характеру. Слід зазначити, що депресивні стани більш вираженого ступеня їх проявів відмічались, передусім, у осіб жіночої статі і з наявністю генетично обтяжливого анамнезу (рис. 3.5).

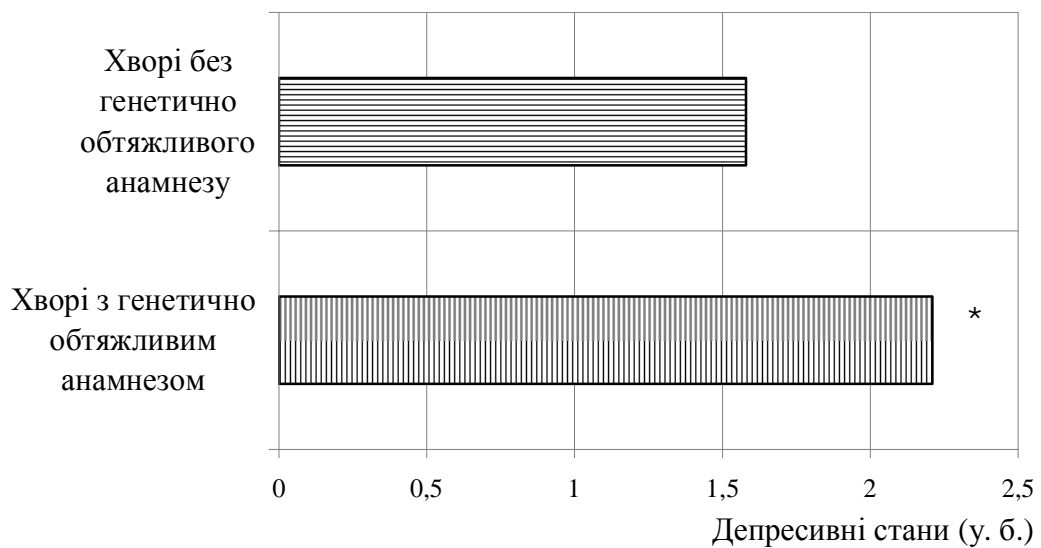


Рисунок 3.5 – Ступені вираженості проявів депресивних станів (у. б.) у хворих на вугрову хворобу залежно від даних спадкового анамнезу (* – $p < 0,05$)

Як свідчать дані, наведені на рис. 3.5, достовірно більш виражені прояви депресивних станів у хворих на вугрову хворобу спостерігалися у пацієнтів із наявністю генетично обтяжливого анамнезу, з яких переважали особи жіночої статі (63,7 %).

Для подальшого статистичного аналізу з метою з'ясування взаємозалежностей між клінічними проявами вугрової хвороби та констатованими станами змін психоемоційної сфери, функціональними зрушеннями органів шлунково-кишкового тракту, ступінь тяжкості перебігу дерматозу (що описана вище) також була конвертована в у. б., при цьому легкий перебіг вугрової хвороби оцінювався у 1 у. б., середній – у 2 у. б., а помірно тяжкий – у 3 у. б. На рис. 3.6 представлено дані обстеження хворих щодо тяжкості клінічних проявів вугрової хвороби на шкірі і ступенів вираженості дисморфофобії та депресивних станів (у. б.).

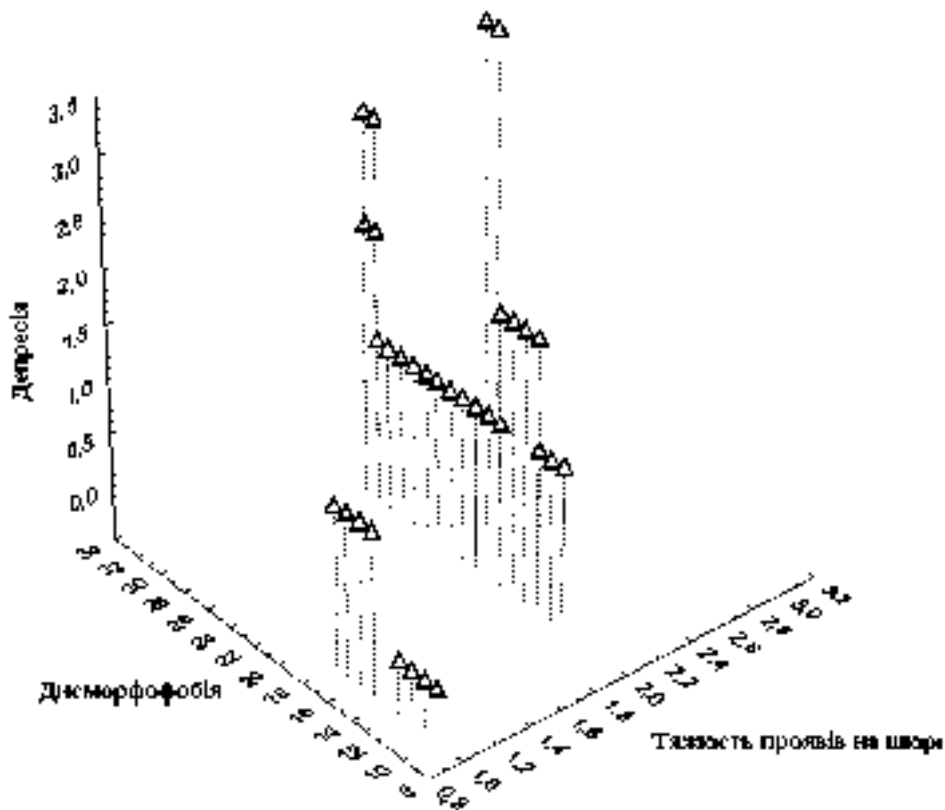


Рисунок 3.6 – Ступені тяжкості (у. б.) клінічних проявів на шкірі, дисморфофобії та депресивних станів у хворих на вугрову хворобу (тривимірний графік)

Отже, згідно даних, наведених на рис. 3.6, у хворих на вугрову хворобу існують взаємозв'язків між такими клінічними ознаками як тяжкість процесу на шкірі, вираженістю проявів депресивних станів та дисморфофобії. Конкретні коефіцієнти зв'язків наведені на рис. 3.7–3.9.

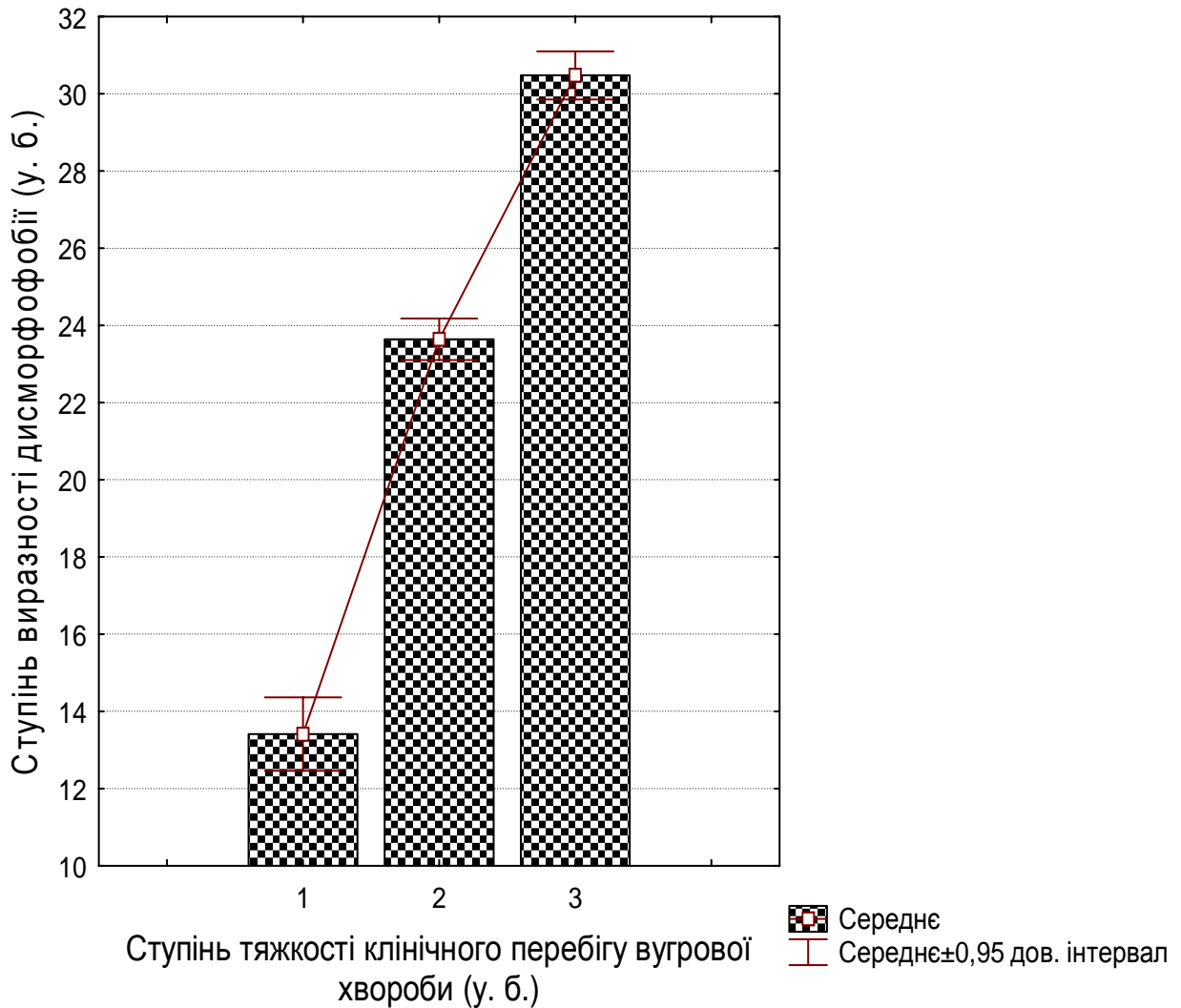


Рисунок 3.7 – Взаємозалежність ступенів тяжкості проявів на шкірі та дисморфофобії у хворих на вугрову хворобу

На рис. 3.7 представлено зв'язки між ступенями виразності клінічних проявів на шкірі та дисморфофобії.

Згідно даних, наведених на рис. 3.7, між ступенями виразності клінічних проявів на шкірі та дисморфофобії спостерігається пряма кореляційна залежність «високої» сили зв'язку ($r=0,778$).

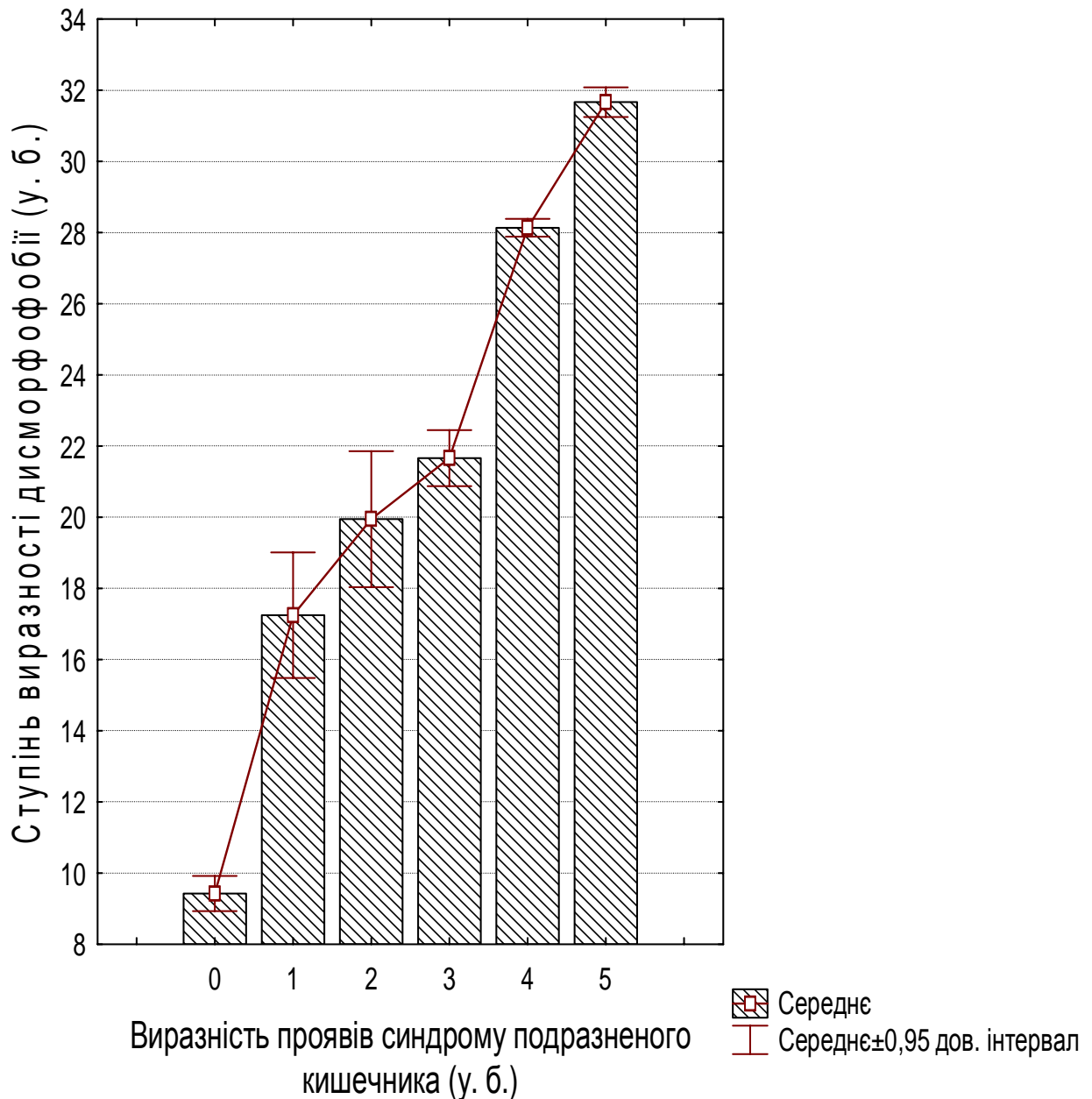


Рисунок 3.8 – Взаємозалежність ступеня вираженості синдрому подразненого кишечника та дисморфофобії у хворих на вугрову хворобу

Практично така ж пряма залежність спостерігалася і між вираженістю проявів синдрому подразненого кишечника та дисморфофобії у хворих на вугрову хворобу (див. рис. 3.8).

Згідно даних рис. 3.8, у хворих на вугрову хворобу між виразністю проявів синдрому подразненого кишечника та дисморфофобії спостерігається пряма кореляційна залежність (коефіцієнт кореляції $r=0,763$ – «висока» сила зв'язку).

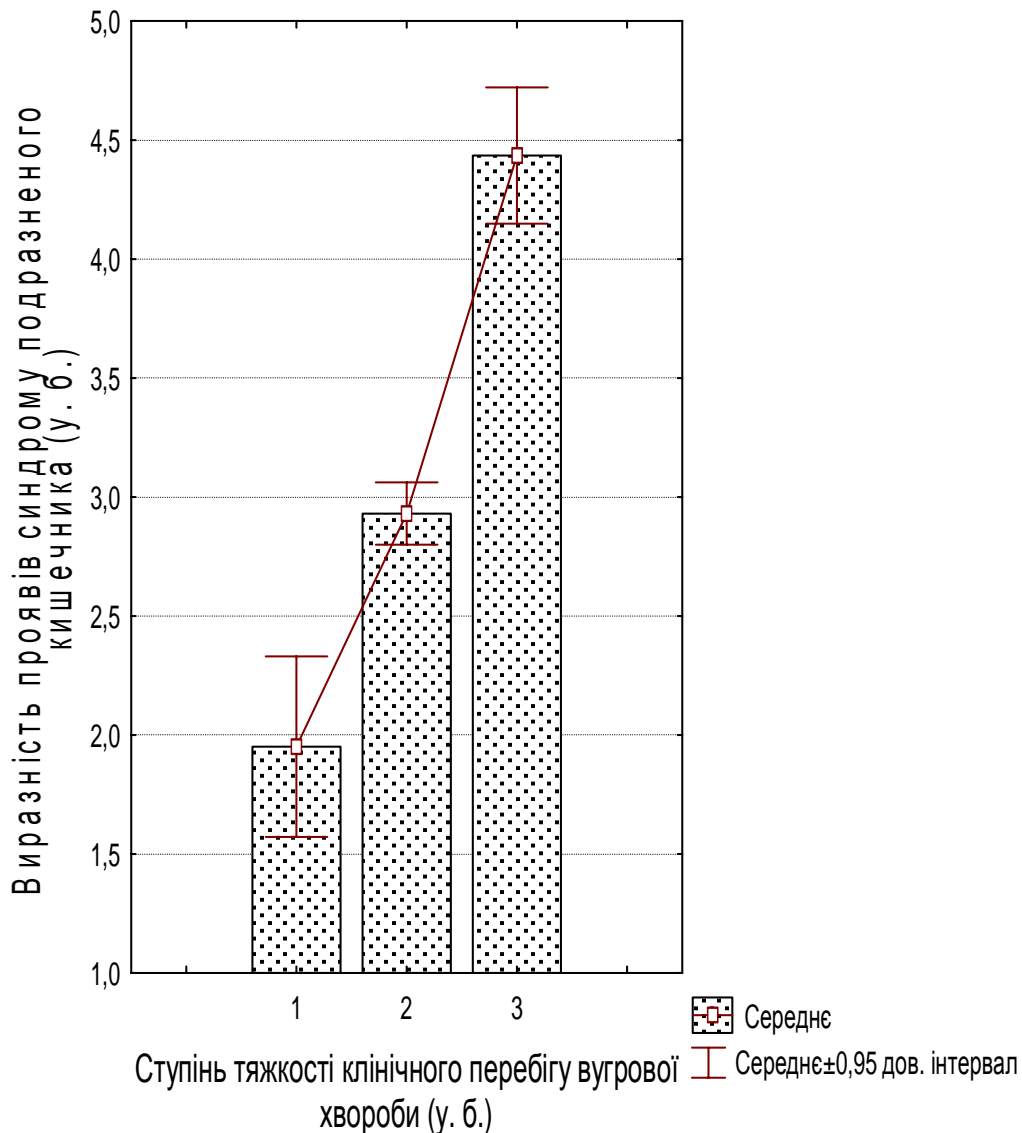


Рисунок 3.9 – Взаємозалежність тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби і ступеня виразності синдрому подразненого кишечника

У той же час, між ступенями вираженості клінічних проявів на шкірі та клінічними проявами даного кишкового синдрому сила зв'язку дещо слабша – рис. 3.9.

Згідно даних, наведених на рис. 3.9, між ступенями тяжкості клінічних проявів на шкірі і вираженістю клінічних проявів синдрому подразненого кишечника у хворих на вугрову хворобу також спостерігається пряма кореляційна залежність (при цьому коефіцієнт кореляції $r=0,574$ – «помітної» сила зв'язку).

Встановлено також кореляційні зв'язки ступеня вираженості депресивних

станів із ступенем вираженості синдрому подразненого кишечника (коефіцієнт кореляції $r=0,657$ – «висока» сила зв'язку) та дисморфофобії (зазначено вище). Між ступенями вираженості клінічних проявів на шкірі і депресивними станами має місце корелятивна залежність помітної сили зв'язку ($r=0,679$), а також – пряма корелятивна залежність між ступенями проявів дисморфофобії та депресивних станів, причому – високої сили зв'язку ($r=0,748$), що вказує на тісні взаємозалежності між змінами на шкірі та психоемоційним станом хворих на вугрову хворобу.

Отже, у хворих на вугрову хворобу синдром подразненого кишечника носить стрес-індукований характер, оскільки в більшій мірі тісно корелює саме з дисморфофобією, яка за даними статистичного аналізу, у свою чергу, прямо залежить від тяжкості клінічних проявів на шкірі.

Отримані дані співпадають з результатами досліджень більшості авторів, які вивчали проблему зв'язку порушень психофізіологічного стану з тяжкістю перебігу вугрової хвороби. При цьому, К. І. Разготовський та А. Н. Барінова [177] зазначають, що не змінам в імунному та ендокринному статусі, а саме таким порушенням належить провідна первинна роль в патогенезі цього захворювання, так як: 1) на вугрову хворобу страждають підлітки та молоді люди, у яких імунна система вже сформована (вугрова хвороба не маніфестує в більш ранньому віці, а її перебіг поліпшується у дорослих); 2) рівень статевих гормонів підвищується у пубертатному віці, але надалі його швидкого зниження не настає, а з віком – у більшості пацієнтів захворювання регресує. На думку цих авторів, підлітки та молоді люди в найбільшій мірі принципово відрізняються від дорослих осіб неспроможністю адекватно оцінити «свої сили» та «своє положення» в суспільній ієрархії, що призводить до збільшення тривожності та «попадання» в «стан стресу». Наявність саме висипки на відкритих ділянках шкіри, причому без достовірної різниці від глибини її ушкодження, виступає як потужний негативний прогностичний фактор і у хворих на вугрову хворобу, які знаходяться в стані цього постійного (так би мовити «кутанно детермінованого») стресу, відбувається «запуск»

патологічних механізмів, які сприяють погіршенню перебігу захворювання і, перш за все – порушення діяльності місцевої DNIES, які й знижують спроможність організму адекватно реагувати на проблеми мікробної колонізації не тільки сальних залоз, але й волосяних фолікулів. Крім місцевих змін DNIES можуть відмічатися і системні зміни вмісту цитокінів у крові, і тому активацію механізмів Т-лімфоцитів-хелперів (Th-механізмів), яка спостерігається у хворих на вугрову хворобу, розглядають як таку, що спрямована на зменшення ризику надмірного ушкодження організму [158]. Отже, стрес («кутанно детермінований») відіграє не тільки пускову, але й інтегруючу роль у розвитку вугрової хвороби.

* * *

За результатами клінічного обстеження 223 хворих на вугрову хворобу із папулопустульозною її формою в стадії загострення переважав середній ступінь перебігу дерматозу (у 159 – 71,3 %).

Встановлено наявність у всіх (100 %) хворих дисморфофобії, вираженість якої тісно корелює із ступенем тяжкості клінічних проявів на шкірі ($r=0,778$).

Виявлено значний відсоток тривожно-депресивних станів (у 208 – 93,3 %), ступінь вираженості яких тісно взаємопов'язаний із патоморфологічними змінами сально-волосяних фолікулів ($r=0,817$).

Встановлено високу частку хворих на вугрову хворобу, у яких має місце синдром подразненого кишечника (у 176 – 78,9 %), ступінь вираженості якого знаходиться в прямій взаємозалежності із тяжкістю перебігу патологічного процесу на шкірі ($r=0,574$) та змінами психоемоційної сфери даної категорії хворих – дисморфофобії ($r=0,763$) та депресивними станами ($r=0,657$).

Таким чином, зміни психоемоційної сфери у хворих на вугрову хворобу разом із функціональними зрушеннями з боку кишечника призводять до підтримання наявного в організмі хворих на вугрову хворобу патологічного кола, насамперед – стрес-індукованого детермінованого різними складовими. Зокрема, кутанно детермінована складова (ефлоресценції на обличчі) веде за

собою розвиток соціально детермінованої (дисморфофобія) і соматично детермінованої складових (до якої можна віднести наявність у хворих синдрому подразненого кишечника), що і підтверджується результатами статистичного кореляційного аналізу.

Отже, аналіз отриманих даних клінічного та психологічного обстежень хворих на вугрову хворобу і визначає дане захворювання як важливу не тільки медичну, але й соціальну проблему сучасної дерматології, що співпадає з даними літератури та диктує необхідність проведення подальших наукових досліджень.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Бочарова В. В. Детермінантні складові стресової реакції в патогенезі вугрової хвороби. *Досягнення біології та медицини*. 2018. № 1 (31). С. 22-26 [33].

2. Куц Л. В. Бочарова В. В. Ад'ювантні механізми імунотропної терапії хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2014. № 1. Т. 2. С. 144-150 [128].

3. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Патогенетические аспекты клинической синдромологии «косметологического», «вегетативного» и «соматического» генеза при хронических дерматозах. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2016. N. 2 (2). С. 31-38 [32].

4. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Генетические аспекты развития дисморфофобии и депрессии при хронических дерматозах. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2016. № 12 (2). С. 109-114 [31].

5. Express-bioenergetic diagnostics of accompanying diseases in acne / V. V. Bocharova, L. P. Zubkova, V. Ye. Gladchuk, V. A. Bocharov. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 8 (17). P. 63-74 [260].

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ БІОТОПІВ ШКІРИ ТА ПОРОЖНИНИ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА У ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ ДО ЛІКУВАННЯ

З урахуванням етіопатогенезу, даних загальноклінічного та психологічного обстежень хворих на вугрову хворобу у 117 пацієнтів (16 хворих із легким клінічним перебігом захворювання, 80 – середнім та 21 – помірно тяжким) було проведено мікробіологічні дослідження мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника. Необхідність проведення досліджень мікробіоти не втрачає актуальності і до теперішнього часу, а набуває все більшої актуальності, оскільки підтверджує постулат дерматології про те, що «шкіра – це дзеркало шлунку», а також про те, що «шкіра – відкритий паспорт функціонального потенціалу практично усіх органів і систем організму», захищених під її покровом, високопрофесійний перегляд якого (шляхом оцінки її кольору та його відтінків, рельєфу, морфології і т. д.) дозволяє охарактеризувати не тільки особливості способу життя, але й визначити основні вектори подальшого обстеження хворих. При цьому забезпечення здорового потенціалу організму людини не відбувається без мікроорганізмів, які заселяють відповідні ніші, створюючи т. з. еволюційно сформовані біотопи і розглядаються взагалі як окремий але невід’ємний орган функціонування організму людини, а чисельність їх у відношенні до загальної кількості клітин організму дорослого (тобто – організму-хазяїна) перевищує на кілька порядків (при 10^{15} та 10^{13} , відповідно) [204].

У хворих на вугрову хворобу т. з. візуальними індикаторами зрушень мікробного консорціуму шкіри і є зміна її морфології у вигляді насамперед, пустулізації (гострозапальних папулопустульозних ефлоресценцій). У цьому зв’язку потребують подальшого вивчення кількісно-видові параметри симбіоти шкіри, особливо у тісному зв’язку із основними регуляторними молекулами,

що може дозволити деталізувати та визначити нові етіопатогенетичні особливості перебігу дерматозу, і як наслідок – підвищити ефективність терапії, реабілітаційних та превентивних заходів у даної категорії хворих.

Обстеження мікробіоти шкіри показало, що у хворих на вугрову хворобу кількісний показник мікробного її обсіменіння знаходився в межах $10^4 - 10^7$ КУО/см² (аналогічний показник у осіб контрольної групи не перевищував 10^3 КОУ/см²). Зміни кількісно-видового складу мікробіоти шкіри встановлено у всіх пацієнтів.

На рис. 4.1 наведено дані видового спектру мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу.

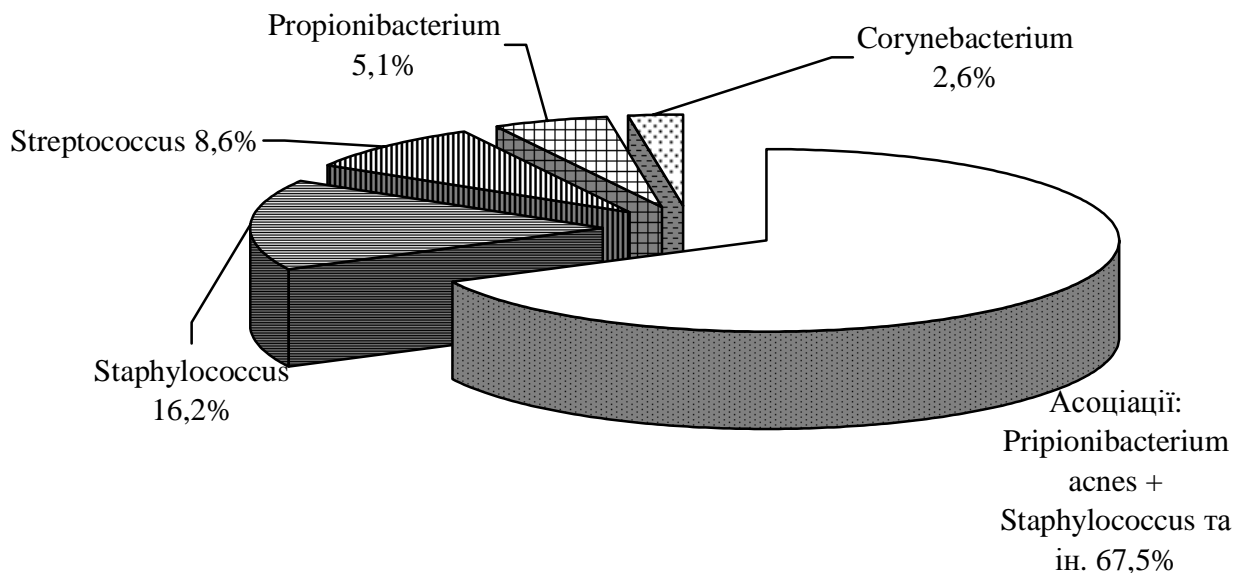


Рисунок 4.1 – Видовий спектр мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу (%)

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.1, у переважної більшості обстежених хворих спостерігалися мікробні асоціації у вигляді різноманітних штамів виду *Staphylococcus* на фоні колонізації *Propionibacterium acnes* та ін. (у 79 – 67,5 %), у решти пацієнтів мікробіота шкіри в осередках її ураження була представлена одним видом мікроорганізмів, найчастішими із яких були: *Staphylococcus*,

Streptococcus, *Propionibacterium* та *Corynebacterium*. При цьому у хворих із легким ступенем клінічного перебігу вугрової хвороби мікробні асоціації спостерігалися у 9 із 16 (56,3%), а моновиди висівалися у вигляді *Staphylococcus epidermidis* (у 3), *Propionibacterium acnes* (у 2), *Streptococcus pyogenes* (у 1) та *Corynebacterium minutissimum* (у 1); у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу мікробні асоціації були ідентифіковані у 58 із 80 (72,5%), а серед моновидів спостерігалися *Staphylococcus aureus* (у 5), *Staphylococcus epidermidis* (у 5), *Streptococcus pyogenes* (у 7), *Propionibacterium acnes* (у 4) та *Corynebacterium minutissimum* (у 1); у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу культури у вигляді мікробних асоціацій реєструвалися у 12 із 21 (57,1%), а представлені одним видом культур – у решти (*Staphylococcus aureus* – у 6, *Streptococcus pyogenes* – у 2, *Corynebacterium minutissimum* у 1). Т. з. мікробні консорціуми/асоціації найчастіше були представлені співіснуванням на фоні посиленої колонізації *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus* (із переважанням штамів *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*), дещо рідше – поодинокими (1-2) штамми представників *Corynebacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Micrococcus* та *Candida albicans* (тобто, транзиторними, умовно патогенними). На рис. 4.2 наведено середні значення популяції *Propionibacterium acnes* мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу, у порівнянні з даними осіб контрольної групи.

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.2, у хворих на вугрову хворобу спостерігалася достовірно, у порівнянні з даними обстеження осіб контрольної групи, підвищення кількості факультативного анаеробу *Propionibacterium acnes*, який у незначній кількості за умов норми колонізує сально-волосяні фолікули, і визначається як одна із основних ланок етіопатогенезу вугрової хвороби, що й підтверджується отриманими даними ($[2,8 \pm 0,5]$ та $[17,9 \pm 0,8]$ КУО/см², відповідно – $p < 0,001$).

На рис. 4.3 представлено дані у відношенні кількості *Staphylococcus epidermidis* в осередках ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу.

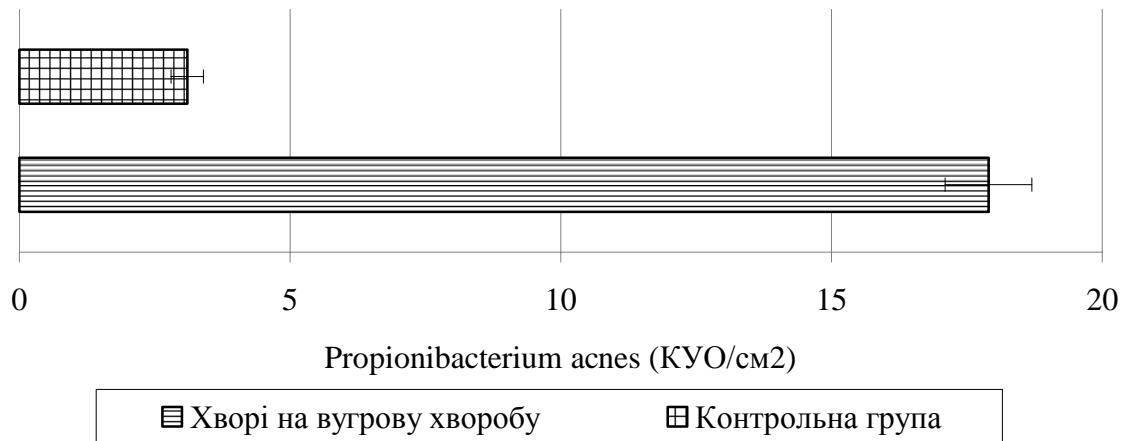


Рисунок 4.2 – Середні показники популяції *Propionibacterium acnes* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

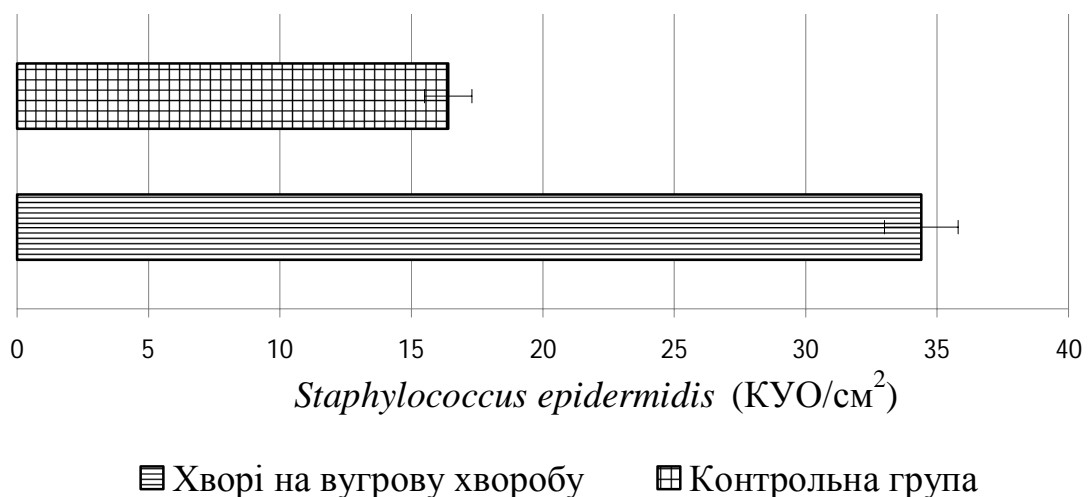


Рисунок 4.3 – Середні показники популяції *Staphylococcus epidermidis* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.3, в осередках ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірне підвищення, у порівнянні з даними обстеження осіб контрольної групи, коагулазонегативного стафілококу *Staphylococcus epidermidis* (відповідно, $(34,4 \pm 1,4)$ та $(16,4 \pm 0,9)$ КУО/см² – $p < 0,01$), який належить до категорії автохтонної (резидентної/постійної) мікробіоти шкіри, тобто – непатогенних

мікроорганізмів.

На рис. 4.4 представлено дані у відношенні кількості *Staphylococcus aureus* в осередках ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу.

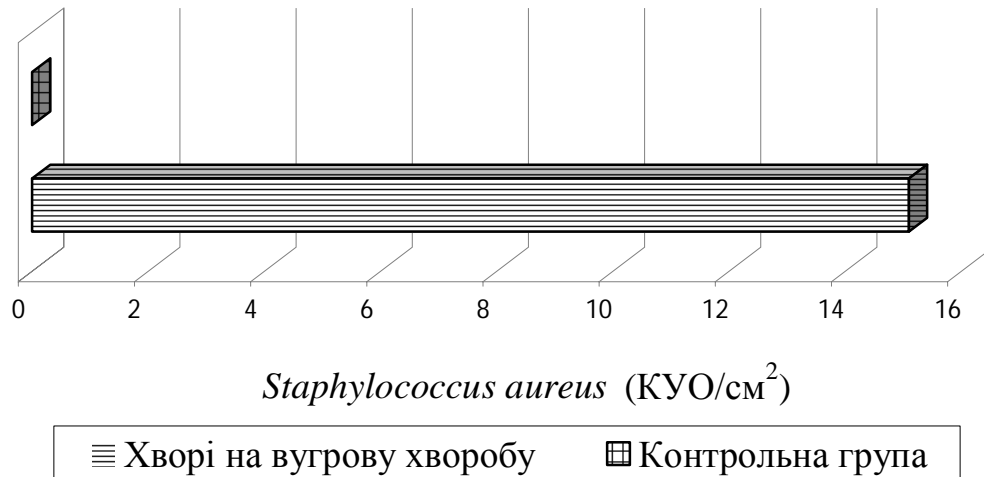


Рисунок 4.4 – Середні показники популяції *Staphylococcus aureus* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри у хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.4, у осередках ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу відмічалася її колонізація коагулазопозитивним стафілококом *Staphylococcus aureus* (при цьому середні показники в осередках ушкодження, що були виділені у переважної більшості пацієнтів, становили $(15,1 \pm 1,3)$ КУО/см²), який у осіб групи контролю (тобто – без патології шкіри) взагалі не було ідентифіковано, хоча на сьогодні частота його верифікації у практично здорових людей збільшується (коливання мають достатньо широкий діапазон), у зв'язку із чим його відносять як до представників транзитної, так і резидентної мікробіоти, і в цьому контексті рекомендується взагалі розглядати даний вид роду *Staphylococcus* як симбіонт/мутуаліст, умовний патоген, а не виключно патоген (незважаючи на низку відомих його патогенних факторів: мембранотоксинів, ексфоліатинів А і В, лейкоцидинів та ін.).

Дані щодо кількісних значень *Staphylococcus saprophyticus* осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу наведені на рис. 4.5.

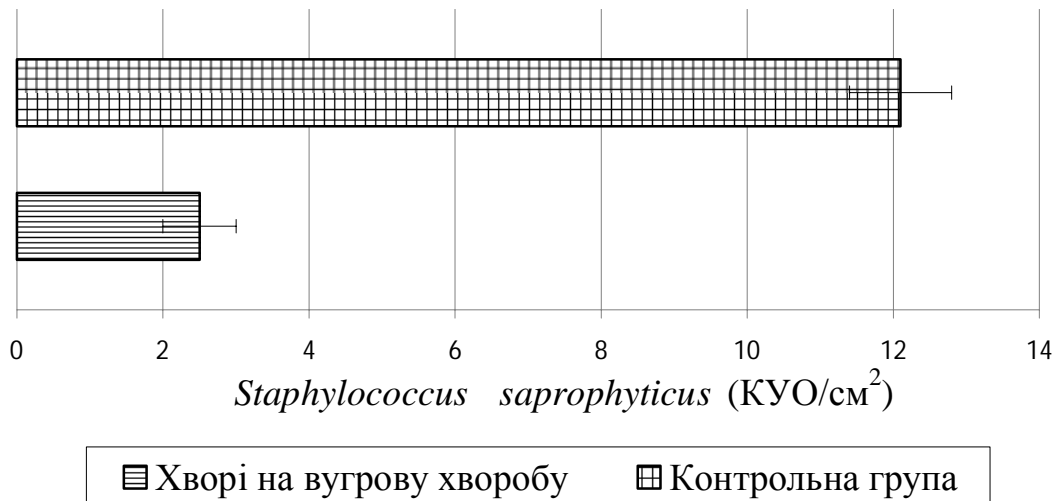


Рисунок 4.5 – Середні показники популяції *Staphylococcus saprophyticus* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.5, у хворих на вугрову хворобу в осередках ушкодження шкіри спостерігалось достовірно, у порівнянні із даними обстеження осіб групи контролю, зниження кількості коагулазонегативного стафілококу *Staphylococcus saprophyticus* (відповідно, $2,5 \pm 0,5$) та $(12,1 \pm 0,7)$ КУО/см² – $p < 0,001$), що є представником аутохтонної мікробіоти, забезпечуючи конкурентні комунікації з умовно патогенними та патогенними мікроорганізмами, здійснюючи таким чином вагомий внесок у формування та підтримку нормобіоти. Така картина мікробного пейзажу осередків ушкодження шкіри при вугровій хворобі, а саме зниження щільності колонізації шкіри *Staphylococcus saprophyticus* відбувається за рахунок їх витіснення т. з. мутуалістичними мікроорганізмами.

На рис. 4.6 наведено дані щодо представників роду *Streptococcus*, що були виділені з осередків уражень шкіри хворих на вугрову хворобу.

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.6, у хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірно підвищення, у порівнянні з даними обстеження осіб групи контролю, кількості транзиторних грампозитивних мікроорганізмів роду *Streptococcus* (відповідно, $8,2 \pm 0,8$) та $(13,6 \pm 0,8)$ КУО/см² – $p < 0,05$), які були

верифіковані із осередків ураження шкіри та представлені штамми *Streptococcus pyogenes*.

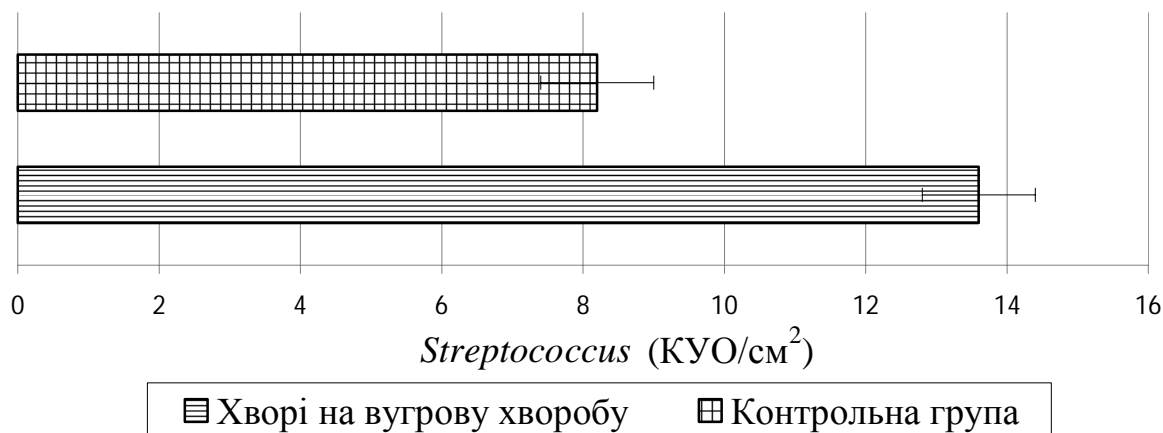


Рисунок 4.6 – Середні показники популяції роду *Streptococcus* (КУО/см²) в осередках ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

На рис. 4.7 наведено дані щодо представників роду *Micrococcus*, що були виділені із осередків уражень шкіри хворих на вугрову хворобу.

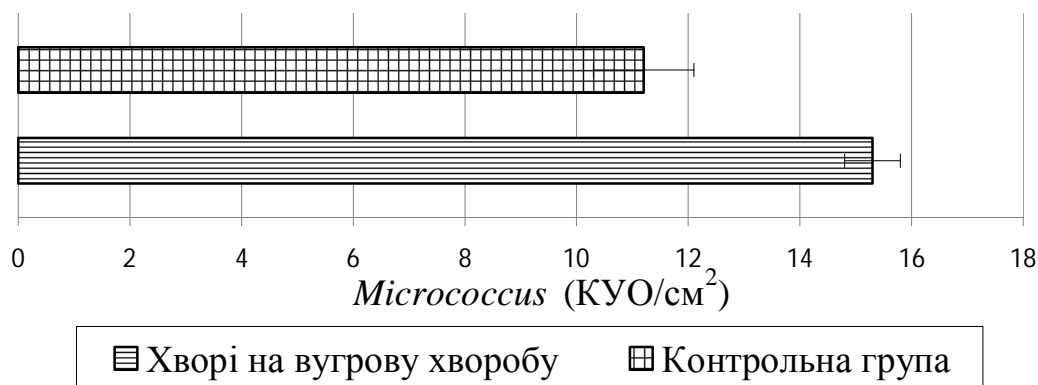


Рисунок 4.7 – Середні показники представників роду *Micrococcus* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.7, у хворих на вугрову хворобу в осередках ушкодження шкіри спостерігалось достовірно підвищення

колонізації аеробними резидентними мікроорганізмами роду *Micrococcus* порівняно з даними обстеження осіб контрольної групи (відповідно, $(15,3 \pm 0,5)$ та $(11,2 \pm 0,9)$ КУО/см² – $p < 0,05$), які виявлялися у вигляді асоціацій, але їх штами висівалися достовірно рідше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$).

На рис. 4.8 наведено дані щодо представників роду *Corynebacterium*, що були виділені із осередків уражень шкіри хворих на вугрову хворобу.

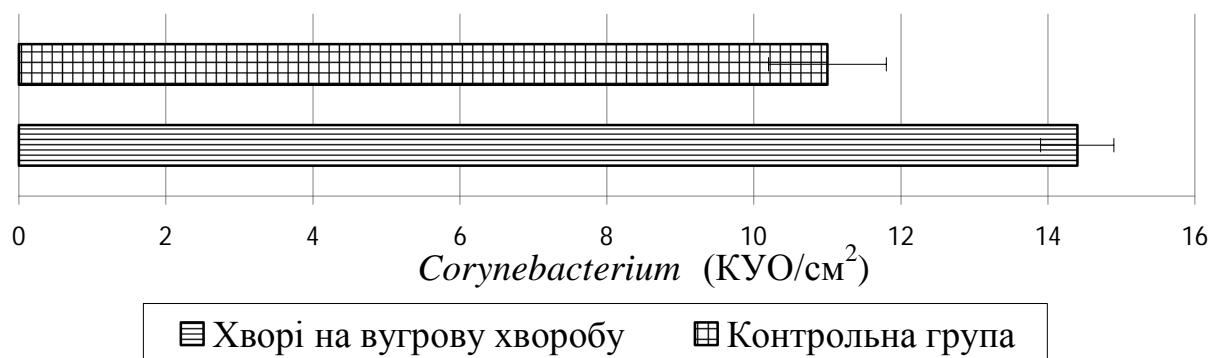


Рисунок 4.8 – Середні показники представників роду *Corynebacterium* (КУО/см²) осередків ушкоджень шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.8, у хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірне підвищення кількості бактерій роду *Corynebacterium* в осередках ушкодження шкіри, що були представлені видом *Corynebacterium minutissimum* (умовно патогенними анаеробними коринформними паличками), порівняно з даними обстежень осіб контрольної групи (відповідно, $(14,4 \pm 0,5)$ та $(11,0 \pm 0,8)$ КУО/см² – $p < 0,05$), і висівалися практично у вигляді монокультур (4 штами із 5).

На рис. 4.9 наведено дані щодо виділення мікроорганізмів сімейства *Enterobacteriaceae*, що були виділені із осередків уражень шкіри хворих на вугрову хворобу.

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.9, у хворих на вугрову хворобу спостерігалась поява в осередках ушкодження мікроорганізмів сімейства *Enterobacteriaceae* (у середньому – $(16,8 \pm 0,8)$ КУО/см²), що були представлені

поодинокими штамми *Escherichia coli* (4 штами в асоціаціях), які належать до факультативних анаеробних грамнегативних паличок, не притаманних для мікробного біотопу здорової шкіри.

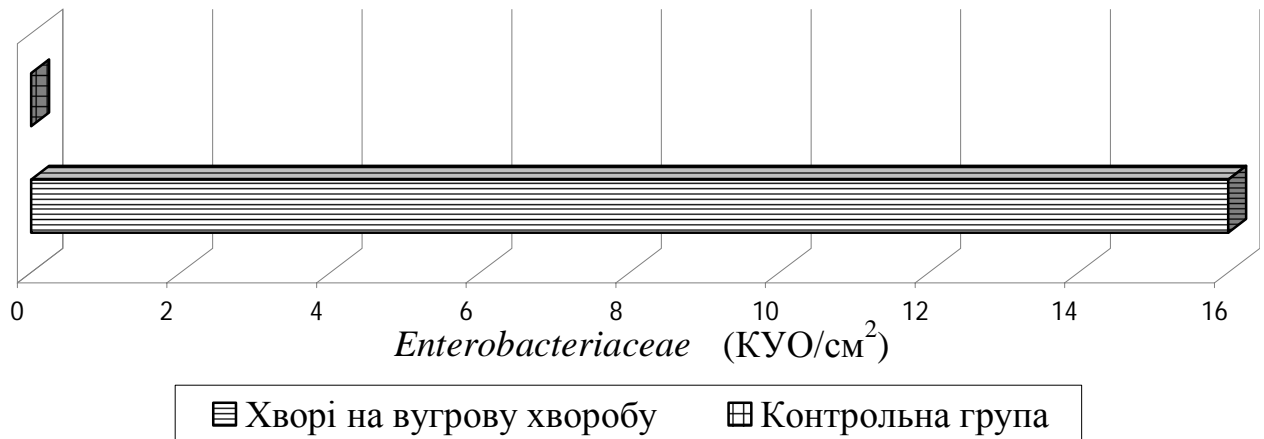


Рисунок 4.9 – Середні показники сімейства *Enterobacteriaceae* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

На рис. 4.10 наведено дані щодо виду *Candida albicans*, що були виділені з осередків уражень шкіри хворих на вугрову хворобу.

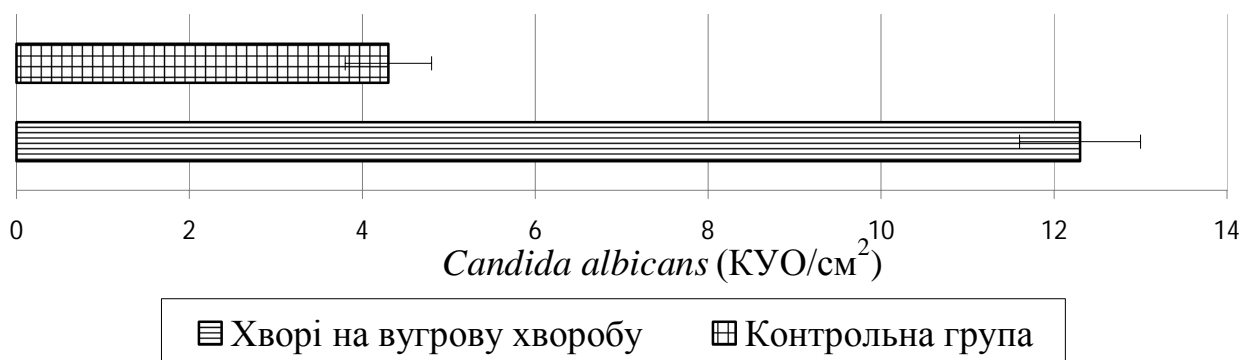


Рисунок 4.10 – Середні показники *Candida albicans* (КУО/см²) осередків ушкодження шкіри хворих на вугрову хворобу порівняно з даними осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 4.10, у хворих на вугрову хворобу в осередках ушкодження спостерігалось достовірне, у порівнянні з даними обстежень осіб групи контролю, підвищення кількості транзиторних умовно патогенних видів *Candida albicans* (відповідно, $(12,3 \pm 0,7)$ та $(4,3 \pm 0,5)$ КУО/см² – $p < 0,01$), що висівалися в асоціаціях.

Отже, у хворих на вугрову хворобу спостерігалися зміни мікробіоти шкіри, що мали зрушення як якісного, так і кількісного характеру (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Кількісно-видовий склад мікробіоти шкіри в осередках її ушкодження у хворих на вугрову хворобу та осіб контрольної групи

Мікроорганізми	Середні показники (КУО/см ²) ($M \pm m$) / n штамів	
	осіб контрольної групи (n=35)	хворих на вугрову хворобу (n=117)
<i>Propionibacterium acnes</i>	$2,8 \pm 0,5 / 5$	$17,9 \pm 0,8 / 85^{***}$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	$16,4 \pm 0,9 / 28$	$34,4 \pm 1,4 / 42^{**}$
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	$12,1 \pm 0,7 / 7$	$2,5 \pm 0,5 / 19^{***}$
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	$15,1 \pm 1,3 / 72^{***}$
<i>Streptococcus</i>	$8,2 \pm 0,8 / 5$	$13,6 \pm 0,8 / 15^*$
<i>Micrococcus</i>	$11,2 \pm 0,9 / 10$	$15,3 \pm 0,5 / 6^*$
<i>Corynebacterium</i>	$11,0 \pm 0,8 / 10$	$14,4 \pm 0,5 / 5^*$
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	$16,0 \pm 0,8 / 4^{***}$
<i>Candida albicans</i>	$4,3 \pm 0,5 / 4$	$12,3 \pm 0,7 / 15^{**}$

Примітка. Різниця достовірна при: $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **; $p < 0,001$ – ***.

Таким чином, згідно отриманих даних, у хворих на вугрову хворобу виявлено значно посилену колонізацію осередків ушкодження шкіри мутуалістичними мікроорганізмами, насамперед – факультативними анаеробами *Propionibacterium acnes*, які у процесі своєї життєдіяльності,

особливо в присутності посиленого синтезу себуму, за рахунок участі у процесах метаболічних перетворень продуктів сальних залоз і синтезу низки біологічно активних речовин, у тому числі т. з. хемоатрактантів, створюють благоприємний фон для зростання кількості умовно патогенних, аллохтонних/транзиторних (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Candida albicans*) та появи патогенних (*Staphylococcus aureus*) мікроорганізмів, витісняючи при цьому аутохтонних/резидентних представників біотопу шкіри. Це проявляється в дисоціативних варіантах як видових, так і кількісних змін мікробіоти шкіри (що і отримано при мікробіологічному обстеженні), а клінічно у цих осередках, як наслідок даних порушених мікробних консорціумів, розвивається висипка гострозапального характеру із явищами пустулізації. Отримані результати співпадають із даними літератури та спонукають до аналізу їх у комплексі із даними обстежень важливих регуляторних сполук (пептидних регуляторних молекул нейроендокриноімунної системи організму хворих), оскільки шкіру розглядають не тільки як самий великий орієнтований у просторі орган нашого організму, але і як самий більший нейроімуноендокринний орган, розуміння тісних інтегративних молекулярних комунікацій якого дозволить в більшій мірі зрозуміти хід тих зрушень, які в ній розвиваються за умов патології, та удосконалити на цій основі заходи щодо їх корекції/ліквідації і профілактики.

У цьому контексті, зважаючи на встановлений значимий відсоток функціональних змін з боку органів шлунково-кишкового тракту – синдрому подразненого кишечника, даних супутньої патології з боку органів травлення, цим же 117 хворим було проведено дослідження мікробіоти порожнини товстого кишечника, що також дозволили встановити наявні зрушення.

На рис. 4.11 наведено дані щодо вмісту у порожнині товстого кишечника хворих на вугрову хворобу бактерій роду *Bifidobacterium* – біфідобактерій.

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.11, у порожнині товстого кишечника хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірно ($p < 0,05$) порівняно з даними обстеження осіб контрольної групи, зниження вмісту одного із

основних представників нормобіоценозу даного біотопу – анаеробних поліморфних паличок роду *Bifidobacterium*, при цьому середні їх показники склали $(6,09 \pm 1,26)$ Lg КУО/г (при $(9,47 \pm 0,56)$ Lg КУО/г у групі контролю); ці бактерії і складають до 50 % усіх мікроорганізмів кишечника, являючись основною як порожнинною, так і пристінковою мікробіотою.

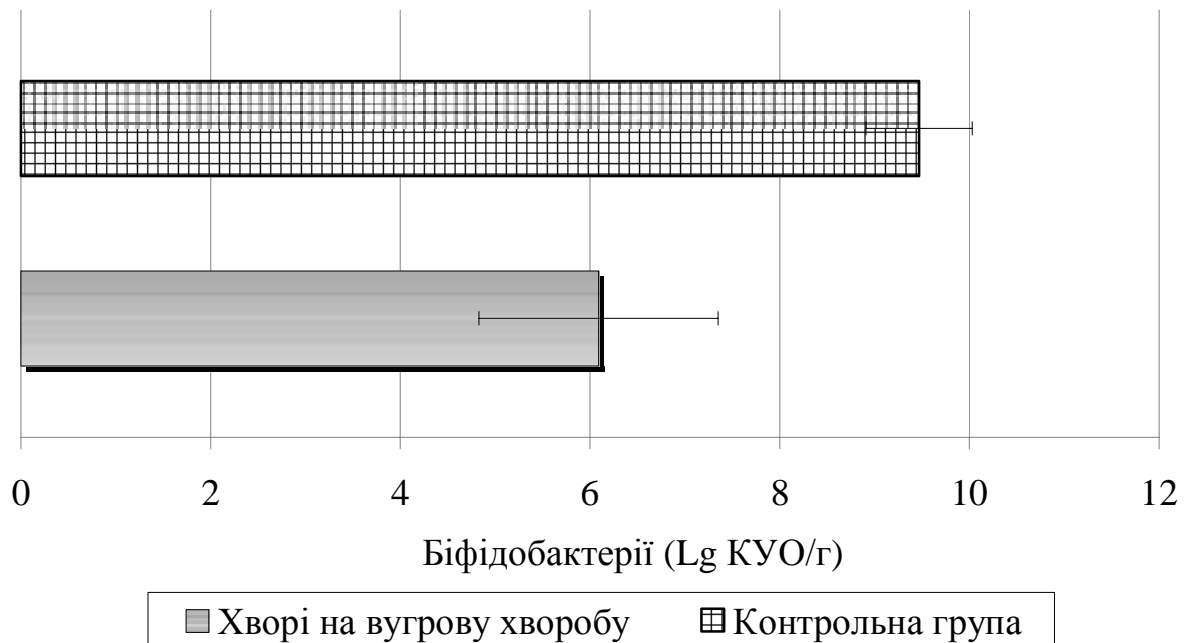


Рисунок 4.11 – Вміст біфідобактерій (Lg КУО/г) у порожнині товстого кишечника хворих на вугрову хворобу та осіб контрольної групи

Зниження вмісту спостерігалось і з боку другої важливої популяції мікроорганізмів роду *Lactobacillus* – лактобактерії, природні ніші яких розпочинаються із ротової порожнини – аж до товстого кишечника, у якому вони разом із представниками роду *Bifidobacterium* та *Bacteroides* і формують головну облігатну/аутохтонну його мікробіоту. Дані щодо вмісту у порожнині товстого кишечника лактобактерій у хворих на вугрову хворобу представлені на рис. 4.12.

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.12, у порожнині товстого кишечника хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження вмісту бактерій роду *Lactobacillus*, що також забезпечують (як і біфідобактерії)

колонізаційну резистентність, при цьому середні їх показники склали $(4,99 \pm 1,13)$ Lg КУО/г (при $(7,83 \pm 0,38)$ Lg КУО/г у контрольній групі).

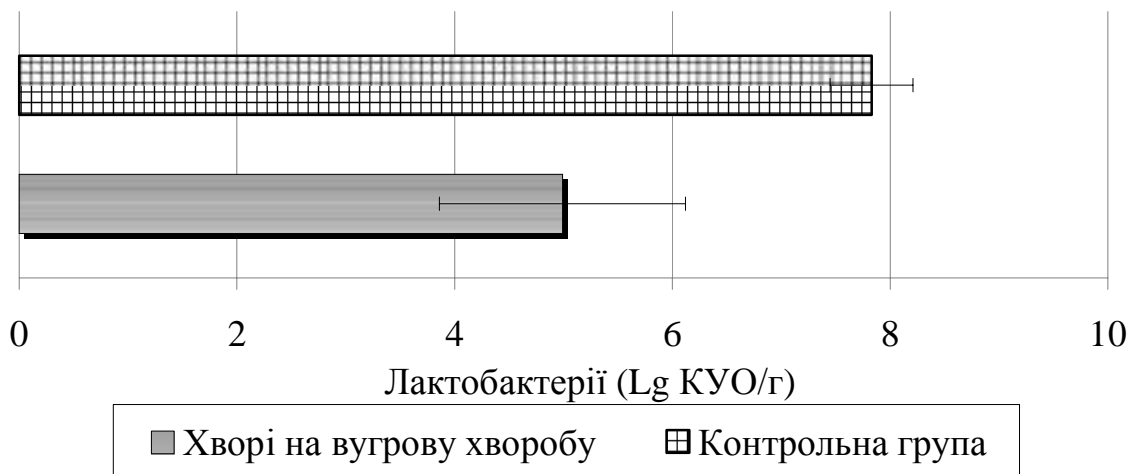


Рисунок 4.12 – Вміст лактобактерій (Lg КУО/г) у порожнині товстого кишечника хворих на вугрову хворобу та осіб контрольної групи

Встановлений дефіцит основних представників т. з. мікробного консорціуму товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*) супроводжувався одночасним посиленням колонізації даної екологічної ніші умовно патогенними її представниками, а саме – ентеробактеріями, а також – грибами роду *Candida* (рис. 4.13).

Як свідчать дані, наведені на рис. 4.13, у хворих на вугрову хворобу у порожнині товстого кишечника спостерігалось також зниження облігатної *Escherichia coli* (із нормальною ферментативною активністю), у той час як кількість представників факультативної – зростала, при цьому середні показники *Escherichia coli* склали $(5,58 \pm 0,52)$ Lg КУО/г, умовно патогенних ентеробактерій – $(2,60 \pm 1,03)$ Lg КУО/г, грибів роду *Candida* – $(2,38 \pm 0,51)$ Lg КУО/г (середні значення результатів обстеження осіб контрольної групи: $(7,11 \pm 0,40)$, $(0,97 \pm 0,30)$, $(1,11 \pm 0,32)$ Lg КУО/г, відповідно). Патогенних мікроорганізмів по усьому обстеженому контингенту виділено не було в жодному випадку.

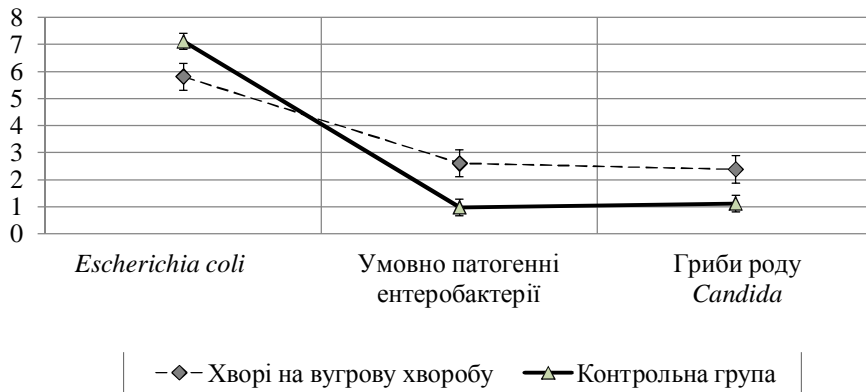


Рисунок 4.13 – Вміст у порожнині товстого кишечника хворих на вугрову хворобу облигатної *Escherichia coli* та факультативних мікроорганізмів (умовно патогенних ентеробактерій, грибів роду *Candida*; Lg КУО/г)

Отже, у хворих на вугрову хворобу спостерігалися зміни кількісно-видового складу мікробіоти порожнини товстого кишечника, а саме – зниження кількості облигатних анаеробів (які й формують діапазон в 95-99 % її складу) на фоні зростання представників факультативних мікроорганізмів (за умов норми відсоткове відношення яких не перевищує 1 %: умовно патогенні ентеробактерії, гриби роду *Candida* та ін.) (табл. 4.2).

Як свідчать дані, наведені в табл. 4.2, у хворих на вугрову хворобу спостерігаються достовірні зміни практично усіх досліджених показників мікробіоти товстого кишечника: бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* (у вигляді зниження їх популяційного рівня) та умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* (роду: *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, ін.) і грибів роду *Candida* (зростання їх кількісного складу), за виключенням аеротолерантних (аеробних) супутніх облигатів – бактерій роду *Enterococcus*, рівень яких хоча й мав тенденцію до зниження, але не мав достовірної різниці порівняно з даними осіб контрольної групи. Це свідчить про зрушення еубіозу (стану рівноваги) і переходу його в стан

дисбіозу та, як наслідок, – зміни колонізаційної резистентності т. з. ендосимбіотів.

Таблиця 4.2 – Показники кількісного та видового складу мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу

Мікроорганізми:	Контингент обстежених	
	Контрольна група (n=35)	Хворі на вугрову хворобу (n=117)
	M±m (Lg КУО/г)	
облігатні анаероби – головна аутохтонна мікробіота		
Роду <i>Bifidobacterium</i>	9,47 ± 0,56	6,09 ± 1,26*
Роду <i>Lactobacillus</i>	7,83 ± 0,38	4,99 ± 1,13*
облігатні аероби – супутня аутохтонна мікробіота		
Роду <i>Escherichia (Escherichia coli)</i>	7,11 ± 0,40	5,58 ± 0,52*
Роду <i>Enterococcus</i>	5,26 ± 0,51	4,51 ± 0,50
факультативна – залишкова аллохтонна мікробіота		
Умовно патогенні кишкові бактерії сімейства <i>Enterobacteriaceae</i>	0,97 ± 0,30	2,60 ± 1,03*
Гриби роду <i>Candida</i>	1,11 ± 0,32	2,38 ± 0,51*

Примітка. * – Різниця між показниками осіб контрольної групи та хворих на вугрову хворобу достовірна (p<0,05).

* * *

Проведені дослідження мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу в осередках її ушкодження дозволили встановити:

– підвищення показника мікробного обсіменіння ($10^4 - 10^7$ КУО/см² при показниках осіб контрольної групи не більше 10^3 КУО/см²);

– домінування представників *Staphylococcus* і *Propionibacterium acnes* переважно у вигляді їх асоціацій (у 79 – 67,5 %);

– переважання серед монокультур представників *Staphylococcus* (у 19 хворих – 16,2 %) та *Streptococcus* (у 10 – 8,6 %);

– достовірне ($p < 0,001$) збільшення щільності колонізації *Propionibacterium acnes* (у середньому $(17,9 \pm 0,8)$ КУО/см² при показниках групи контролю $(2,8 \pm 0,5)$ КУО/см²);

– достовірне ($p < 0,01$) зниження щільності колонізації *Staphylococcus saprophyticus* (у середньому $(2,5 \pm 0,5)$ КУО/см² при $(12,1 \pm 0,7)$ КУО/см² у осіб контрольної групи).

Дослідження мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу дозволили виявити:

– достовірне ($p < 0,05$) зниження облігатних представників порожнини товстого кишечника: бактерій роду *Bifidobacterium* (у середньому $(6,09 \pm 1,26)$ Lg КУО/г при $(9,47 \pm 0,56)$ Lg КУО/г осіб контрольної групи) і *Lactobacillus* ($[4,99 \pm 1,13]$ Lg КУО/г при $[7,83 \pm 0,38]$ Lg КУО/г, відповідно);

– достовірне збільшенням представників факультативної мікробіоти – умовно патогенних кишкових бактерії сімейства *Enterobacteriaceae* (роду: *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Acinetobacter* та ін.; у середньому $(2,60 \pm 1,03)$ Lg КУО/г при $(0,97 \pm 0,30)$ Lg КУО/г осіб контрольної групи, відповідно) і грибів роду *Candida* (у середньому $(2,38 \pm 0,51)$ Lg КУО/г при $(1,11 \pm 0,32)$ Lg КУО/г, відповідно).

Отримані результати мікробіологічного обстеження хворих на вугрову хворобу, а саме дослідження таких мікробних біотопів, як шкіра та товстий кишечник, дозволяють констатувати зміни як з боку ектосимбіотів, так і ендосимбіотів кількісно-якісного характеру і свідчать про зниження колонізаційної резистентності даних мікроеконіш організму, що впливають на клінічні особливості перебігу захворювання (пустульозні морфологічні зміни шкіри, наявність симптомів синдрому подразненого кишечника) та можуть бути розцінені як такі, що здатні впливати на формування аліментарної/оральної (товстий кишечник) та кутанної (шкіра) толерантності.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Бочаров В. А., Гладчук В. Є., Бочарова В. В. Роль мікробних асоціацій в розвитку інфекцій з ушкодженням шкіри. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1 (20). С. 22-25 [30].
2. Гладчук В. Є., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Репараційна складова інфекційного запального процесу шкіри та її модуляція. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17. № 3. С. 19-22 [62].
3. Клинико-морфологические параллели вульгарных и розовых угрей / В. А. Бочаров, Г. П. Пеклина, В. В. Бочарова, А. Е. Романовский, С. В. Мокиенко. *Науковий огляд*. 2015. № 4 (14). С 83-91 [105].
4. Бочарова В. В., Куц Л. В. Опіодні механізми хронізації перебігу дерматозів. The development of medical sciences: problems and solutions: The international research and practical conference, Brno, the Czech Republic, April 27-28, 2018. Brno, the Czech Republic. 2018. P. 26-28 [42].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ НЕЙРОПЕПТИДІВ, АЛЬФА-ДЕФЕНЗИНІВ ТА ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ ДО ЛІКУВАННЯ

Незважаючи на численні імунологічні дослідження у відношенні до вугрової хвороби, які проводилися і продовжують активно проводитися численною світовою науковою спільнотою, та враховуючи сучасний розгляд шкіри взагалі як одного із провідних важливих і найбільших частин єдиної нейроімуноендокринної регулюючої системи організму людини, окремі ланки цієї системи є з'ясованими недостатньо, або взагалі не розглядалися в контексті акне, і диктують необхідність продовження їх вивчення. До таких ланок можна віднести передусім нейроімунні, важливими показниками яких є молекули пептидної природи різного функціонального призначення/спрямування: гормони, ендотеліни, нейропептиди, цитокіни, фактори росту, пептиди ендогенні антимікробні та ін. Результати отриманих клінічних і мікробіологічних досліджень потребують більш поглибленого їх аналізу саме в тісному зв'язку із вищезазначеними біологічно активними речовинами, оскільки можуть дати можливість уточнити, з'ясувати та встановити нові аспекти етіопатогенетичних особливостей перебігу вугрової хвороби та оптимізувати на цій основі існуючі методики лікування та профілактичні заходи у даної категорії пацієнтів. З цією метою та ґрунтуючись на даних проведених клініко-лабораторних обстежень, вищезазначеним 117 хворим на вугрову хворобу було проведено імунологічні дослідження нейро- та антимікробних пептидів і цитокінів і порівняно їх вміст із відповідними показниками 35 осіб контрольної групи.

5.1 Стан ендогенних нейропептидів опіоїдної та неопіоїдної природи

Відомо, що жоден процес в організмі не відбувається без участі нервової системи, а її периферичні відділи контролюють діяльність практично усіх

живих клітин нашого організму, що досягається злагодженим функціонуванням цілої сітки молекул різної природи: т. з справжні гормони, гормоноподібні речовини та ін., до яких відноситься і клас нейропептидів. Численність нейропептидів досить велика (кілька сотень, із яких біля 50 – основний спектр, решта – їх похідні) і включає, у тому числі, пептиди опіоїдної (ендорфіни: альфа-, бета-, гамма-, сігма-, неоендорфіни, динорфіни; лей- та мет-енкефаліни, ін.) та неопіоїдної природи (субстанція Р, нейрокінін А та В, ін.), стан яких може як відображати різноманітні зрушення в діяльності підконтрольних їм систем (органів, тканин, клітин, молекул), регулюючи (відновлюючи, та/або посилюючи, та/або гальмуючи) як фізіологічні так і патофізіологічні процеси, у тому числі і при вугровій хворобі [17, 21].

Імуноферментні дослідження нейропептидів дозволили встановити у хворих на вугрову хворобу їх дисбаланс. На рис. 5.1 наведено дані вмісту у крові основних представників нейропептидів опіоїдної та неопіоїдної груп у осіб групи контролю.

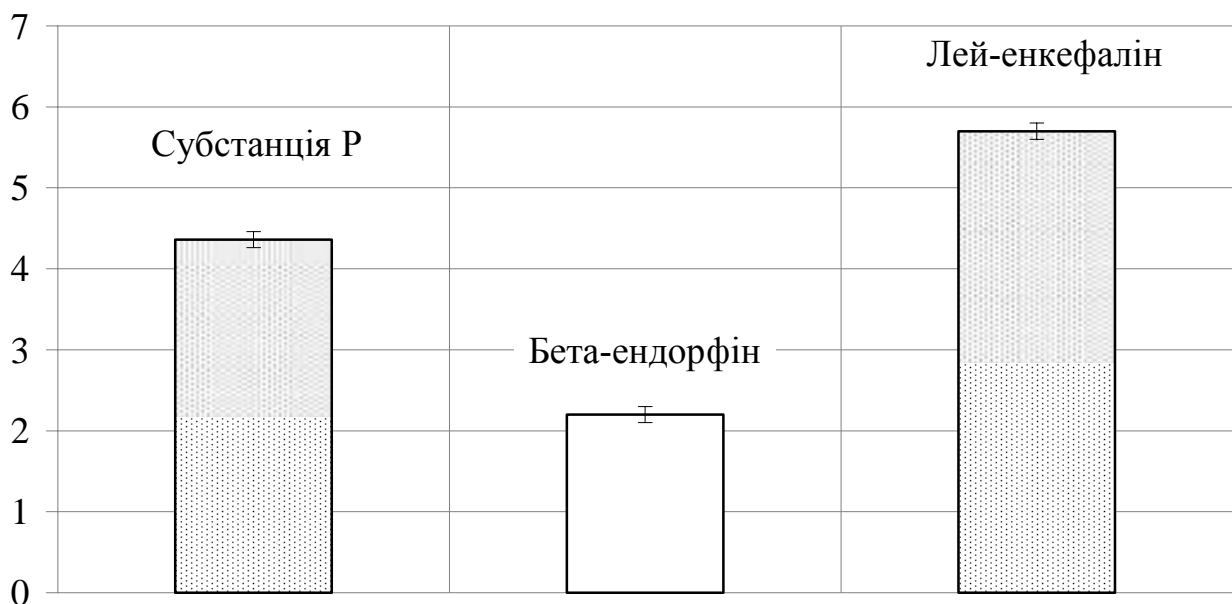


Рисунок 5.1 – Вміст у сироватці крові (нг/мл) нейропептидів (субстанція Р, бета-ендорфін, лей-енкефалін) у осіб контрольної групи

При дослідженні вмісту цих нейропептидів у крові хворих на вугрову хворобу виявлено, що їх баланс змінювався, причому у більш вираженому ступені при помірно тяжкому клінічному перебігу дерматозу (рис. 5.2–5.4).

На рис. 5.2 наведено дані вмісту у крові досліджуваних нейропептидів у хворих із легким клінічним перебігом вугрової хвороби та осіб контрольної групи.

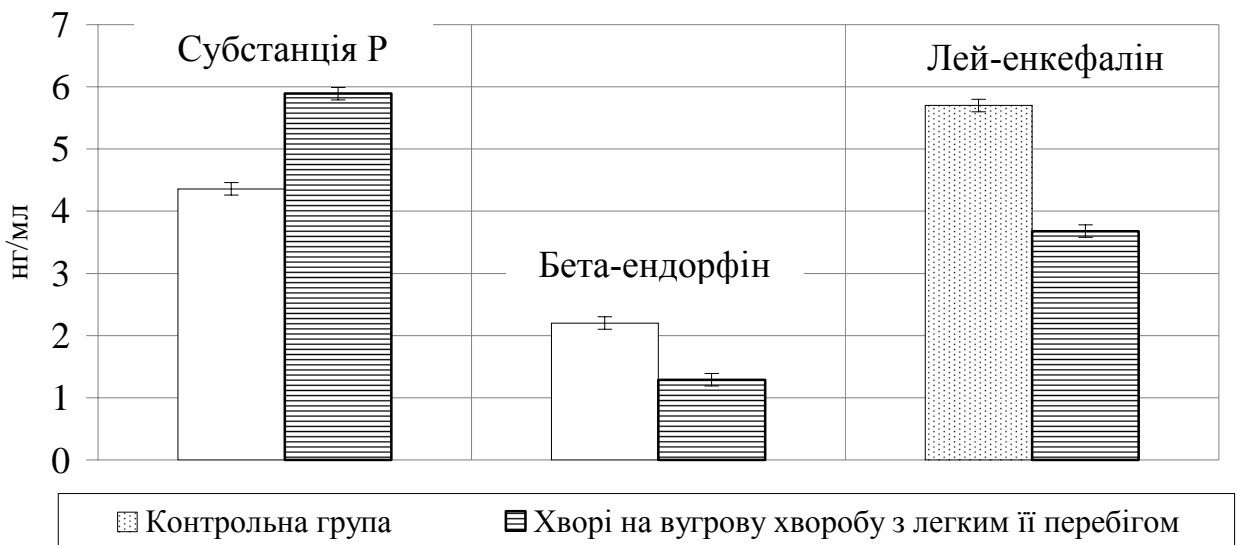


Рисунок 5.2 – Вміст у сироватці крові (нг/мл) нейропептидів (субстанція Р, бета-ендорфін, лей-енкефалін) у осіб контрольної групи та у хворих із легким клінічним перебігом вугрової хвороби

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.2, вміст у сироватці крові хворих на вугрову хворобу з легким її клінічним перебігом змінювався порівняно з показниками контрольної групи, при цьому рівень вмісту у сироватці крові субстанції Р підвищувався ($[5,89 \pm 0,12]$ нг/мл проти $[4,36 \pm 0,06]$ нг/мл групи контролю), у той час як рівні опіоїдних пептидів (бета-ендорфіну та лей-енкефаліну) навпаки – знижувалися ($[1,29 \pm 0,07]$ та $[3,68 \pm 0,09]$ нг/мл при $[2,20 \pm 0,04]$ та $[5,70 \pm 0,07]$ нг/мл групи контролю, відповідно).

На рис. 5.3 наведено дані вмісту у крові досліджуваних нейропептидів у хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби та осіб контрольної групи.

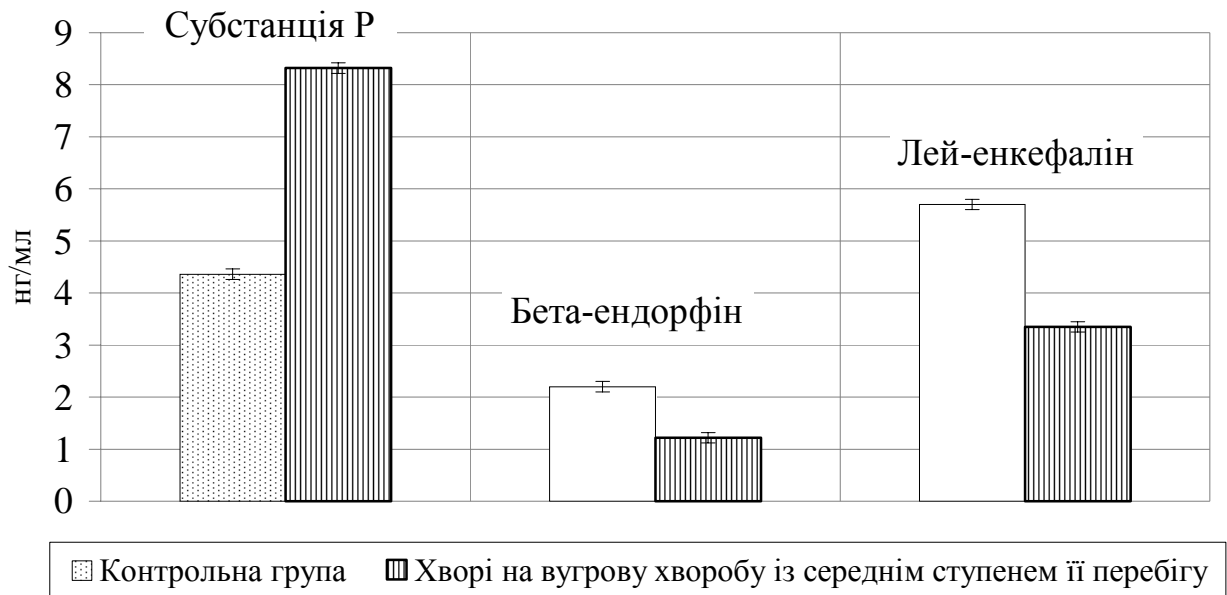


Рисунок 5.3 – Вміст у сироватці крові (нг/мл) нейропептидів (субстанція Р, бета-ендорфін, лей-енкефалін) у осіб контрольної групи та у хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.3, вміст досліджених нейропептидів у сироватці крові хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним її перебігом також змінювався порівняно з показниками контрольної групи, при цьому рівень вмісту у сироватці крові субстанції Р зростав ($[8,32 \pm 0,11]$ нг/мл проти $[4,36 \pm 0,06]$ нг/мл групи контролю), у той час як рівні опіоїдних пептидів (бета-ендорфіну та лей-енкефаліну) навпаки – знижувалися ($[1,22 \pm 0,10]$ та $[3,35 \pm 0,11]$ нг/мл проти $[2,20 \pm 0,04]$ та $[5,70 \pm 0,07]$ нг/мл групи контролю, відповідно).

На рис. 5.4 наведено дані вмісту у крові досліджуваних нейропептидів у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби та осіб контрольної групи.

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.4, вміст нейропептидів у сироватці крові хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким її клінічним перебігом також достовірно змінювався порівняно з показниками контрольної групи, при цьому рівень вмісту у сироватці крові субстанції Р зростав ще в більшій мірі ($[9,17 \pm 0,14]$ нг/мл проти $[4,36 \pm 0,06]$ нг/мл групи контролю), у той час як рівні

опіюїдних пептидів (бета-ендорфіну та лей-енкефаліну) продовжували знижуватися ($[1,13 \pm 0,09]$ та $[3,05 \pm 0,12]$ нг/мл проти $[2,20 \pm 0,04]$ та $[5,70 \pm 0,07]$ нг/мл групи контролю, відповідно).

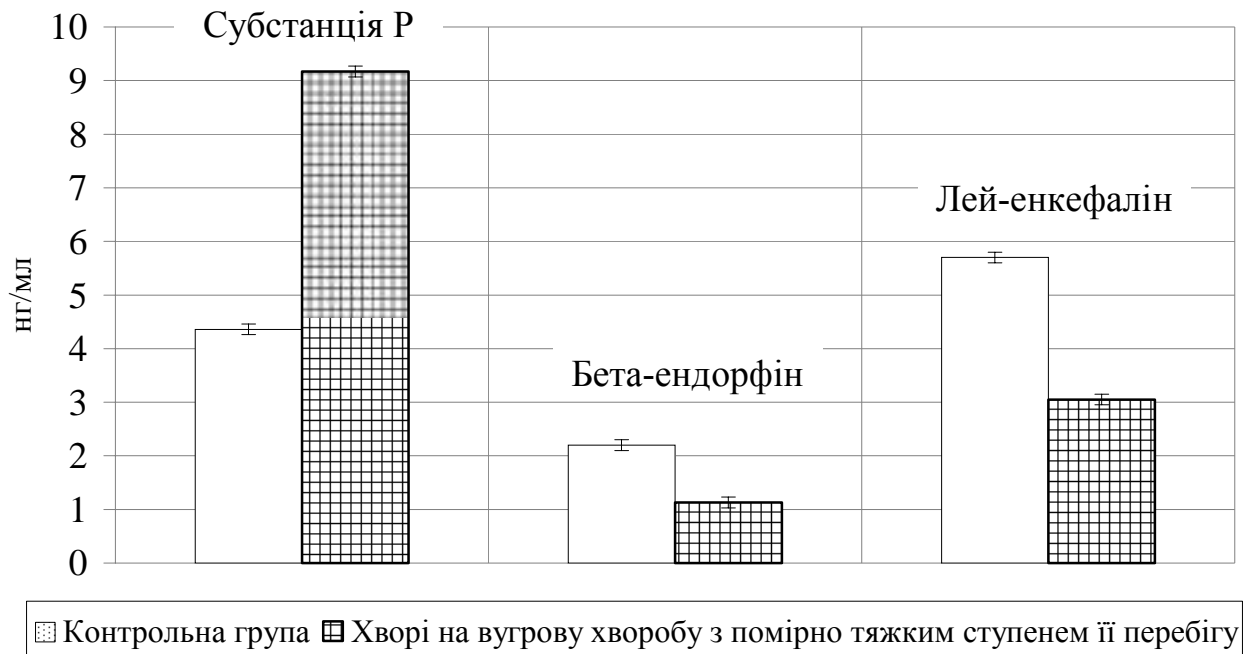


Рисунок 5.4 – Вміст у сироватці крові (нг/мл) нейропептидів (субстанція Р, бета-ендорфін, лей-енкефалін) у осіб контрольної групи та у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби

Середні показники вмісту нейропептидів у крові хворих на вугрову хворобу з різним ступенем тяжкості її перебігу та осіб контрольної групи наведено в табл. 5.1.

Як свідчать дані, наведені в табл. 5.1, у хворих на вугрову хворобу спостерігалися достовірні (у порівнянні з даними обстежень осіб контрольної групи) зміни вмісту у крові нейропептидів, найбільш вираженого характеру – у хворих із більш тяжким (помірно тяжким) клінічним перебігом дерматозу. При цьому зміни носили різноспрямований характер, а саме вміст у крові опіюїдного пептиду субстанції Р збільшувався ($p < 0,01$) на фоні зниження рівня опіюїдних ендогенних пептидів – бета-ендорфіну ($p < 0,05$) та лей-енкефаліну ($p < 0,05$), що і є свідченням формування їх дисбалансу у хворих на

вугрову хворобу, ступінь якого посилювався в більшій мірі ($p < 0,05$) при середньому та помірно тяжкому клінічному перебігу дерматозу. Зростання рівня вмісту у крові хворих на вугрову хворобу субстанції Р вказує на її участь у патогенезі дерматозу, зокрема – у фазу гострозапальних її проявів, що обумовлено як прямим, так і зворотним її впливом на розвиток і перебіг запальної реакції. Прямий її вплив обумовлений дією на судини, оскільки субстанція Р здійснює вазодилататорний ефект, тобто – розширює їх та збільшує проникність капілярів, передусім – посткапілярних венул, до того ж вона є ще й хемоаттрактантом для лімфоцитів [101, 124].

Таблиця 5.1 – Вміст нейропептидів у крові хворих на вугрову хворобу ($M \pm m$)

Нейропептиди	Контрольна група (n=35)	Хворі на вугрову хворобу із різним клінічним перебігом захворювання (n=117)		
		Легкий	Середній	Помірно тяжкий
Субстанція Р (нг/мл)	4,36 ± 0,06	5,89 ± 0,12*	8,32 ± 0,11*†	9,17 ± 0,14**Δ
Бета-ендорфін (нг/мл)	2,20 ± 0,04	1,29 ± 0,07*	1,22 ± 0,10*	1,13 ± 0,09*
Лей-енкефалін (нг/мл)	5,70 ± 0,07	3,68 ± 0,09*	3,35 ± 0,11*	3,05 ± 0,12*Δ

Примітка. Достовірність різниці між: показниками контрольної групи та хворих на вугрову хворобу (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); між легким і середнім клінічним перебігом (†) та помірно тяжким (Δ) – $p < 0,05$.

За рахунок своєї ролі ініціатора продукції ряду біологічно активних сполук, перш за все – прозапальних цитокінів кератиноцитами (таких як IL-1, IL-6, TNFα), субстанція Р опосередковано активує опасисті клітини (які рясно супроводжують кровоносні судини шкіри), еозинофіли, макрофаги, лімфоцити, у наслідок чого відбувається синтез ними таких речовин як ейкозаноїди,

біогенні аміни, кініни, фактори росту нервів та ін. Зазначені медіатори запалення, у свою чергу, активують чутливі нервові закінчення, що веде за собою виділення ними субстанції Р і, таким чином, ще в більшій мірі посилюючи запалення. Крім того, така посилена секреція субстанції Р (що і виявлено у дослідних хворих) призводить до підвищення проліферації кератиноцитів, у тому числі – й себоцитів через зв'язування зі своїми рецепторами (що знайдені і в цих клітинах), стимулюючи продукцію себума [13, 17] (однієї із ключових ланок патогенезу вугрової хвороби), що клінічно проявляється себореєю, яка і спостерігалася у хворих. Система протилежного спрямування – антиноцицепції (одними із представників яких і є досліджені пептиди опіатної природи – бета-ендорфін та лей-енкефалін) за фізіологічних умов забезпечує адекватний баланс системи ноцицепції (т. з. молекули стресори/антистресори). Як свідчать отримані дані, система антиноцицепції зазнає відносного виснаження у хворих на вугрову хворобу, що може бути обумовлено хронічним перебігом дерматозу, і це проявляється достовірним зниженням рівнів опіоїдних пептидів, особливо – лей-енкефаліну, рівень якого в більшій мірі залежав від ступеня тяжкості клінічного перебігу захворювання.

5.2 Стан ендогенних антимікробних пептидів

Як і зазначалося в огляді літератури, альтернативною антибактеріальним засобам можуть стати препарати антимікробних пептидів, робота по створенню над якими стала можливою після відкриття класу пептидних молекул – т. з. ендогенних антимікробних пептидів, які поряд із нормобіотою відповідних еконіш організму людини також приймають участь у формуванні колонізаційної резистентності та вносять свій вклад у забезпечення гомеостазу, особливо у разі змін тих органів, які першими зазнають впливу несприятливих чинників оточуючого середовища (перш за все – шкіра). У цьому контексті та з урахуванням даних мікробіологічного обстеження (посилення мікробної колонізації шкіри і її придатків та зменшення кількості нормобіоти порожнини

товстого кишечника із одночасним зростанням умовно патогенних її представників) у хворих на вугрову хворобу було досліджено вміст у крові ендогенних антимікробних пептидів – альфа-дефензинів, т. з. людські нейтрофільні пептиди (HNP1-3). З метою перевірки на нормальність розподілу значень HNP1-3 в контрольній групі, для отримання достовірних результатів дослідження в якості величини порівняння, було побудовано гістограму їх розподілу, використовуючи стандартні статистичні підходи (рис. 5.5).

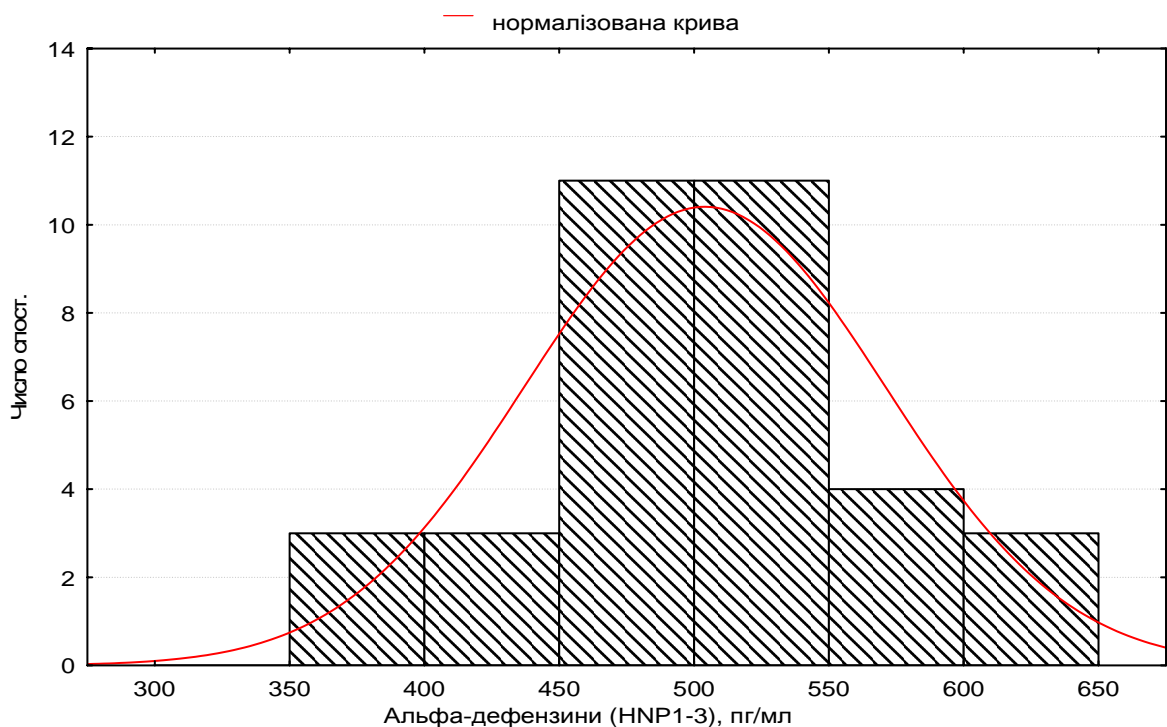


Рисунок 5.5 – Розподіл альфа-дефензинів (HNP1-3) в сироватці крові (пг/мл) осіб контрольної групи (практично здорові особи)

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.5, вміст у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у осіб контрольної групи відповідав нормальному розподілу (знаходився в діапазоні від 352 до 618 пг/мл; у половини обстежених такий діапазон був у межах 462–548 пг/мл при середньому значенні $(504,0 \pm 11,3)$ пг/мл; медіана показників практично співпадала із середніми значеннями, що і вказує на нормальність розподілу величин).

Показники вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3)

практично здорових осіб контрольної групи та хворих на вугрову хворобу відрізнялися (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Вміст у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) осіб контрольної групи та хворих на вугрову хворобу (пг/мл)

Контингент обстежених	Альфа-дефензини (HNP1-3), пг/мл			
	Середні та їх похибки	Медіана	Діапазон	Інтер-квартильний розмах
	(M±m)	(Me)	(Min-Max)	(Q _I , Q _{III})
Контрольна група (n=35)	504,0 ± 11,3	510,0	352 – 618	462; 548
Хворі на вугрову хворобу (n=117)				
– легкий клінічний перебіг	1051,3 ± 14,4**	1048,3	950 – 1152	1016; 1086
– середній клінічний перебіг	1792,5 ± 11,1***	1783,0	1596 – 1993	1714,0; 1871,5
– помірно тяжкий клінічний перебіг	2001,0 ± 13,9***	2002,0	1934 – 2110	1956; 2022

Примітка. Достовірність різниці між показниками осіб контрольної групи та хворих на вугрову хворобу: ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Як свідчать дані, наведені в табл. 5.2, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом захворювання середнє значення вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у 2,1 раза перевищувало адекватні/релевантні значення норми (групи контролю – $p < 0,01$), при середньому та помірно тяжкому перебігу – у 3,6 та 4,0 раза, відповідно ($p < 0,001$).

Діаграма розмаху вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів відрізнялася залежно від тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби (рис. 5.6).

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.6, вміст у крові хворих на вугрову хворобу альфа-дефензинів (HNP1-3) мав достовірну різницю при різному клінічному перебігу захворювання (у хворих із легким та середнім і помірно

тяжким – $p < 0,001$). У той же час, не дивлячись на те, що середнє значення вмісту у крові альфа-дефензину (HNP1-3) у хворих із помірно тяжким перебігом дерматозу було вищим за аналогічне у хворих із середнім, достовірної різниці між ними все ж не спостерігалося ($p > 0,05$).

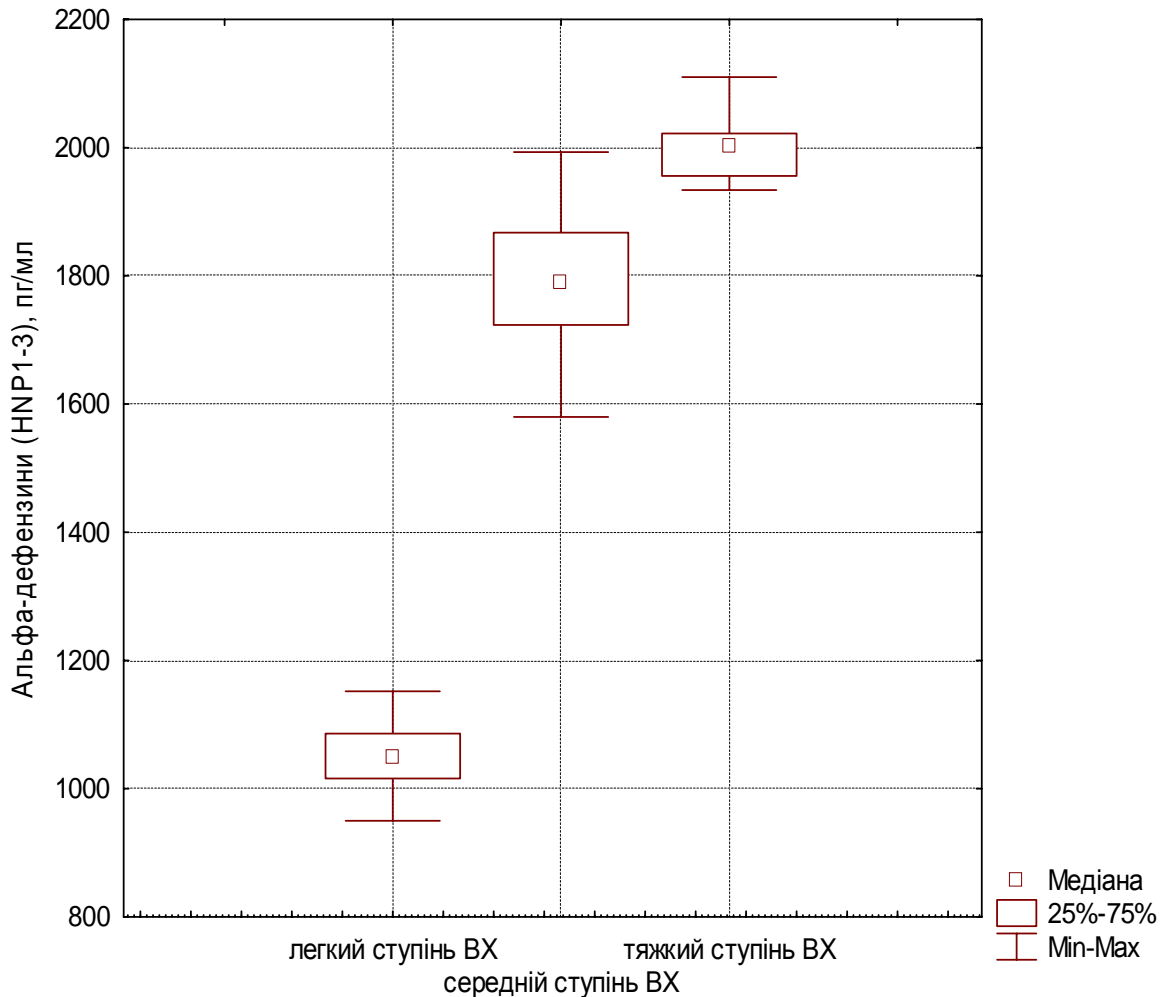


Рисунок 5.6 – Діаграма розмаху вмісту у крові (пг/мл) альфа-дефензину (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу (ВХ) з різним клінічним перебігом дерматозу

У хворих (до лікування) було також проаналізовано вміст альфа-дефензину (HNP1-3) у нейтрофілах периферичної крові шляхом їх дослідження методом проточної цитометрії, що дозволило виявити дані протилежного спрямування – а саме достовірне ($p < 0,01$) їх зниження у порівнянні з даними обстеження осіб контрольної групи (Me (Q_I; Q_{III}); в GM): 1260 (1067; 2035) та

930 (578,2; 1205,6); при цьому більш виразне їх зменшення також спостерігалось у хворих із помірно тяжким перебігом вугрової хвороби: при легкому перебігу 990 (680,4; 905,0), середньому – 922,4 (607,2; 1102,4) та помірно тяжкому – 900,5 (582,2; 1006,2); $p < 0,05$. Те, що на фоні збільшеного рівня вмісту у сироватці крові хворих на вугрову хворобу альфа-дефензинів (HNP1-3) відмічалось їх зниження у нейтрофілах периферичної крові, може, з однієї сторони, вказувати/підтверджувати довготривалий перебіг дерматозу (роки) із частими загостреннями/рецидивами (що і виявлено при клінічному обстеженні хворих); з іншої сторони, це свідчить про те, що відбувається посилена дегрануляція нейтрофілів, наслідком чого є їх підвищений рівень у сироватці крові, який, до того ж, може бути обумовлений ще й додатковим джерелом їх надходження, тобто із осередку ушкодження (із т. з. прозапального ансамблю клітин запально-репаративного процесу, що відбувається в сально-волосяних фолікулах при гострозапальній формі акне).

Таким чином, отримані результати досліджень вказують на те, що у хворих на вугрову хворобу спостерігаються достовірні зміни вмісту альфа-дефензинів (HNP1-3) різновекторного спрямування: зростання – у сироватці крові, зниження – у нейтрофілах. Це може свідчити, з однієї сторони, про наявність змін у механізмах формування кутанної толерантності (що клінічно підтверджується присутністю гострозапальних явищ на шкірі – пустульозні елементи висипки), а з іншої – вказує на неефективність механізмів т. з. вродженої (першої) лінії захисту організму.

Тобто, в результаті неспроможності ефективно ліквідувати надмірну/патологічну мікробну колонізацію шкіри та її придатків «включаються» додаткові (адаптивні) ланки імунного захисту. У такому разі незавершений запально-репаративний процес із наявним зростанням вище фізіологічного рівня у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) є підтвердженням цьому, і може свідчити про активацію і включення додаткових джерел їх надходження (як відомо, основним джерелом альфа-дефензинів є нейтрофіли, 30-50 % білкового вмісту азурофільних гранул яких і складають

альфа-дефензини (HNP1-3) [136]. За умов патологічного процесу т. з. «нейтрофільні» пептиди нейтрофілів людини, при надмірному (як компенсаторна реакція на тривалу персистенцію мікробних факторів) їх синтезі/звільненні нейтрофілами (про що свідчить виявлене їх зниження у нейтрофілах периферичної крові хворих на вугрову хворобу) із осередку ушкодження швидко потрапляють у кров, і в якості «сигнальних» молекул забезпечують рекрутування прозапальних клітин (які також спроможні до їх синтезу) і забезпечують наряду із синтезом цих же пептидних молекул (незрілі дендритні клітини моноцитарного походження, моноцити, макрофаги, натуральні кілери, гама-/дельта-Т-лімфоцити, ендотеліоцити та ін.), посилену експресію та секрецію інших сигнальних сполук (таких як цитокінів, факторів росту, біогенних амінів та ін.), спрямованих на посилення адаптивної відповіді з метою ліквідації пошкодження та повноцінного формування кутанної толерантності.

Отже, при вугровій хворобі антимікробні пептиди можна віднести до неспецифічних індикаторів функціонування вродженої ланки імунної відповіді і посилення/активації та підтримки/регуляції (у разі необхідності) адаптивних механізмів захисту, що забезпечують складні комунікативні взаємодії не тільки завдяки аутокринному/паракринному, але і гемокринному механізмам складних процесів гомеокінезу.

5.3 Стан цитокінових регуляторних молекул

У сироватці крові хворих на вугрову хворобу, шляхом проведення імуноферментного аналізу, досліджували вміст цитокінів: $TNF\alpha$, IL-6, $TGF\beta 1$, $IFN\gamma$. Спектр обраних цитокінових регуляторних молекул був обумовлений їх функціональними властивостями при запально-репаративному процесі із урахуванням наявності у даної категорії хворих бактеріальних та нейрогенних його компонентів (згідно клінічних даних).

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у крові хворих на вугрову

хворобу спостерігаються зміни вмісту усіх досліджуваних пептидів різного спрямування та вираженості (порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи).

На рис. 5.7 наведено дані вмісту у крові TNF α хворих на вугрову хворобу.

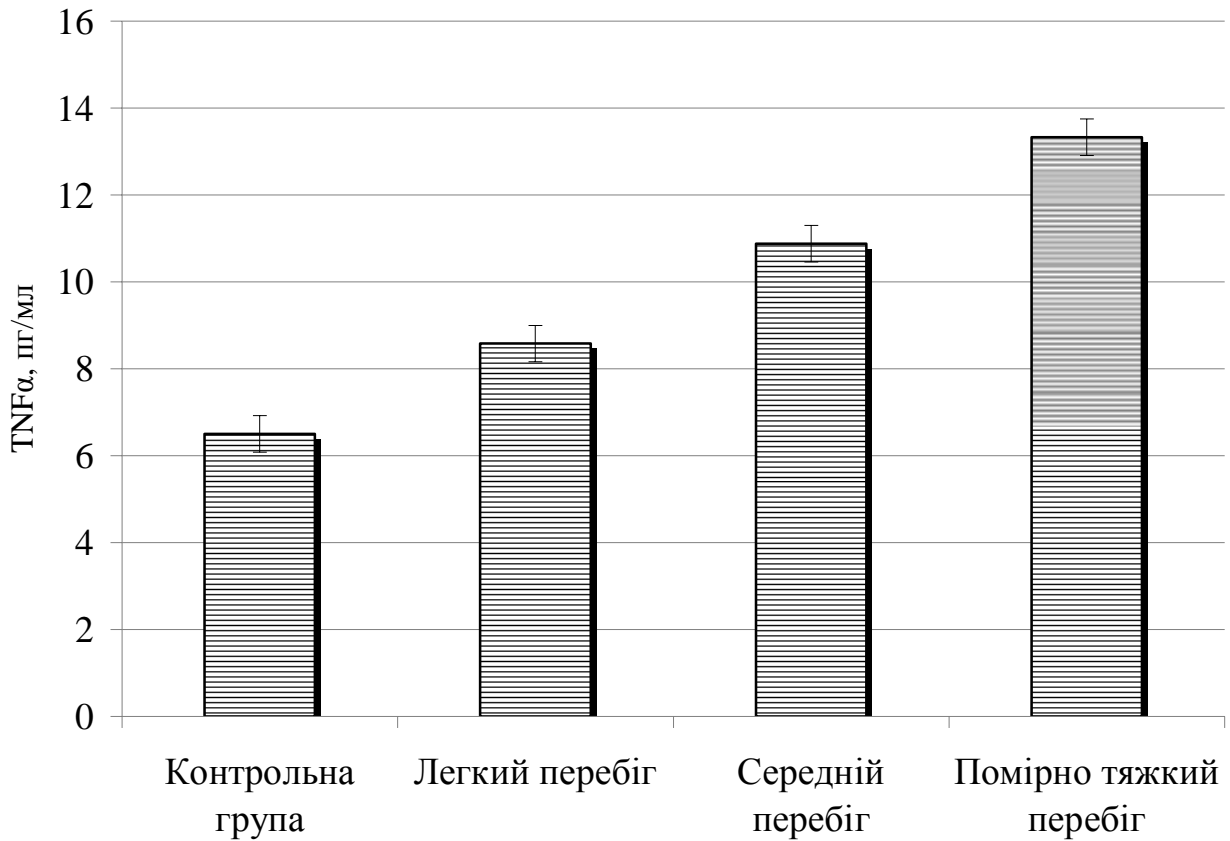


Рисунок 5.7 – Вміст у крові TNF α (пг/мл) хворих на вугрову хворобу з різним клінічним перебігом захворювання та осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.7, у хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірне підвищення вмісту у крові TNF α (у середньому по всьому обстеженому контингенту – $(10,93 \pm 0,62)$ пг/мл) порівняно з показниками осіб контрольної групи ($[6,50 \pm 0,42]$ пг/мл), тобто – у 1,68 раза; $p < 0,05$). Ступінь зростання залежав від клінічного перебігу захворювання (більш виражений – при помірно тяжкому перебігу; $p < 0,05$), що пояснюється його функціональними властивостями як прозапального пептиду (цитокіну), який одним із перших починає продукуватися широким пулом клітин ще на початковому етапі розвитку процесу запалення в шкірі та її придатках, а

збереження його підвищеної продукції та різниця між ступенями вираженості клінічних проявів на шкірі може вказувати на зміну його функціонального призначення, тобто – перехід із розряду т. з. прозапального на т. з. регуляторний (у результаті складних комунікативних міжмолекулярних відносин, які розвиваються в осередку ушкодження).

На рис. 5.8 наведено дані щодо вмісту у крові ІЛ-6 (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу.

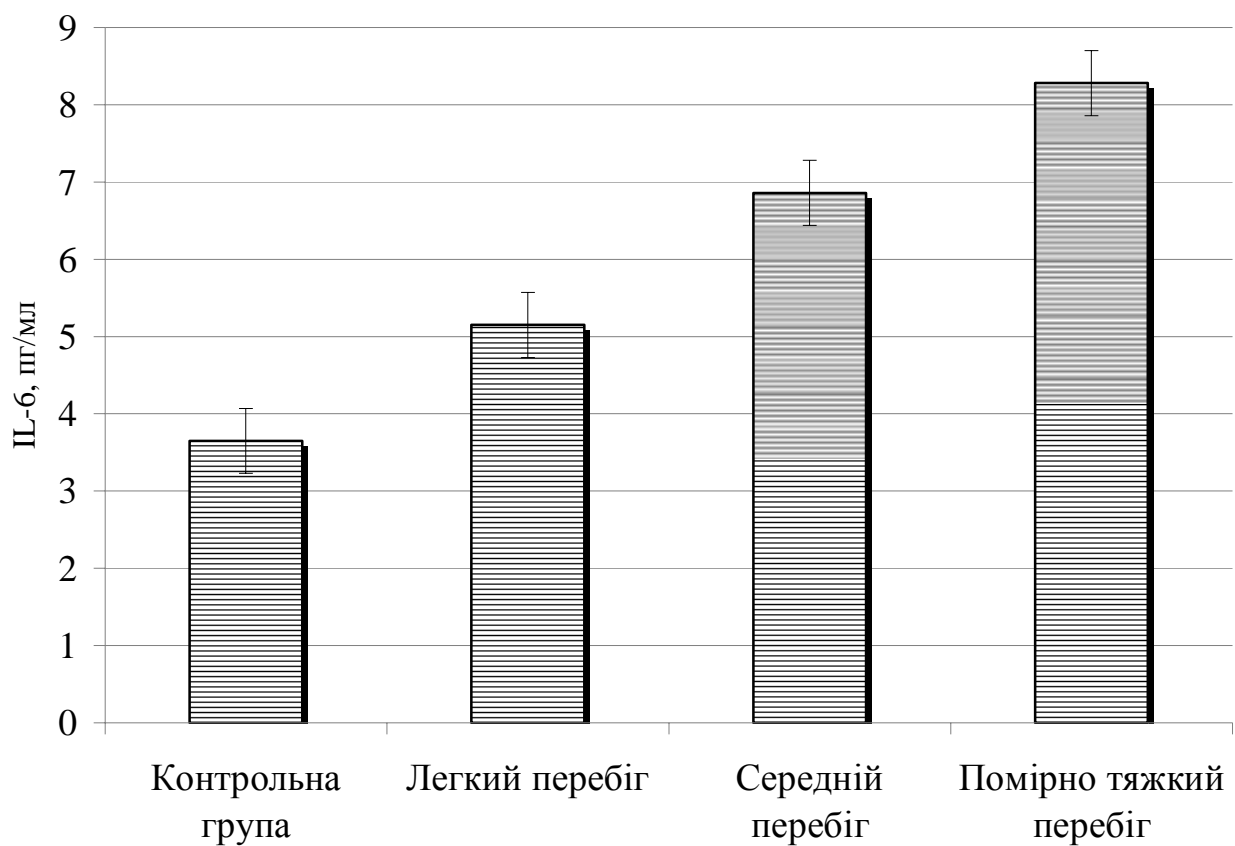


Рисунок 5.8 – Вміст у крові ІЛ-6 (пг/мл) хворих на вугрову хворобу з різним клінічним перебігом захворювання та осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.8, у хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірне підвищення вмісту у крові ІЛ-6 (у середньому по всьому обстеженому контингенту – $(6,76 \pm 0,50)$ пг/мл при показниках осіб контрольної групи – $(3,65 \pm 0,38)$ пг/мл, тобто – у 1,85 раз; $p < 0,05$), більш

вираженого характеру при середньому та помірно тяжкому перебігу дерматозу ($p < 0,05$). Це пояснюється не тільки явищами запально-репаративного процесу (IL-6 є прозапальним цитокіном, продукція якого випереджає синтез білків гострої фази запалення), але й може бути обумовлено змінами психофізіологічного стану (зокрема, у вигляді дисморфофобії та депресивних станів, що і були виявлені у пацієнтів) – як реакція на стрес (IL-6 належить на сьогодні також до стрес-індикаторних пептидів). Відбувається також і потенціювання секреції IL-6 іншими біологічно активними речовинами, що синтезуються у процесі запалення, перш за все на рівні нейроендокриноімунних відділів шкіри (епідермісу та дерми), спрямованих на ліквідацію осередку бактеріального її ушкодження.

На рис. 5.9 наведено дані щодо вмісту у крові TGF β 1 (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу.

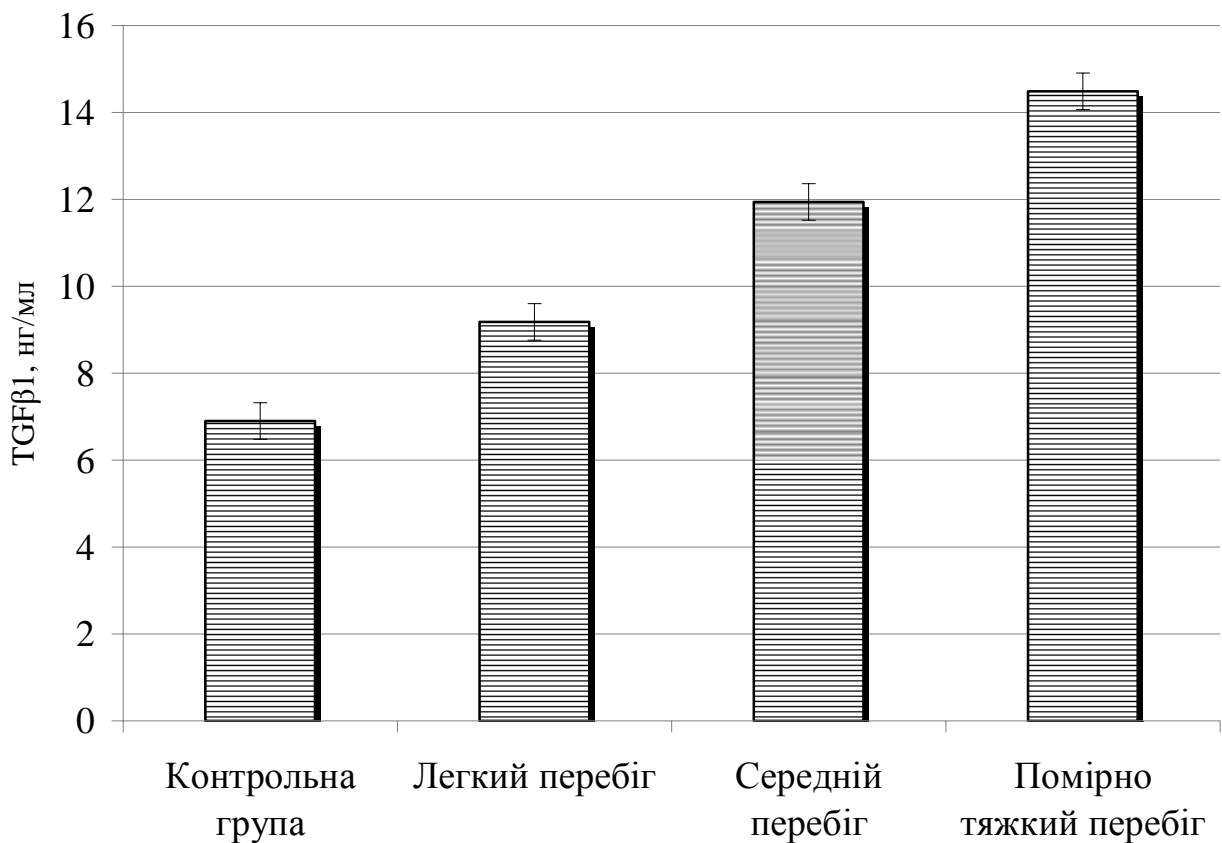


Рисунок 5.9 – Вміст у крові TGF β 1 (нг/мл) хворих на вугрову хворобу з різним клінічним перебігом захворювання та осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.9, у хворих на вугрову хворобу спостерігалось достовірне підвищення вмісту у крові TGF β 1 (у середньому по всьому обстеженому контингенту – $(11,87 \pm 0,62)$ нг/мл при показниках осіб контрольної групи – $(6,90 \pm 0,28)$ нг/мл, тобто у 1,72 раза; $p < 0,05$), рівні яких відрізнялися також залежно від ступеня клінічного перебігу дерматозу (тобто, різниця була достовірною між легким, середнім і помірно тяжким та між середнім і помірно тяжким ступенями – $p < 0,05$). TGF β відноситься до функціонального класу прозапальних-регуляторних цитокінів, мета яких мінімізувати пошкодження «дієвим арсеналом» т. з. прозапальних біологічно активних молекул, які в якості функціональних антагоністів регулюють хід запалення самого різного генезу, у тому числі і того, в компоненті якого мають місце комунікаційні взаємодії патогенасоційованих молекулярних структур [141, 163]. Це обумовлено однією із складових ланок процесу запалення при папуло-пустульозній формі вугрової хвороби – зміни кількісно-якісного характеру мікробіоти шкіри в осередках її ушкодження, що і може бути одним із джерел вищезазначених патогенасоційованих молекулярних структур. Таке компенсаторне зростання рівня TGF β 1 зі своєї сторони відображає опосередковано патофізіологічні зміни на місцевому рівні (зміни морфоструктур шкіри) і є додатковим вагомим свідченням того, що вродженим механізмам захисту самостійно не вдається ліквідувати осередки ушкодження, у результаті чого включаються механізми адаптивної відповіді, у тому числі – і при ураженнях шкіри.

При вугровій хворобі додатковим джерелом/стимулом можуть стати, з однієї сторони, матриксні металопротеїнази (що утворюються при руйнуванні клітин в ході запального процесу) та патогенасоційовані молекулярні структури. Причому, ці стимули надходять як з місць локалізації шкірної висипки (пустули), на що вказують отримані дані мікробіологічного дослідження), так і зі сторони органів шлунково-кишкового тракту, зокрема – товстого кишечника, оскільки проведені у хворих дослідження його порожнинної мікробіоти свідчать про зміни складу метагеному (дисбаланс у

вигляді зменшення біфідо- та лактобактерій на тлі зростання умовно патогенних мікроорганізмів даного біотопу).

На рис. 5.10 наведено дані щодо вмісту у крові $IFN\gamma$ (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу.

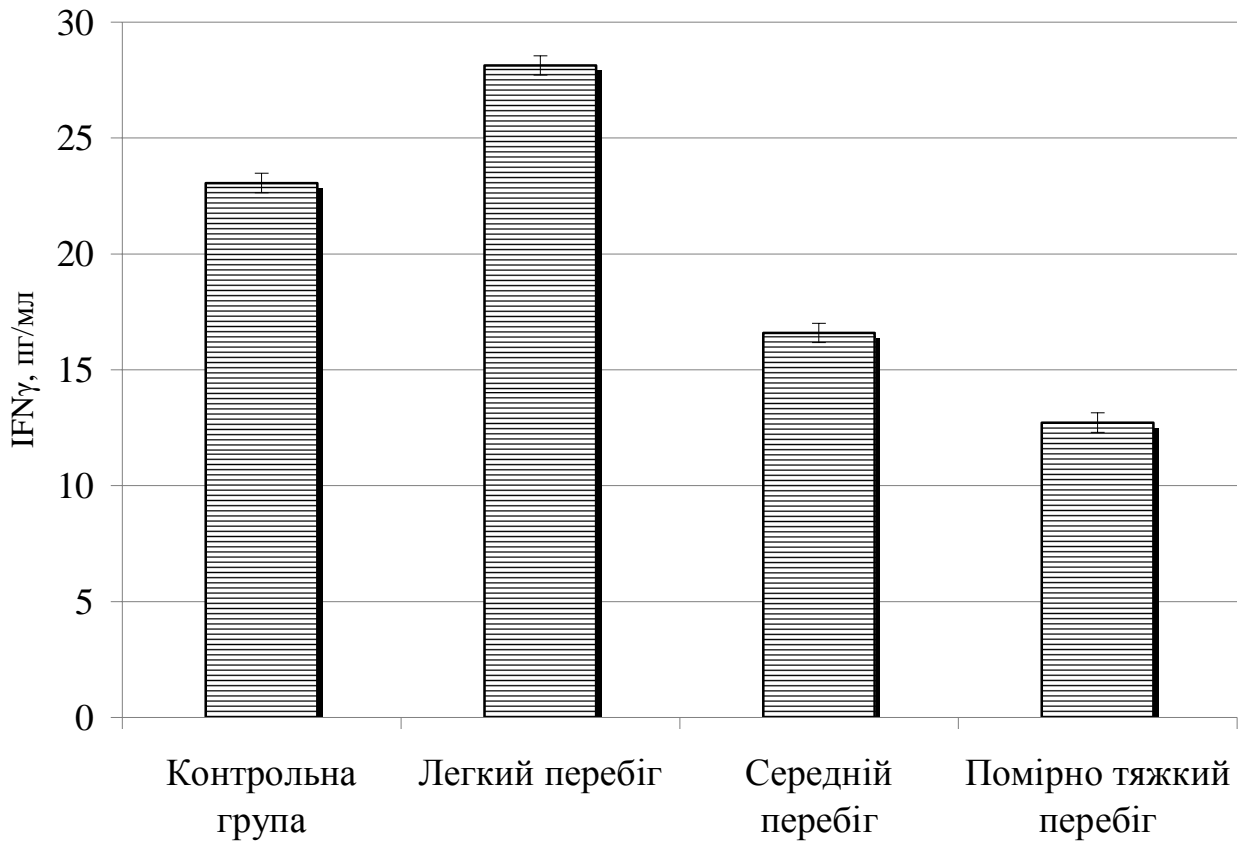


Рисунок 5.10 – Вміст у крові $IFN\gamma$ (пг/мл) хворих на вугрову хворобу з різним клінічним перебігом захворювання та осіб контрольної групи

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.10, у хворих на вугрову хворобу спостерігалися достовірні зміни вмісту у крові $IFN\gamma$ (порівняно з даними осіб контрольної групи), що мали різноспрямований характер: достовірне підвищення – при легкому клінічному перебігу захворювання ($[28,13 \pm 1,72]$ пг/мл при $[23,06 \pm 1,64]$ у контрольній групі, тобто збільшення у 1,2 раза; $p < 0,05$); у хворих із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу його рівень достовірно знижувався ($[16,59 \pm 1,20]$ та $[12,72 \pm 1,10]$

пг/мл, відповідно; тобто у 1,39 та 1,81 раза; $p < 0,05$). Різновекторний характер вмісту у крові хворих на вугрову хворобу IFN γ свідчить про те, що при легкому клінічному перебігу захворювання спостерігається адекватне компенсаторне його зростання, спрямоване, перш за все, на знешкодження бактеріальних агентів із осередку ушкодження (напруження першої лінії імунного захисту), а при більш тяжких її формах цей показник достовірно знижується, що у свою чергу відображає неспрацювання/відносно виснаження природних первинних механізмів із активним формуванням адаптивної імунної відповіді (що підтверджується/доповнюється виразними зрушення і з боку інших досліджених регуляторних пептидів).

Середні показники вмісту у крові цитокінових пептидних сигнальних молекул у хворих на вугрову хворобу із різним клінічним її перебігом та осіб контрольної групи наведено в табл. 5.3.

Таблиця 5.3 – Вміст цитокінів у крові хворих на вугрову хворобу ($M \pm m$)

Цитокіни	Контрольна група (n=35)	Хворі на вугрову хворобу з різним клінічним перебігом захворювання (n=117)		
		Легкий	Середній	Помірно тяжкий
TNF α (пг/мл)	6,50 \pm 0,42	8,58 \pm 0,50*	10,88 \pm 0,93*†	13,33 \pm 0,43** Δ
IL-6 (пг/мл)	3,65 \pm 0,38	5,15 \pm 0,41*	6,86 \pm 0,52*†	8,28 \pm 0,57** Δ
TGF β 1 (нг/мл)	6,90 \pm 0,28	9,18 \pm 0,32*	11,94 \pm 0,74*†	14,49 \pm 0,80** Δ
IFN γ (пг/мл)	23,06 \pm 1,64	28,13 \pm 1,72*	16,59 \pm 1,20*	12,72 \pm 1,10* Δ

Примітка. Достовірність різниці між: показниками контрольної групи та хворих на вугрову хворобу * (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); між легким і середнім клінічним перебігом (†) та помірно тяжким (Δ) – $p < 0,05$.

Як свідчать дані, наведені в табл. 5.3, у хворих на вугрову хворобу спостерігалися достовірні зміни вмісту в сироватці крові цитокінів (порівняно з даними осіб контрольної групи), які також достовірно відрізнялися у хворих із різними ступенями клінічного перебігу дерматозу, до того ж у відношенні до

IFN γ – мали різноспрямований характер. Найбільш виражені зміни при цьому відмічалися з боку TNF α , IL-6, TGF β 1, які реалізують тісні комунікативні відносини як в усьому організмі, так і в осередку ушкодження, у тому числі – і при вугровій хворобі.

5.4 Кореляційний аналіз даних обстеження хворих на вугрову хворобу до лікування

З метою з'ясування взаємозалежностей клінічних ознак захворювання на шкірі, психологічного стану хворих на вугрову хворобу та показників досліджених пептидних молекул було проведено багатofакторний їх кореляційний аналіз, що дозволив сформулювати статистично достовірні висновки щодо досліджених параметрів, які були отримані у обстежених до початку їх лікування.

З урахуванням наявності у хворих на вугрову хворобу порушень з боку психофізіологічного їх стану та наявності взаємозалежності їх із ступенем тяжкості клінічного перебігу дерматозу, а також встановлених змін рівнів у крові пептидних сигнальних/регуляторних молекул – нейропептидів (з точки зору їх участі у цьому процесі), був проведений корелятивний аналіз цих даних. Результати такого аналізу дозволили встановити взаємозалежність між ступенем тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби та рівнем у крові досліджених пептидів. У відношенні субстанції P та ендогенних опіоїдних пептидів (бета-ендорфіну та лей-енкефаліну) кореляційна залежність спостерігалася між ступенем вираженості клінічних проявів вугрової хвороби (помірно тяжкого перебігу) та вмістом у крові субстанції P (прямий зв'язок) та бета-ендорфіну і лей-енкефаліну (зворотний зв'язок).

На рис. 5.11 наведено дані щодо кореляційної залежності між ступенем виразності клінічного перебігу вугрової хвороби та вмістом у сироватці крові нейропептидів.

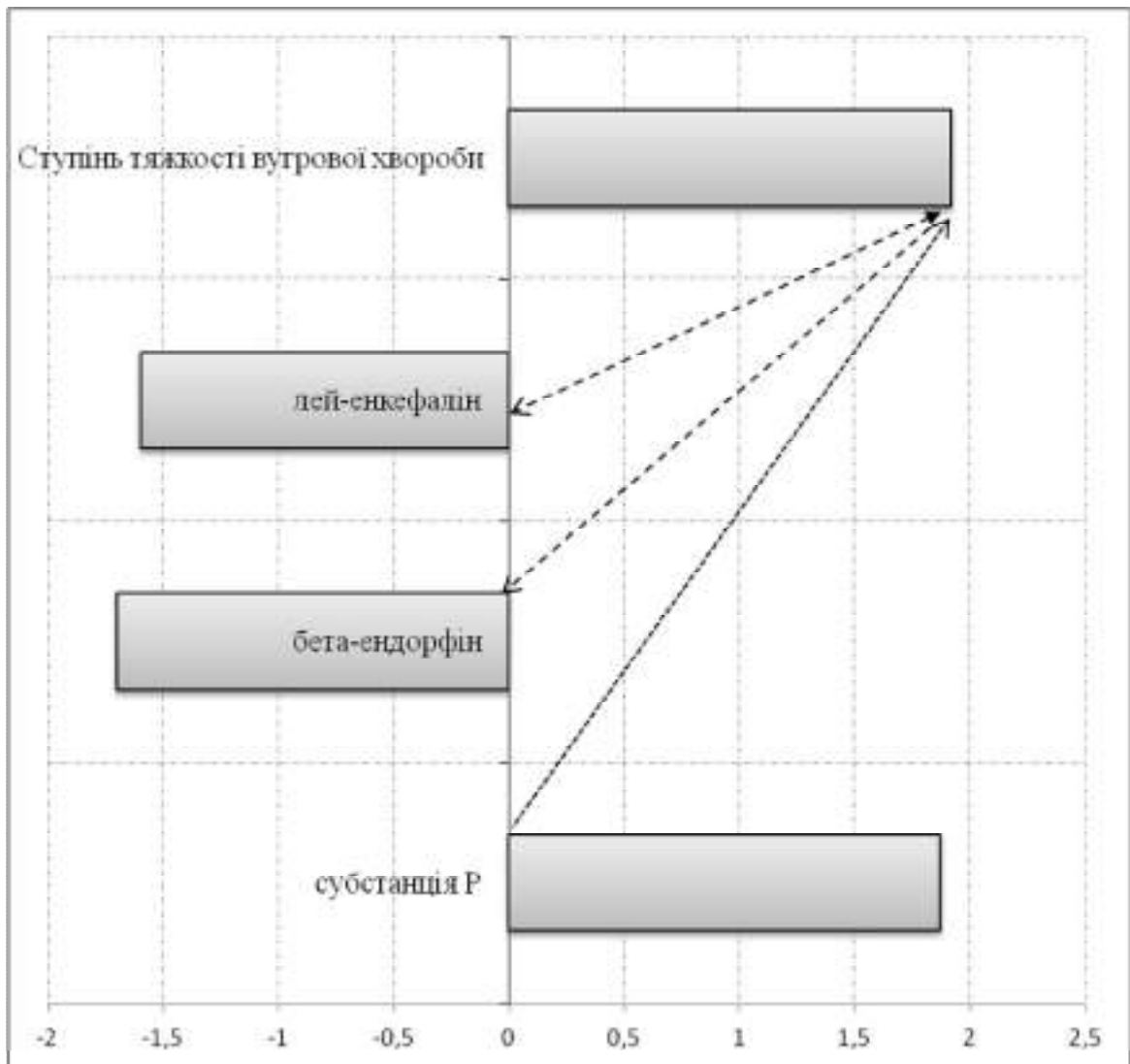


Рисунок 5.11 – Кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби та вмістом у крові нейропептидів

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.11, у хворих на вугрову хворобу має місце корелятивна залежність між тяжкістю перебігу дерматозу та вмістом у крові нейропептидів (субстанції Р, бета-ендорфіну та лей-енкефаліну), коефіцієнти кореляції при цьому $r=0,850$, $r=-0,848$ та $r=-0,849$, відповідно. Статистичний аналіз результатів проведених досліджень хворих на вугрову хворобу виявив достовірні зв'язки між рівнями у крові нейропептидів та ступенем виразності дисморфофобії і депресивних станів. Встановлено прямі корелятивні залежності між вмістом у крові субстанції Р та ступенем вираженості дисморфофобії (при різній тяжкості клінічного перебігу на шкірі –

$r=0,984$, $r=0,651$ та $r=0,947$, відповідно) і депресивних станів ($r=0,806$, $r=0,630$); корелятивна зворотна залежність спостерігалася між даними клінічними проявами та вмістом у крові опіюїдних пептидів – бета-ендорфіну ($r=-0,984$, $r=-0,642$, $r=-0,934$ і $r=-0,810$, $r=-0,629$, відповідно) та лей-енкефаліну ($r=-0,981$, $r=-0,647$, $r=-0,928$ і $r=-0,807$, $r=-0,630$, відповідно). Тобто, у хворих на вугрову хворобу між вмістом у крові субстанції P і бета-ендорфіну та ступенем вираженості дисморфофобії спостерігається прямий (субстанція P) та зворотний (бета-ендорфін) взаємозв'язок високої сили.

На взаємозв'язок наявного дисбалансу неопіюїдних (субстанція P) та опіюїдних (бета-ендорфін та лей-енкефалін) пептидних сигнальних молекул та їх інтегративну роль при вугровій хворобі вказують і кореляційні як зворотні зв'язки досить високої сили (між рівнем у крові субстанції P та бета-ендорфіну і лей-енкефаліну – $r=-0,99$), так і прямі (між рівнем бета-ендорфіну та лей-енкефаліну: $r=0,988$, $r=0,992$, $r=0,994$ – при легкому, середньому та помірно тяжкому клінічному перебігу вугрової хвороби, відповідно).

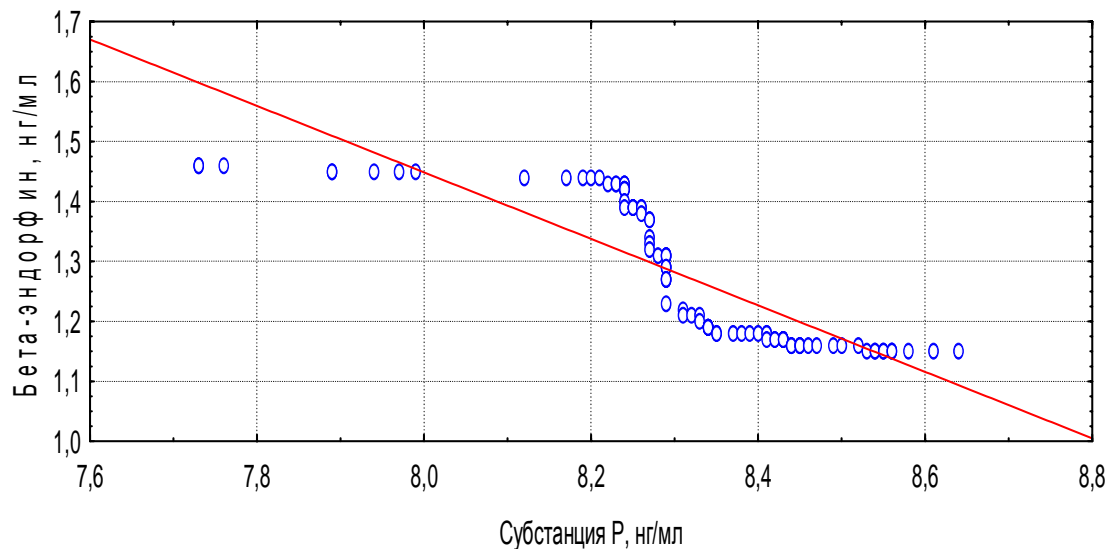


Рисунок 5.12 – Кореляційні зв'язки між вмістом у крові хворих на вугрову хворобу субстанції P та бета-ендорфіну

Отримані дані свідчать про те, що провідним зв'язуючим ланцюгом між змінами в шкірі, нервовій, імунній та ендокринній системах при вугровій

хворобі може виступати субстанція Р (нейропептидний медіатор/модулятор), що обумовлено функціональними особливостями її секреції в структурах шкіри:

1) продукується в нейронах, які закінчуються поряд із сальними залозами, і її рівень зростає під впливом стресу;

2) це стимулює як проліферацію, так і диференціювання себоцитів зі збільшенням продукції шкірного сала, але одночасно і пригнічує місцеві імунні реакції за рахунок індукції синтезу нейтральної ендопептидази (нейропептид-лімітуючий фактор);

3) одночасно, під впливом субстанції Р стимулюється синтез Е-селектину ендотеліоцитами посткапілярних венул (які також, як і нерви, розташовані поруч із сальними залозами), і це сприяє міграції лейкоцитів до проблемних зон;

4) у результаті – утворюються комедони, а при подальшому розвитку запалення формуються папульозні, пустульозні та інші форми акне.

Субстанція Р в сальних залозах стимулює розвиток цитоплазматичних органел гермінативних клітин, а також індукує значне збільшення площі сальних залоз. Крім цього, даний нейропептид впливає на проліферацію опасистих клітин за рахунок підвищення експресії фактору росту стовбурових клітин фібробластів.

У свою чергу, продукти дегрануляції опасистих клітин (зокрема, IL-6 та TGF β , рівні яких у хворих також були підвищеними) індукують експресію фактору росту нервів, який посилює іннервацію ушкодженої ділянки шкіри. Як нервові волокна шкіри, так і так звані запальні клітини, спроможні до звільнення нейромедіаторів і, таким чином, активують специфічні рецептори на «цільових» клітинах-мішенях шкіри та імунокомпетентних клітинах, які надходять в шкіру. Із цих нейромедіаторів як так звані класичні (катехоламіни, ацетилхолін), так і нейропептиди (у тому числі субстанція Р та похідні проопіомеланокортину – бета-ендорфін і лей-енкефалін) можуть звільнятися не тільки з чутливих нервових волокон, але й з автономних, а також із деяких

типів клітин епідермісу та дерми [158, 238].

З урахуванням вищезазначеного, саме субстанцію P можна вважати провідним тригерним чинником розвитку стресу у хворих на вугрову хворобу, у той час як досліджені ендогенні опіоїди (бета-ендорфін та лей-енкефалін) при цьому виступають у якості стрес-лімітуючих маркерів (на що і вказує їх зворотна залежність зі ступенем вираженості змін психоемоційної сфери у вигляді дисморфобії та депресивних станів).

Але роль досліджених нейропептидів є багатогранною, і при вугровій хворобі вони виступають не лише маркерами стрес-індукуючих/стрес-лімітуючих процесів, але й можуть впливати (ініціювати/гальмувати, посилювати та ін.) й на інші процеси (діючи як на локальному, так і дистанційному, віддаленому від осередків ушкоджень шкіри при акне рівнях), тобто виконувати роль регуляторів змін на різних рівнях (через їх зв'язок із широким спектром біологічно активних речовин, у тому числі – інших функціональних класів пептидів, а також сполуками мікробного походження), що і підтверджується результатами кореляційного багатофакторного аналізу. У хворих на вугрову хворобу встановлено взаємозалежність і між нейропептидами та змінами мікробіоти шкіри і кишечника, а саме: між рівнями у крові субстанції P та кількісним складом мікроорганізмів-мутуалістів шкіри (рівень колонізації якими у обстежених пацієнтів був підвищеним: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*) та анаеробних представників нормобіоти порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*). Взаємозв'язки між вмістом у крові субстанції P та кількісними змінами мікробіоти шкіри (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*) та мікробіоти порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*) у хворих на вугрову хворобу мають різне спрямування (рис. 5.13).

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.13, у хворих на вугрову хворобу мають місце взаємозв'язки між рівнями вмісту у крові субстанції P та кількісним складом мікроорганізмів-мутуалістів шкіри (*Propionibacterium acnes* та *Staphylococcus aureus*; коефіцієнти кореляції – $r=0,647$ та $r=0,782$, відповідно)

та анаеробних представників нормобіоти порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*; коефіцієнти кореляції – $r=-0,572$ та $r=-0,583$, відповідно).

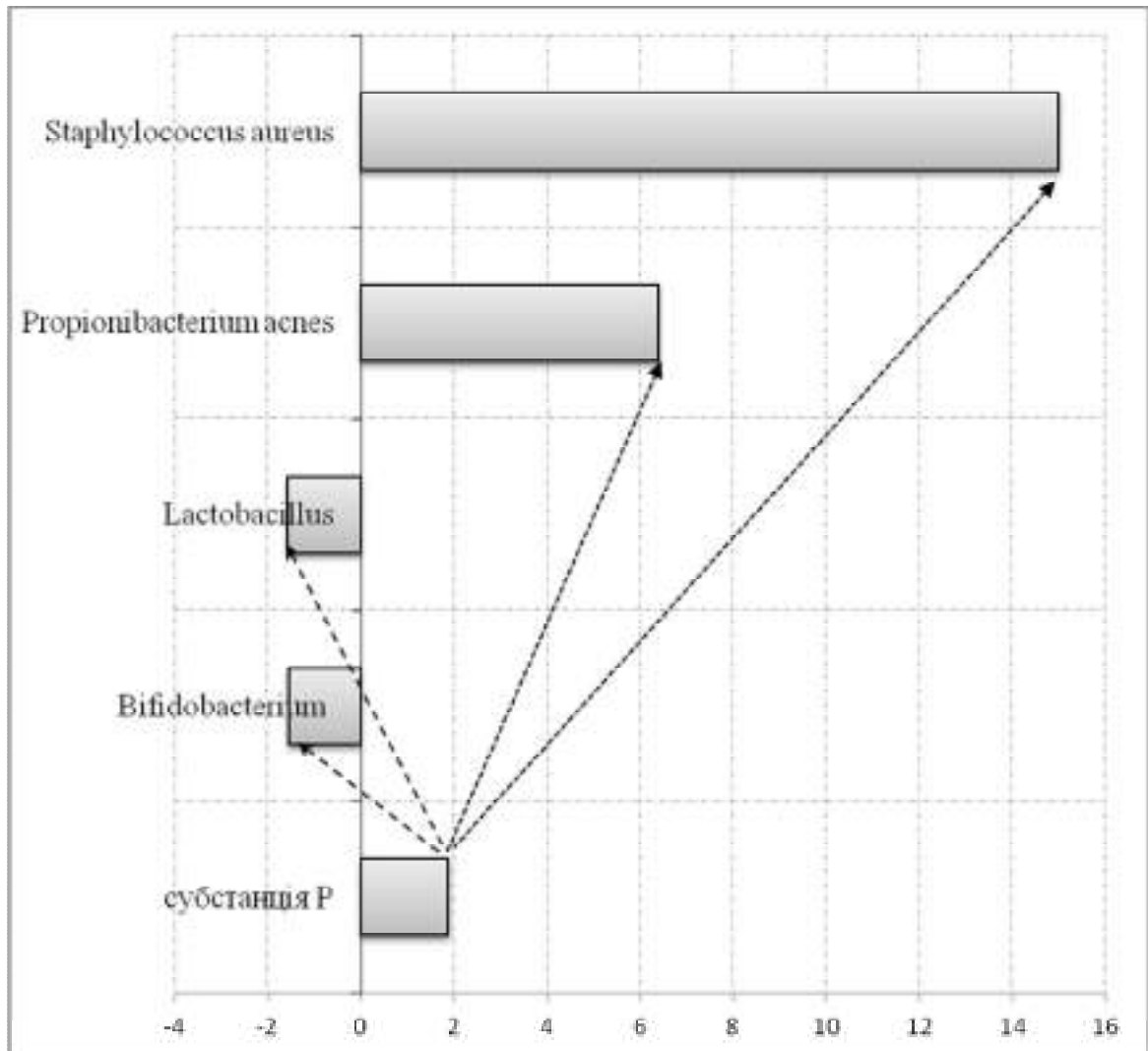


Рисунок 5.13 – Кореляційні зв'язки між вмістом у крові субстанції Р та кількісними змінами мікробіоти шкіри (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*) та мікробіоти порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*) у хворих на вугрову хворобу

Дані, наведені на рис. 5.13: 1) підтверджують широке розповсюдження нейропептидів в організмі (а не як вважалося раніше у відношенні їх продукції виключно структурами нервової системи/тканини), включаючи значну долю синтезу у різноманітних відділах шлунково-кишкового тракту, тобто – й

іншими видами тканин (епітеліальною, сполучною); 2) вказують на опосередковану реакцію на зміни мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника, яка, скоріше за все, опосередкована і ендogenousними антимікробними факторами, зокрема – дефензинами, які здатні індукувати її, особливо в умовах їх посиленої/підвищеної продукції (що і спостерігалось в обстежених хворих).

Така опосередкованість може бути підтверджена взаємозв'язками вмісту у крові досліджених ендogenousних антимікробних пептидів (альфа-дефензінів) у хворих на вугрову хворобу із рівнем мікробних агентів (встановлено значимі взаємозв'язки рівня вмісту у крові альфа-дефензінів (HNP1-3) та кількісними показниками в осередках ураження шкіри *Propionibacterium acnes* і *Staphylococcus aureus*; коефіцієнти кореляції – $r=0,851$ і $r=0,764$, відповідно), посилено колонізуючих шкіру, а також – товстий кишечник: значимі взаємозв'язки рівня вмісту у крові альфа-дефензінів (HNP1-3) та кількісними показниками вмісту у порожнині товстого кишечника бактерій роду *Bifidobacterium* ($r=-0,765$), *Lactobacillus* ($r=-0,728$), умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* ($r=0,574$) і грибів роду *Candida* ($r=0,764$).

Оскільки відомо, що такі дисоціативні зміни призводять до запуску імунної відповіді, причому, такий запуск розпочинається із вродженої її ланки, представниками якої і є найбільш еволюційно древні ендogenousні антимікробні пептиди, тобто досліджувані альфа-дефензини, що починають посилено продукуватися нейтрофілами, виконуючи своє головне функціональне призначення – кілінг численних пошкоджуючих факторів мікробного походження (бактерій, грибів) (рис. 5.14).

Як свідчать дані, наведені на рис. 5.14, у хворих на вугрову хворобу між вмістом у крові альфа-дефензінів (HNP1-3) та кількісними змінами мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника мають місце значимі різноспрямовані взаємозв'язки.

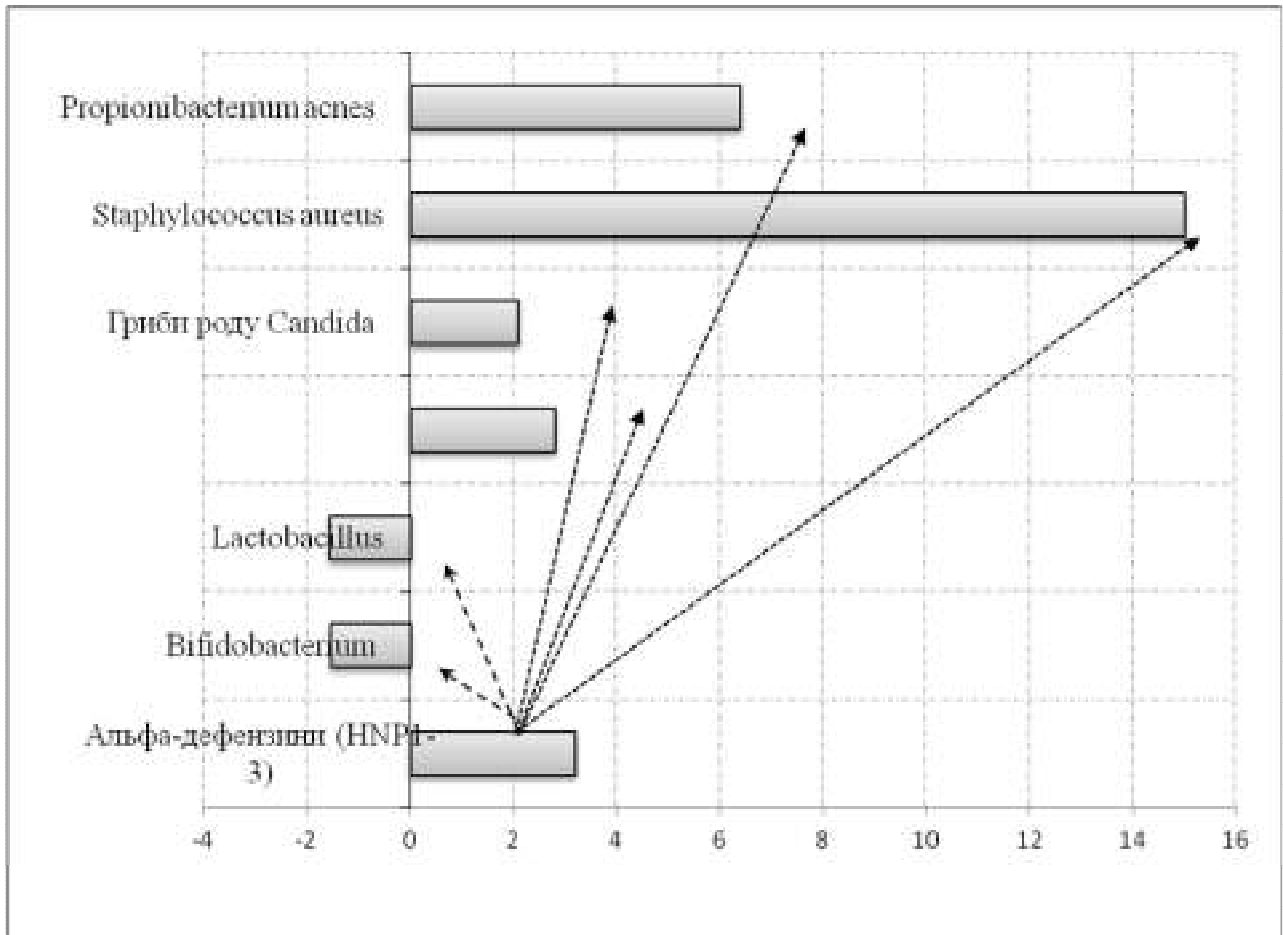


Рисунок 5.14 – Кореляційні зв'язки між вмістом у крові альфа-дефензинів (HNP1-3) та кількісними змінами мікробіоти шкіри (*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*) та мікробіоти порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, умовно-патогенних сімейства *Enterobacteriaceae*, грибів роду *Candida*) у хворих на вугрову хворобу

До того ж, завдяки своїм атрактантним властивостям, альфа-дефензини (HNP1-3) залучають до осередку ушкодження інші прозапальні клітинні молекули, включаючи цитокіни (у тому числі досліджені – TNF α , IL-6, TGF β 1), виконуючи при цьому їх відому роль з'єднуючого/комунікативного ланцюга природної та адаптивної ланок імунної відповіді, кінцева мета якої, як і зрушень самого різного генезу – відновлення змінених/пошкоджених структур та їх функцій (у тому числі – і в шкірі). Із урахуванням вищезазначених даних, можна стверджувати й про те, що у хворих на вугрову хворобу з боку шкіри спостерігаються зміни механізмів її реактивності, тобто – толерантності, у

цьому зв'язку можна зазначити про факт участі змін на процесі формування кутанної толерантності (толерантності шкіри). У хворих на вугрову хворобу стосовно альфа-дефензину (HNP1-3) встановлено також прямий кореляційний зв'язок зі вмістом їх у сироватці крові та тяжкістю клінічного перебігу захворювання, при цьому коефіцієнт кореляції складає $r=0,877$. У свою чергу, кореляційний аналіз досліджених цитокінів (TNF α , IL-6, IF γ , TGF β 1) дозволив також встановити наявність значимих кореляційних взаємозв'язків між вмістом у крові різноманітних пептидних сигнальних молекул при легкому клінічному перебігу вугрової хвороби: TNF α з IL-6 і TGF β 1 (коефіцієнти кореляції – $r=0,979$ і $r=0,982$, відповідно) та IL-6 з TGF β 1, ($r=0,977$); у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу: IL-6 з TGF β 1, TNF α і IFN γ (пряма залежність – $r=0,923$, $r=0,924$ і зворотна – $r=-0,925$, відповідно); TNF α з TGF β 1 і IFN γ (різноспрямовані зв'язки: $r=0,996$ і $r=-0,997$, відповідно) та TGF β 1 з IFN γ (зворотна – $r=-0,998$). При помірно тяжкому клінічному перебігу захворювання виявляються кореляційні зв'язки практично аналогічної сили та спрямованості між такими ж показниками вмісту у крові цитокінів, як і у хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби (IL-6 з TGF β 1, TNF α і IFN γ : $r=0,990$, $r=0,973$ і $r=-0,977$, відповідно; TNF α з TGF β 1 і IFN γ : $r=0,978$ і $r=-0,967$, відповідно; TGF β 1 з IFN γ – $r=-0,979$), у той час як у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу значимих кореляційних зв'язків TNF α , IL-6 і TGF β 1 з IFN γ не спостерігається. Це підтверджує наявність висококомунікативних міжклітинних та молекулярних взаємодій цитокінів при запальному процесі полісебацийного комплексу у хворих на вугрову хворобу, що обумовлює формування імунних реакцій, спрямованих на відновлення фізіологічних морфофункціональних параметрів шкіри та її придатків (сально-волосяних фолікулів). Результати багатофакторного аналізу також дозволили встановити значимі кореляційні взаємозалежності між ступенем вираженості психофізіологічних змін (дисморфофобії та депресивних станів) із вмістом у крові т. з. прозапального цитокіну IL-6 ($r=0,643$ та $r=0,569$, відповідно), що підтверджує не тільки його провідну прозапальну/регуляторну роль, а ще й як

показника, що відображає наявність у хворих на вугрову хворобу стрес-індукованих реакцій.

Встановлена також кореляційна залежність між вмістом у крові $TGF\beta 1$ та вираженістю клінічних проявів синдрому подразненого кишечника ($r=0,576$) і вмістом у порожнині товстого кишечника бактерій роду *Bifidobacterium* ($r=-0,876$), *Lactobacillus* ($r=-0,654$), умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* ($r=0,498$) і грибів роду *Candida* ($r=0,477$), що дає підстави стверджувати про наявність у хворих на вугрову хворобу також порушень механізмів т. з. оральної/аліментарної толерантності на тлі дисбіотичних змін у товстому кишечнику (рис. 5.15).

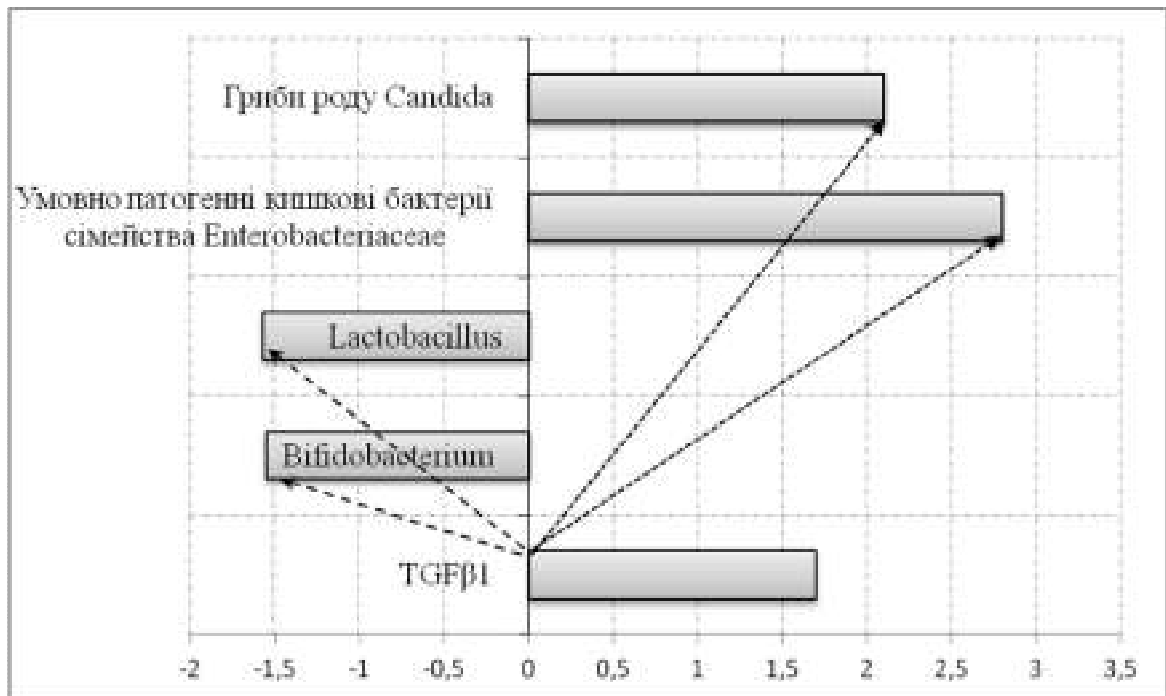


Рисунок 5.15 – Кореляційні зв'язки між вмістом у крові $TGF\beta 1$ та кількісними змінами мікробіоти порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* і грибів роду *Candida* у хворих на вугрову хворобу

Як свідчать дані, що наведені на рис. 5.15, у хворих на вугрову хворобу мають місце взаємозв'язки між рівнями вмісту у крові $TGF\beta 1$ та кількісними змінами мікробіоти порожнини товстого кишечника, при цьому у відношенні

бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* спостерігається зворотна кореляційна залежність, а пряма – стосовно умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* і грибів роду *Candida*.

Дані, наведені на рис. 5.16, дають підстави стверджувати про наявність зрушень різних видів толерантності, а саме оральної/аліментарної та кутанної, на що вказують тісні взаємозв'язки між кількісними змінами представників мікробіоти (метагеному) шкіри і кишечника, пептидними регуляторними молекулами (насамперед – альфа-дефензинів, TGF β 1, IFN γ), що клінічно проявляється наявністю пустулізації шкіри і проявами синдрому подразненого кишечника. Такі зрушення підтримуються та пролонгуються провідним тригерним чинником стресу – субстанцією P (як реакція на наявний у хворих на вугрову хворобу видимий косметичний дефект шкіри у вигляді висипки та проявів подразнення кишечника і обумовлює розвиток у даної категорії пацієнтів дисморфофобії та депресивних станів). Це призводить до формування т. з. замкнутого патологічного кола. Оскільки на рівень субстанції P впливають не тільки психоемоційні зміни особистості, а ще й молекули, які активно продукуються при реалізації адаптивного імунного захисту (який включається при неспроможності ліквідації змін його природним ланцюгом), перш за все – у відповідь на посилену мікробну колонізацію полісебаційного комплексу шкіри та товстого кишечника. Це стає джерелом лігандів (патогенасоційованих патернів), які у свою чергу через TLR-рецептори запускають продукцію пептидних регуляторних молекул (включаючи антимікробні пептиди, цитокіни та ін.); у результаті чого продукція субстанції P посилюється ще більше. При цьому потенціал т. з. стрес-лімітуючої системи, при такому тривалому процесі знижується і не здатен у повній мірі реалізувати свої функції (на що вказує виявлений відносний дефіцит ендогенних опіоїдних пептидів), що і відображає наявність в організмі хворих тривалого самопідтримуючого патологічного кола зрушень.

* * *

У хворих на вугрову хворобу встановлено достовірне ($p < 0,05-0,01$) підвищення вмісту у сироватці крові нейропептиду неопіоїдної природи субстанції P у середньому у 1,8 раза, причому ступінь змін був достовірно більш виразним у хворих із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом захворювання ($[8,32 \pm 0,11]$ та $[9,17 \pm 0,14]$ нг/мл при $[4,36 \pm 0,06]$ нг/мл у осіб контрольної групи).

Встановлено, що у хворих на вугрову хворобу спостерігаються достовірні ($p < 0,05$) зміни вмісту у сироватці крові лігандів опіоїдних рецепторів бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, а саме помірне зниження їх рівня у середньому у 1,7 та 1,6 раза; ступінь зниження лей-енкефаліну достовірно ($p < 0,05$) більший у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу порівняно з хворими із легким і середнім клінічним перебігом захворювання ($[3,05 \pm 0,12]$ та $[3,68 \pm 0,09]$ і $[3,35 \pm 0,11]$ нг/мл, відповідно, при показниках осіб контрольної групи – $[5,70 \pm 0,07]$ нг/мл).

Виявлено, що у хворих на вугрову хворобу суттєво підвищеним ($p < 0,001$) є рівень вмісту у сироватці крові ендогенних антимікробних пептидів – альфа-дефензинів (у середньому у 3,2 раза), ступінь вираженості якого більший ($p < 0,05$) у хворих із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу; ступінь виразності змін сироваткового рівня альфа-дефензинів є взаємозалежним із ступенем вираженості клінічних проявів дерматозу ($r = 0,877$).

У сироватці крові хворих на вугрову хворобу констатовано достовірні зміни з боку цитокінів: підвищення вмісту IL-6 (у 1,9 раза), TNF α та TGF β 1 (у 1,7 раза), які відрізняються залежно від ступеня тяжкості захворювання ($p < 0,05$); зміни вмісту у сироватці крові IFN γ є різновекторними (у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу спостерігається підвищення його рівня у 1,2 раза, при середньому та помірно тяжкому – зниження у 1,4 та 1,8 раза, відповідно).

Встановлено, що у хворих на вугрову хворобу мають місце значимі

взаємозв'язки: субстанції Р (прямий кореляційний зв'язок із: ступенем тяжкості дерматозу – $r=0,850$; ступенем вираженості дисморфофобії – $r=0,947$ і депресивних станів – $r=0,806$) та IL-6 (відповідні коефіцієнти кореляції складають: $r=0,786$ – із ступенем тяжкості перебігу дерматозу; $r=0,879$ і $r=0,765$); бета-ендорфіну та лей-енкефаліну (зворотна залежність їх вмісту у сироватці крові зі ступенями виразності клінічних проявів захворювання, дисморфофобії та депресивних станів – для бета-ендорфіну: $r=-0,848$, $r=-0,642$, $r=-0,810$; для лей-енкефаліну: $r=-0,849$, $r=-0,647$, $r=-0,807$).

Встановлено кореляційні зв'язки між змінами кількісно-видових показників мікробіоти порожнини товстого кишечника і шкіри із вмістом у крові інтегральних пептидних регуляторів толерантності – альфа-дефензинів (HNP1-3) і TGF β 1 (значимі кореляційні зв'язки між кількісним вмістом у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) та: кількісними показниками вмісту у порожнині товстого кишечника бактерій роду *Bifidobacterium* – $r=-0,765$, *Lactobacillus* – $r=-0,728$, умовно-патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* – $r=0,574$, грибів роду *Candida* – $r=0,764$; кількістю в осередках ураження шкіри *Propionibacterium acnes* – $r=0,851$ та *Staphylococcus aureus* – $r=0,764$; кореляція між вмістом у сироватці крові TGF β 1 та: кількісними показниками вмісту у порожнині товстого кишечника бактерій роду *Bifidobacterium* – $r=-0,876$, *Lactobacillus* – $r=-0,654$, умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* – $r=0,498$, грибів роду *Candida* – $r=0,477$; кількістю в осередках ураження шкіри *Propionibacterium acnes* – $r=0,679$ та *Staphylococcus aureus* – $r=0,645$), клінічними проявами яких є синдром подразненого кишечника та тривало персистуюча гострозапальна висипки на шкірі.

Таким чином, при вугровій хворобі одними із ключових патогенетичних механізмів захворювання виступають нейрогенні, які формуються на тлі зниження механізмів реактивності організму і в розгалуженій сітці функціонують в тісній кооперації з імунологічними факторами, забезпечуючи тривалий хронічний резистентний до терапії перебіг захворювання, що

підтверджує наявність у шкірі відділів єдиної регуляторної нейроімуноендокринної системи, показуючи її інтегральність та доповнює уявлення особливостей гомеокінезу організму хворих при даному дерматозі. Все це і диктує необхідність урахування отриманих даних, шляхом удосконалення існуючих терапевтичних заходів, які були б спроможні розірвати т. з. замкнуту патологічну систему, забезпечуючи високий рівень ефективності та безпеки.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Бочарова В. В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 2(68). С. 42-48 [37].

2. Бочарова В. В. Корреляционные связи клинических и молекулярных показателей психоноцицептивной дисрегуляции у больных угревой болезнью. *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки : материалы VIII Международной научно-практической конференции, 18-19 апреля 2016 г., North Charleston, USA. North Charleston, 2016. Т. 1. С. 29-31 [36].*

3. Бочарова В. В. Кореляційні зв'язки порушень систем пептидних сигнальних молекул і клінічних проявів вугрової хвороби. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2017. № 1-4. С. 38-42 [35].

4. Бочарова В. В. Стан ендогенних антимікробних пептидів у хворих на вугрову хворобу. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 2(80). С. 26-29 [46].

5. Бочарова В. В. Клініко-патогенетичне значення трансформуючого фактора росту-бета при вугровій хворобі. *Вісник морської медицини*. 2018. № 1 (79). С. 37-40. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1307414> [34].

6. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В. Взаємозалежності порушень молекулярних систем ноци- та антиноцицепції в патогенезі хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2016. № 3 (24). С 68-75 [28].

7. Роль мікробних факторів та дефензинів в механізмах розвитку екзематозного хейліту / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, В. А. Бочаров,

Л. В. Куц. *Науковий огляд*. 2017. № 7 (39). С. 6-17 [180].

8. Чинники хронізації ушкоджень губ і слизової оболонки рота при дерматозах / В.В. Бочарова, М. М. Лебедюк, Л. В. Куц, В. А. Бочаров, Л. П. Зубкова. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. Вип. 4 (60). Ч. 1. С. 201-205 [220].

9. Regulatory systems of structural-functional units of skin in norm and pathology / V. A. Bocharov, L. P. Zubkova, V. V. Bocharova, L. V. Kuts. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2017. Issue 1 (1). P. 4-15. doi: 10.26886/2523-6946.1(1)2017.1 [303].

10. The role of signaling molecules in the development of cheilitis caused by UV irradiation and seborrheic eczema / V. V. Bocharova, M. N. Lebedyuk, V. A. Bocharov, L. V. Kuts. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 7 (16). P. 17-27 [323].

11. Bocharova V. V. Interdependence of Violations of Cytokine Peptide Signal Molecules in Patients with Acne. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 1 (2). P. 27-41. doi: 10.26886/2523-6946.1(2)2018.3 [241].

12. Бочарова В. В. Особливості природної резистентності при вугровій хворобі. Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених: Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція студентів, аспірантів та молодих учених, 24 квітня 2015 р., Одеса. 2015. Ч. II. С. 26-28 [39].

13. Бочарова В. В., Гладчук В. Є., Куц Л. В. Структурно-функціональні обґрунтування пептидомодулюючої терапії вугрової хвороби. International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine»: Conference proceedings, October 20-21, 2017. Lublin, 2017. P. 15-18 [40].

14. Бочарова В. В., Куц Л. В. Порухення нейропептидної регуляції як чинники «ноцицептивного» та «імуного» парадоксів при хронічних дерматозах. Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні

технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 10-11 листопада 2017 р. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 3 (77). С. 96 [43].

15. Бочарова В. В., Куц Л. В. Значення механізмів оральної та кутанної толерантності для патогенезу хронічних дерматозів. Тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, Львів, 22-23 листопада 2017 р. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 4 (67). С. 91 [41].

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ

Отримані дані клініко-лабораторних обстежень хворих на вугрову хворобу диктують необхідність удосконалення існуючих методик терапії, з метою модуляції дисоціативних змін регуляторних пептидних молекул та забезпечення оптимально безпечного рівня елімінації мікробних факторів, що і стало основою для розробки нового комплексного методу лікування хворих даним дерматозом, з урахуванням принципів етіопатогенетичної доцільності та індивідуалізованого диференційованого підходу. З метою оцінки терапевтичної ефективності запропонованого нового комплексного методу лікування хворих на вугрову хворобу було створено чотири терапевтичні групи.

6.1 Стандартна методика лікування

Стандартну методику лікування отримували пацієнти першої терапевтичної групи, до якої було включено 41 хворих на вугрову хворобу. Хворим даної групи призначалася стандартна терапія згідно Наказу МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання» (у другій, третій та четвертій ця терапія використовувалася в якості базисної). Вона включала: дотримання відповідних режиму (праці та відпочинку, гігієнічних заходів догляду за шкірою, ін.), дієти (стіл № 5 та стіл № 9 за Певзнером із обмеженням екстрактивних блюд і рафінованих вуглеводів); топічну терапію (у вигляді: лосьйону, гелю чи крему): використання протизапальних засобів (азелаїнова та/або фузидова кислоти, або гіалуронат цинку), антибактеріальних препаратів (еритроміцин-цинковий комплекс, або бензоїлпероксид – як у моноформі, так і у поєднанні його з кліндаміцином фосфатом, або левоміцетин, або кліндаміцин + цинку ацетат, метронідазол);

засобів, що нормалізують процеси кератинізації (гель адапален 0,1 %); системна терапія (призначалася хворим із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом захворювання): антибактеріальні (доксидиклін – по 100 мг 2 рази на добу протягом 4-8 тижнів), седативні (адаптол) засоби.

6.2 Комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії

Комплексне лікування з використанням пептидомодулюючої терапії отримували пацієнти другої терапевтичної групи, до якої було включено 38 хворих на вугрову хворобу. Пацієнтам даної групи на початковому етапі лікування призначали алопатичний (фармакопейний) препарат Даларгін (реєстраційне посвідчення № UA/9163/01/01 від 20.11.2013 р. по 20.11.2018 р. № 991; фірма-виробник АТ «ЛЕКХІМ-ХАРКІВ», Україна), який, вводили внутрішньом'язово вранці по 1 мл 1 раз на добу (курс лікування складав: при легкому ступені тяжкості клінічного перебігу дерматозу – 1 тиждень; середньому – 2 тижні, помірно тяжкому – 3 тижні) із наступним призначенням базисної терапії.

Даларгін, як засіб із метаболічною дією, є синтетичним аналогом ендогенного регуляторного опіоїдного пептиду лей-енкефаліну, до складу якого входять залишки 6 амінокислот (тобто, гексапептид: тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат) із багатогранною дією. Основними спектрами терапевтичних ефектів даного гексапептиду є: активація процесів регенерації в тканинах (як шлунково-кишкового тракту, так і шкіри), запобігання розвитку дис- та атрофічних змін, у тому числі за рахунок регулюючого впливу на мікроциркуляцію та лімфовідтік; антиоксидантний, адаптогенний, імуотропний та стрес-лімітуючий впливи. Оскільки в патогенезі вугрової хвороби, зокрема механізмах нейрогенної ланки запалення, одне із ключових місць займає порушення в системах регуляторних пептидів, а саме їх дисбаланс (достовірно зростання рівня вмісту у крові неопіоїдного пептиду

субстанції Р та зниження ендогенних опіоїдів – бета-ендорфіну, лей-енкефаліну), використання Даларгіну є патогенетично обґрунтованим, перш за все, за рахунок пептидомодулюючого його ефекту.

6.3 Комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії

Комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії отримували пацієнти третьої терапевтичної групи, до якої було включено 65 хворих на вугрову хворобу. Пацієнтам даної групи додатково до традиційного (стандартного) лікування призначали алопатичний (фармакопейний) препарат Сангвірітрин 0,2 % розчин (реєстраційне посвідчення № UA/2443/01/01 від 08.05.2015 р. по 08.05.2020р. № 268; фірма-виробник ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Житомир, Україна) місцево (змащування елементів висипки) вранці і ввечері – до регресу запальних елементів висипу (при цьому інші топічні антибактеріальні препарати не призначалися).

Сангвірітрин, як засіб місцевої антибактеріальної терапії, є препаратом природного походження (з рослин родини макових: маклеї серцеподібної та маклеї дрібноплідної), що має широкий спектр протимікробної активності і, порівняно із синтетичними аналогами, має максимальну (еволюційну) сприйнятливість організму, до того ж його використання не призводить до формування мікробної резистентності, при цьому він діє більш «м'яко». Це пояснюється тим, що основним його діючим компонентом є суміш бісульфатів сангвінаріну і холерітрину (четвертинні бензофенантридинові алкалоїди подібної структури та властивостей), а його ефект обумовлений не бактерицидною, а бактеріостатичною дією, шляхом пригнічення бактеріальної нуклеази, порушення проникності клітинної стінки, перегородок ділення та будови нуклеотиду. Все це і дає підстави до призначення Сангвірітрину в якості альтернативного топічного фітоантибактеріального засобу, з метою корекції виявлених у хворих на вугрову хворобу кількісно-видових змін мікробіоти шкіри.

6.4 Комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії

Комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії призначалося пацієнтам четвертої (основної) терапевтичної групи, до якої було включено 79 хворих на вугрову хворобу. Пацієнтам даної групи на початковому етапі призначали пептидомодулюючу (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат – Даларгін за методикою, як і хворим другої групи) та фітоантимікробну терапію (топічний антимікробний препарат рослинного походження Сангвірїтрин за методикою, як і хворим третьої групи), а після завершення курсу пептидомодулюючої терапії (Даларгїну) переходили на використання базисної терапії із продовженням місцевого використання Сангвірїтрину. Даний комплексний метод є патогенетично обґрунтованим, оскільки може дозволити впливати на провідні ланки патогенезу вугрової хвороби, а саме на встановлений рівень змінених у крові регуляторних молекул пептидної природи (зокрема – нейропептидів) та кількісно-видовий дисонанс мікробіоти шкіри і, таким чином, опосередковано збалансувати зрушення імунологічних представників запально-репаративного процесу (цитокінів, ендогенних антимікробних пептидів) у хворих із гострозапальною формою перебігу вугрової хвороби.

Слід також зазначити, що хворим на вугрову хворобу усіх терапевтичних груп під час лікування було рекомендовано дотримання базових заходів догляду за шкірою: ділянки осередків її ушкодження промивати теплою водою із використанням неіоногенних очищаючих засобів (у формі очищаючих тоніків та/або гелів для вмивання) не більше двох разів на день; для зволоження шкіри використовувати нежирні емоменти у формі емульсій по типу «масло в воді» або гелів, що окрім матуючих компонентів, містять у своєму складі кераміди, ненасичені жирні кислоти та природні компоненти: екстракти (зеленого чаю, календули, гамамелісу, солодки, кори білої верби, лотосу, білого чаю, прополісу та ін.), які забезпечують додатково протизапальну та/або

антибактеріальну дію; не рекомендувалося використання косметичних/космецевтичних (у т. ч. декоративних) засобів із абразивними і комедогенними компонентами та проведення різноманітних косметологічних процедур, ефект яких реалізується через механізми альтерації (мікродермабразія, лазеротерапія та ін.). По завершенню терапії, тобто – при досягненні клінічної ремісії/одужання (окрім вищезазначених заходів) з метою профілактики рекомендувалося використання ефірного масла чайного дерева [325] (підтримка оптимального складу мікробіоценозу шкіри).

Усім пацієнтам стосовно особливостей дієти також були надані рекомендації: 4-5 разовий режим харчування невеликими порціями; на фоні збалансованого харчування виключення: фаст-фудів, солодощів і кондитерських виробів, продуктів, що містять фосфати (лимоноси, консерви, ковбасні вироби), тугоплавких жирів, жирних сортів м'яса, екстрактивних речовин, алкогольних напоїв, молока, чорного чаю, кави; включення в щоденний раціон: свіжих овочів та фруктів, продуктів із великим вмістом поліненасичених жирних кислот (рослинні олії – соняшникова, оливкова, льняна; горіхи та насіння – арахіс, грецький горіх, насіння соняшника; рибу – сардина, скумбрія, форель, тунець, ставрида), хлібці (гречані, рисові та ін.), нежирні сорти м'яса – у паровому та відвареному вигляді; каші (вівсяна, гречана, пшоняна, рисова); кисломолочні продукти (сир, сирні запіканки, кефір); із напоїв – негазована вода, зелений чай, натуральні свіжі соки.

Необхідність таких рекомендацій спрямована їх важливістю як самого початкового етапу терапії, оскільки нівелювання і великий відсоток недотримання їх (що було констатовано у хворих на вугрову хворобу даного дослідження) значно впливають на ефективність як традиційної методики терапії, так і на методи, що розробляються/впроваджуються, при цьому не тільки не сприяють позитивній динаміці лікувально-профілактичних заходів, але й здатні навіть погіршувати їх.

Пацієнтам усіх терапевтичних груп, із урахуванням діагностованих у переважної більшості пацієнтів змін з боку мікробіоти порожнини товстого

кишечника, призначали пробіотик Субалін (по 1 дозі двічі на день: хворим із легким та середнім клінічним перебігом захворювання – протягом 2 тижнів, із помірно тяжким – протягом 1 місяця).

* * *

Таким чином, розроблена методика комплексного лікування хворих на вугрову хворобу, що полягає у призначенні синтетичного аналогу ендogenous лей-енкефаліну (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцил-аргініну діацетат – Даларгіну) та топічного фітоантимікробного препарату (суміш бісульфатів сангвінаріну і холеритрину з рослин родини макових: маклеї серцеподібної та маклеї дрібноплідної – Сангвіртрину) на початку лікування із наступним продовженням базисної терапії та використання Сангвіртрину, із урахуванням отриманих при обстеженні клінічних і лабораторних даних, встановлених у даній категорії пацієнтів порушень з боку психоемоційної сфери, розбалансованості пептидних регуляторних молекул та мікробних біотопів, забезпечуючи, відповідно, пептидомодулюючий та антибактеріальний ефекти, є патогенетично обґрунтованою.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Лебедюк М. Н., Бочарова В. В. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования). *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. Ред. В. П. Федотова, А. И. Макаrchука. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 336-345 [131].

2. Патент на корисну модель № 130470 Україна, МПК А61К36/00, А61К8/41, А61К8/64. Спосіб комплексного лікування вугрової хвороби / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. – № u201806207; заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23 [161].

3. Альтернативные методы коррекции нарушений микробиоты кожи при угревой болезни / Г. П. Пеклина, В. А. Бочаров, М. Н. Лебедюк, В. В. Бочарова.

Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал. 2015. № 2 (8). С. 74-79 [8].

4. Пеклина Г. П., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Клинические и лабораторные обоснования применения гиалуроновой кислоты в косметологии. *Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету: збірник.* Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2014. Вип. 21. Ч. I. С. 273-279 [162].

5. Бочаров В. А., Бочарова В. В. Місце дієтотерапії в комплексному лікуванні вугрової хвороби. *Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук: Збірник тез наукових робіт Міжнародної науково-практичної конференції, 5-6 червня 2015 р., Київ.* Київ, 2015. С. 20-23 [28].

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ

Ефективність проведеного лікування хворих на вугрову хворобу оцінювали за традиційною методикою, із урахуванням його переносимості та аналізу даних клінічних та лабораторних результатів із проведенням порівняння за всіма досліджуваними показниками між усіма терапевтичними групами.

Найближчі результати оцінювалися по завершенню терапії (тобто, через 2 місяці) на підставі даних динаміки досліджуваних клініко-лабораторних показників (клінічні прояви на шкірі і психоемоційний стан; показники мікробіоти шкіри і порожнини товстого кишечника; стан нейропептидів опіоїдної та неопіоїдної природи, ендогенних антимікробних пептидів, цитокінових регуляторних молекул).

Віддалені результати проведеної терапії упродовж півтора року (а саме – через 6, 12 та 18 місяців) оцінювалися за даними кількісного обліку рецидивів.

Проведене лікування у всіх хворих переносилося добре, у жодному випадку ускладнень та побічних реакцій не спостерігалось.

7.1 Клінічні результати лікування

Клінічні результати проведеної терапії в усіх групах оцінювали за динамікою регресу елементів висипки на шкірі шляхом кількісного їх обліку, при цьому обліку підлягали запальні зміни морфології шкіри. Психоемоційний стан пацієнтів оцінювали за наявністю/відсутністю депресивних станів та ступеня їх вираженості (в у. б., порівняно з даними до початку проведення лікування). При цьому кількісні показники ефлоресценцій на шкірі реєстрували на четвертому, шостому та восьмому тижнях лікування.

В табл. 7.1 наведено дані щодо динаміки елементів висипки у хворих на вугрову хворобу, що отримували стандартну терапію (перша група).

Таблиця 7.1 – Динаміка елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу першої групи (стандартна методика)

Елементи висипки (кількість)	Хворі на вугрову хворобу			
	До лікування (M±m)	Тижні лікування (M±m)		
		Четвертий	Шостий	Восьмий
Легкий клінічний перебіг (n=10)				
Папули	7,9 ± 0,9	5,5 ± 0,9*	4,9 ± 0,5*	3,1 ± 0,7**
Пустули	8,7 ± 0,5	4,9 ± 0,3*	3,9 ± 0,3**	2,1 ± 0,5***
Глибокі акне	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,5*	0,9 ± 0,5*
Середній клінічний перебіг (n=23)				
Папули	17,9 ± 1,6	10,9 ± 1,1*	5,7 ± 1,0***	4,6 ± 0,9***
Пустули	19,1 ± 1,1	11,4 ± 0,6*	8,2 ± 1,1**	6,2 ± 1,0***
Глибокі акне	2,6 ± 0,5	2,3 ± 0,6	1,6 ± 0,6*	1,1 ± 0,5**
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=8)				
Папули	22,5 ± 1,2	16,0 ± 1,0*	12,2 ± 0,5*	10,1 ± 1,0**
Пустули	24,5 ± 1,5	17,2 ± 1,2*	10,3 ± 1,0**	8,1 ± 0,3***
Глибокі акне	12,1 ± 1,1	11,0 ± 0,5	9,3 ± 0,5*	5,0 ± 0,5**

Примітка. Різниця між показниками до та після лікування достовірна при: $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **; $p < 0,001$ – ***.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.1, більш швидкий регрес висипки спостерігався у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом, а найбільш виражена динаміка регресу відмічалася з боку пустульозних елементів, у той час, як глибокі акне регресували в достовірно ($p < 0,05$) триваліші терміни.

Аналогічна тенденція відмічалась і у хворих із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби. Кількість папул на четвертому тижні зменшувалася на 39,1 % та 29,1 % (порівняно з даними до лікування), пустул – на 40,5 % та 29,6 %, глибоких акне – на 11,5 % та 9,1 %. Тобто,

достовірно ($p < 0,05$) більш добрі результати стосовно регресу папулопустульозної висипки спостерігалися вже на четвертому тижні, при цьому відповідна достовірна різниця динаміки глибоких акне починалася лише з шостого тижня.

У табл. 7.2 наведено дані щодо динаміки елементів висипки у хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група).

Таблиця 7.2 – Динаміка елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу другої групи

Елементи висипки (кількість)	Хворі на вугрову хворобу			
	До лікування (M±m)	Тижні лікування (M±m)		
		Четвертий	Шостий	Восьмий
Легкий клінічний перебіг (n=9)				
Папули	8,0 ± 0,8	4,8 ± 0,7*	2,9 ± 0,7**	1,8 ± 0,8***
Пустули	8,7 ± 0,5	4,0 ± 0,5**	2,2 ± 0,4***	1,0 ± 0,5***
Глибокі акне	1,0 ± 0,5	0,8 ± 0,4*	0,6 ± 0,5**	0,3 ± 0,5***
Середній клінічний перебіг (n=24)				
Папули	17,9 ± 1,6	8,5 ± 0,6**	4,2 ± 0,5***	2,3 ± 0,5***
Пустули	18,6 ± 1,1	9,1 ± 0,8**	4,8 ± 0,4***	3,1 ± 0,7***
Глибокі акне	2,7 ± 0,7	1,9 ± 0,6*	1,0 ± 0,6**	0,9 ± 0,6***
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=5)				
Папули	23,2 ± 1,3	14,0 ± 1,2*	10,6 ± 0,8**	8,0 ± 0,7**
Пустули	25,4 ± 1,2	15,0 ± 0,7*	8,8 ± 0,8**	7,0 ± 0,7***
Глибокі акне	12,2 ± 1,3	7,6 ± 0,5*	5,0 ± 0,7**	3,8 ± 0,8***

Примітка. Різниця між показниками до та після лікування достовірна при: $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **; $p < 0,001$ – ***.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.2, після проведеного комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну – Даларгіну) більш швидкий регрес висипки спостерігався у хворих із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби, при цьому першими регресували пустули, потім – папули, і в останню чергу – глибокі акне-елементи (тобто їх регрес відбувався протягом усього періоду спостереження). На четвертому тижні спостерігалася інволюція половини пустульозних елементів (порівняно з даними до початку лікування), їх кількість зменшувалася на 54,1 % у пацієнтів із легким клінічним перебігом захворювання та на 51,0 % – із середнім; кількість папул при цьому зменшувалася на 40,1 % та 52,6 %, відповідно; динаміка регресу глибоких елементів акне відбувалася повільно і зменшувалася на четвертому тижні лише на третину майже у всіх хворих із максимальним показником на восьмому тижні (кількість пустул зменшувалася на 88,5 % та 83,3 %, папул – на 77,5 % та 87,1 %, глибоких акне – на 70,0 % та 68,4 %, відповідно). У хворих із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби після проведеного комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення Даларгіну) динаміка була менш вираженою порівняно з даними у хворих із легким та середнім клінічним перебігом: на четвертому тижні кількість пустульозних елементів висипки зменшувалася на 40,8 %, папульозних – на 39,8 %; на восьмому тижні спостерігалася їх мінімальна кількість (порівняно як з даними до початку лікування, так і з показниками на четвертому та шостому тижнях), знижуючись, відповідно на 72,5 % і 65,5 %; середні показники глибоких елементів акне при цьому зменшувалися на 37,9 % та 68,8 %, відповідно.

У табл. 7.3 наведено дані щодо динаміки елементів висипки у хворих на вугрову хворобу, що отримували фітоантимікробну терапію (Сангвірітрину).

Як свідчать дані наведені в табл. 7.3, тенденція стосовно етапності інволюції морфологічних змін шкіри зберігалася практично такою ж, як і у пацієнтів із вугровою хворобою першої та другої терапевтичних груп (тобто,

які отримували лише стандартну терапію та комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії), але терміни регресу відрізнялися. Так, кількість пустул у середньому на четвертому тижні у хворих із легким клінічним перебігом зменшувалася (у порівнянні з початковими показниками – до лікування) на 48,7 %, папул – на 34,2 %; на восьмому тижні аналогічні показники знижувалися на дві третини (відповідно, на 79,1 % та 63,3 %). Інволюція глибоких елементів акне при цьому досягала таких значень лише на восьмому тижні. У хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу елементи висипки на шкірі регресували дещо довше, при цьому кількість пустул на четвертому тижні зменшувалася на 40,8 %, папул – на 45,7 %, глибоких елементів – на 18,1 %. Максимальне зниження спостерігалось лише на восьмому тижні, зниження кількості на 73,1 %, 78,9 % та 64,3 %, відповідно.

Таблиця 7.3 – Динаміка елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу третьої групи

Елементи висипки (кількість)	Хворі на вугрову хворобу			
	До лікування (M±m)	Тижні лікування (M±m)		
		Четвертий	Шостий	Восьмий
Легкий клінічний перебіг (n=22)				
Папули	7,9 ± 0,8	5,2 ± 0,9*	4,1 ± 0,8*	2,9 ± 0,6**
Пустули	8,6 ± 0,4	4,4 ± 0,5*	3,1 ± 0,3**	1,8 ± 0,3***
Глибокі акне	1,0 ± 0,5	0,9 ± 0,5	0,7 ± 0,4*	0,5**
Середній клінічний перебіг (n=43)				
Папули	18,0 ± 1,6	9,8 ± 0,9*	5,0 ± 0,8***	3,8 ± 0,9***
Пустули	18,6 ± 1,1	11,0 ± 0,6*	7,9 ± 0,5**	5,0 ± 0,5***
Глибокі акне	2,8 ± 0,8	2,3 ± 0,4*	1,5 ± 0,7*	1,0 ± 0,5**

Примітка. Різниця між показниками до та після лікування достовірна при: p<0,05 – *; p<0,01 – **; p<0,001 – ***.

У табл. 7.4 наведено дані щодо динаміки елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта – основна група).

Таблиця 7.4 – Динаміка елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу четвертої групи

Елементи висипки (кількість)	Хворі на вугрову хворобу			
	До лікування (M±m)	Тижні лікування (M±m)		
		Четвертий	Шостий	Восьмий
Середній клінічний перебіг (n=69)				
Папули	18,1 ± 1,4	8,1 ± 1,2**	2,8 ± 0,7***	1,5 ± 0,8***
Пустули	19,3 ± 1,0	9,1 ± 1,6**	3,2 ± 0,7***	1,1 ± 0,7***
Глибокі акне	2,7 ± 0,7	1,7 ± 0,6*	0,9 ± 0,3**	0,8 ± 0,4**
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=10)				
Папули	23,2 ± 1,2	11,3 ± 1,0**	8,0 ± 0,8**	6,2 ± 0,6***
Пустули	25,4 ± 1,4	12,2 ± 1,2**	6,1 ± 0,5***	4,7 ± 0,5***
Глибокі акне	12,4 ± 1,0	5,1 ± 0,6**	3,9 ± 0,3***	2,1 ± 0,5***

Примітка. Різниця між показниками до та після лікування достовірна при: $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **; $p < 0,001$ – ***.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.4, найбільш добрі результати комплексного лікування хворих на вугрову хворобу з послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії спостерігалися у пацієнтів із середнім клінічним перебігом дерматозу – практичне досягнення клінічного одужання/клінічної ремісії на восьмому тижні. У пацієнтів із помірно тяжким ступенем клінічного перебігу вугрової хвороби цієї ж терапевтичної групи в результаті проведеного їм лікування

вдалося досягти значного покращення стану також уже на восьмому тижні. Так, при середньому клінічному перебігу вугрової хвороби (порівняно з даними до початку лікування) на четвертому тижні кількість пустульозних елементів висипки зменшувалася на 52,8 %, на восьмому – на 94,3 %, кількість папул зменшувалася на 55,2 % та 91,7 %, відповідно. Найбільш виражений регрес глибоких акне-елементів, практично на дві третини, спостерігався на восьмому тижні (зменшення кількості на 70,4 %). У пацієнтів даної терапевтичної групи з помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу кількість пустульозних елементів висипки на четвертому тижні зменшувалася (порівняно із середніми показниками до лікування) на 51,9 %, на восьмому – на 81,5 %, папул – на 51,2 % та 73,3 %, відповідно. Глибокі елементи висипки у найбільшій мірі регресували на восьмому тижні як у пацієнтів із середнім, так і помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу, знижуючись на 70,4 % та 83,1 % відповідно.

Отже, отримані результати свідчать про найбільш виражений позитивний вплив на динаміку висипки на шкірі при акне комплексної методики терапії, що полягає у послідовному призначенні пептидомодулюючої (синтетичного аналогу лей-енкефаліну – Даларгіну) і фітоантимікробної (препарату рослинного походження в якості місцевого засобу – Сангвіртрину) терапії із наступною базисною терапією та використанням Сангвіртрину, дозволяє на восьмому тижні досягати клінічного одужання/клінічної ремісії у пацієнтів даної групи із середнім клінічним перебігом дерматозу та забезпечує значне покращення у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом захворювання. Порівняльний аналіз терапевтичної клінічної ефективності лікування із використанням різних методів відносно папул і пустул наведено на рис. 7.1–7.3. На рис. 7.1 наведено динаміку регресу папул та пустул у хворих на вугрову хворобу легкого клінічного перебігу дерматозу, що отримували лікування різними методами (стандартна методика – перша група; комплексне лікування з використанням пептидомодулюючої терапії – друга група; комплексне лікування з використанням фітоантимікробної терапії – третя група).

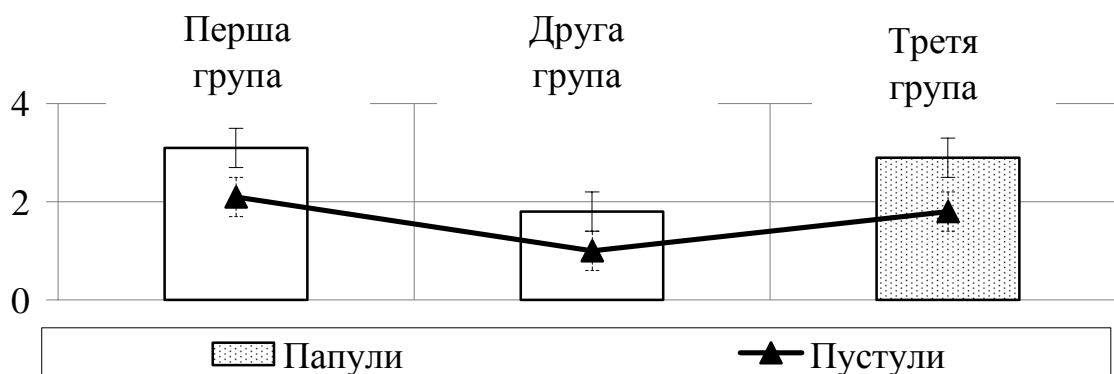


Рисунок 7.1 – Динаміка регресу папул та пустул (середня кількість) у хворих на вугрову хворобу легкого клінічного перебігу після лікування різними методами

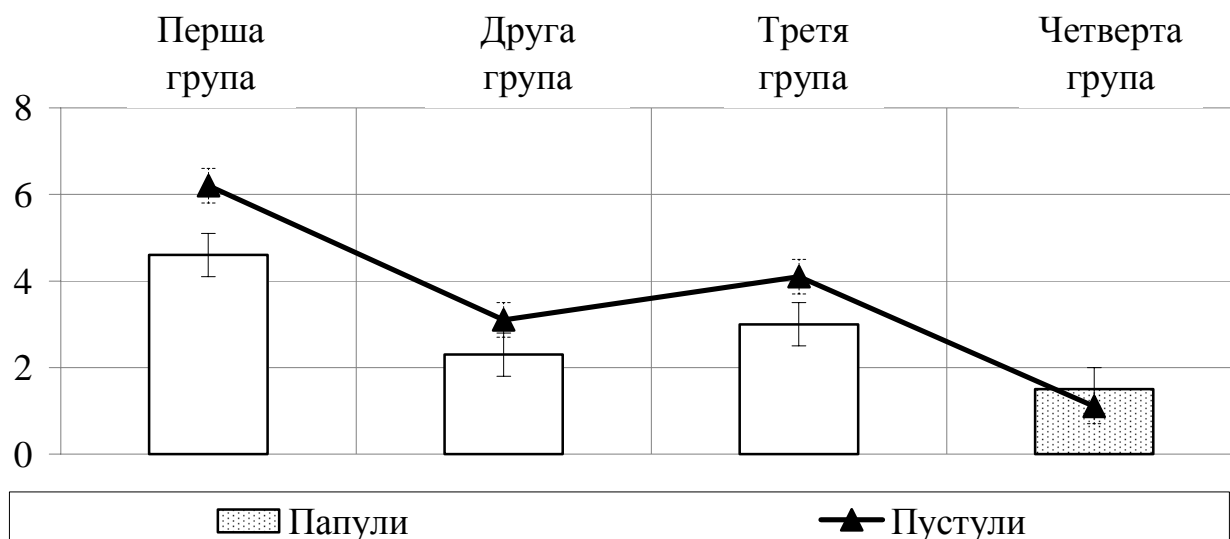


Рисунок 7.2 – Динаміка регресу папул та пустул (середня кількість) у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.1, найбільш виражена інволюція папульозних та пустульозних елементів висипки у пацієнтів груп порівняння спостерігалася у хворих другої групи, пацієнти якої в системі комплексного лікування отримували синтетичний аналог лей-енкефаліну (Даларгін), що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від аналогічних середніх показників першої групи (стандартне лікування) як стосовно динаміки папул, так і пустул. У той

же час, не дивлячись на дещо нижчі середні показники у пацієнтів третьої групи (що отримували на тлі стандартного лікування фітоантимікробний засіб Сангвіртрин), порівняно з першою, достовірної різниці між регресом вищезазначених елементів висипки не відмічалось ($p > 0,05$).

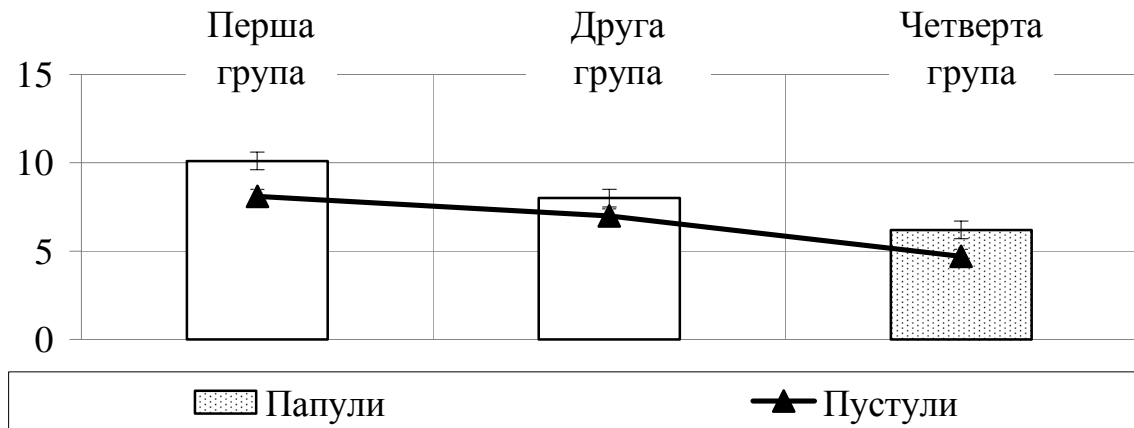


Рисунок 7.3 – Динаміка регресу папул та пустул (середня кількість) у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рис. 7.2 наведено динаміку регресу папул та пустул у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом дерматозу, що отримували лікування за різними методами (стандартна методика – перша група; комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії – друга група; комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії – третя група; комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії – четверта група).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.2, найбільш виражена динаміка регресу гострозапальних (папул та пустул) елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу спостерігалася в четвертій (основній) групі, пацієнти якої на початковому етапі отримували пептидомодулюючу (синтетичний аналог лей-енкефаліну Даларгін) та фітоантимікробну терапію (топічний рослинний засіб Сангвіртрин) із

наступним базисним лікуванням разом із Сангвірітрином. При цьому достовірна різниця спостерігалася між динамікою пустульозних елементів висипки у пацієнтів четвертої групи з показниками першої ($p < 0,001$), другої ($p < 0,01$) та третьої ($p < 0,01$) груп; різниця стосовно динаміки папульозних елементів висипки була достовірною між даними показниками пацієнтів четвертої і першої ($p < 0,01$) та четвертої і третьої ($p < 0,05$), у той час як у порівнянні четвертої групи з другою, результати хоча й дещо відрізнялися, але достовірної різниці не спостерігалася ($p > 0,05$). Майже така ж закономірність регресу елементів висипки у хворих на вугрову хворобу на восьмому тижні спостерігалася і у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу (другої та четвертої терапевтичних груп) (рис. 7.3).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.3, динаміка регресу гострозапальних (папул та пустул) елементів висипки на шкірі у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу після проведення комплексного лікування із послідовним призначенням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта, основна група) достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася від результатів у пацієнтів, що отримували лише стандартну (перша група) та пептидомодулюючу терапію (друга група), хоча кількість елементів (порівняно з даними аналогічних терапевтичних груп, але із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби) відповідала не клінічному одужанню, а значному поліпшенню.

Таким чином, найбільш добрі найближчі клінічні результати після проведеного лікування у хворих на вугрову хворобу із середнім і помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу спостерігалися у пацієнтів четвертої (основної) терапевтичної групи, що в системі комплексного лікування послідовно отримували пептидомодулюючу та фітоантимікробну терапію, яка дозволяє зменшити у середньому кількість гострозапальних елементів висипки (порівняно з показниками до початку лікування) на 94,3 % і 81,5 % – пустул, 91,7 % і 73,3 % – папул та 70,4 % і 83,1 % – глибоких акне, відповідно. При цьому, як і в інших терапевтичних групах, першими регресували пустули, а

регрес глибоких акне-елементів відбувався більш повільно з максимальним їх зменшенням лише на восьмому тижні. Добрі клінічні результати спостерігалися і при лікуванні хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом, які отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група), що забезпечує практично повний регрес гострозапальних ефлоресценцій і досягнення клінічного одужання/клінічної ремісії та достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися від результатів аналогічної категорії хворих (із легким клінічним перебігом), що отримували лікування за стандартною методикою (перша група). При цьому у хворих другої групи кількість пустульозних елементів (порівняно з даними до початку проведення лікування) зменшувалася на 88,5 %, папульозних – на 77,5; у хворих першої групи – на 75,8 %, 60,8 %, відповідно; у пацієнтів третьої групи (також із легким клінічним перебігом дерматозу) дані показники були дещо кращими за аналогічні, ніж у першій та менш вираженими – порівняно з другою (79,1 %, 63,3 %, відповідно), але достовірної різниці між ними не спостерігалось ($p > 0,05$).

Динаміка щодо вираженості проявів депресивних станів у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування також відрізнялася. Так, у хворих на вугрову хворобу, що отримували стандартне лікування (перша група), у середньому, ступінь вираженості депресивних станів зменшувався, при цьому до лікування середній бал по групі становив $(2,03 \pm 0,6)$ у. б., після – $(1,65 \pm 0,7)$ у. б., але достовірної різниці між ними не спостерігалось ($p > 0,05$). У той же час, аналіз даних залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу дерматозу свідчить про найбільш виразнішу динаміку змін у пацієнтів із легким перебігом (до лікування депресивні стани легкого ступеня спостерігалися у 7 із 10 хворих, після лікування у 3 – без динаміки та у 4 проявів депресивних станів не відмічалось взагалі). У хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби цієї ж (першої) групи змінювався ступінь вираженості депресивних станів (до лікування депресивні стани спостерігалися у всіх хворих), при цьому позитивна динаміка спостерігалася у 7 із 23, у решти – позитивної динаміки не спостерігалось; у хворих із помірно тяжким перебігом із 8 пацієнтів після

проведеної терапії позитивна динаміка (тобто зменшення ступеня вираженості) спостерігалася у 3, у той час як у 5 він не змінювався. Тобто, якщо позитивна динаміка (відсутність та/або зниження ступеня вираженості депресивних станів) у хворих із легким клінічним перебігом вугрової хвороби спостерігалася більш ніж у половини пацієнтів (57,1 %), то у хворих із середнім та помірно тяжким перебігом дерматозу вона складала лише третину (30,4 % та 37,5 %, відповідно). Більш краща динаміка стосовно вираженості/відсутності депресивних станів спостерігалася у хворих на вугрову хворобу, яким в системі комплексного лікування призначалася пептидомодулююча терапія (друга група). При цьому, якщо у середньому по групі до лікування ступінь вираженості депресивних станів становив $(1,71 \pm 0,8)$ у. б., то після – $(1,05 \pm 0,8)$ у. б.; у пацієнтів із легким клінічним перебігом вугрової хвороби до лікування депресивні стани спостерігалися у 6 із 9, після – вони залишилися лише у 1 (16,7 %); у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу, у яких депресивні стани різного ступеня вираженості до лікування спостерігалися у всіх 24 (середній бал становив $(1,83 \pm 0,3)$ у. б.), після його проведення вони не спостерігалися у 5 (20,8 %), у 10 (41,7 %) – знижувався ступінь їх вираженості, у решти 9 (37,5 %) – показники не змінювалися (середній бал після проведення комплексного лікування становив $(1,16 \pm 0,7)$ у. б.); у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби, де також депресивні стани (як і у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання) до проведення їм лікування відмічалися у всіх, після комплексного лікування ступінь їх вираженості зменшувався у 4 із 5 (80 %), у 1 – залишався незмінним.

У хворих на вугрову хворобу, яким на тлі стандартного лікування призначалася фітоантимікробна терапія (третя група), позитивна динаміка порівняно з пацієнтами другої групи (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії), була менш вираженою та дещо відрізнялася від результатів у пацієнтів першої групи (стандартна терапія). Так, у середньому по групі, до лікування ступінь вираженості депресивних станів становив $(1,42 \pm 0,7)$ у. б., після – $(1,0 \pm 0,7)$ у. б. При цьому, у пацієнтів із легким

клінічним перебігом вугрової хвороби до лікування депресивні стани спостерігалися у 13 із 22, після – вони залишилися лише у 4 (30,8 %); у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу, у яких депресивні стани різного ступеня виразності до лікування спостерігалися у всіх 43 (середній бал складав $(1,83 \pm 0,4)$ у. б.), після його проведення ступінь їх вираженості знижувався у 18 (41,9 %), у решти – залишався без змін (середній бал після проведення комплексного лікування складав $(1,42 \pm 0,5)$ у. б.).

Динаміка ступеня вираженості депресивних станів у хворих, яким призначалася послідовно пептидомодулююча та фітоантимікробна терапія із наступним базисним лікуванням (четверта, основна група), була найбільш вираженою у пацієнтів із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби. Так, у середньому по групі ступінь вираженості депресивних станів становив $(2,07 \pm 0,6)$ у. б., після – $(1,01 \pm 0,7)$ у. б. При цьому, у пацієнтів із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби, у яких депресивні стани різного ступеня вираженості до лікування спостерігалися у всіх 69 (середній бал становив $(1,84 \pm 0,4)$ у. б.), після його проведення вони не спостерігалися у 19 (27,5 %), у 47 (68,1 %) – знижувався ступінь їх вираженості, у решти 3 (4,4 %) – показники не змінювалися; у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби, де також депресивні стани (як і у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання) до проведення їм лікування відмічались у всіх 10, після комплексного лікування, ступінь їх виразності зменшувався також у всіх пацієнтів (середній бал до лікування складав $(2,90 \pm 0,2)$ у. б., після – $(1,90 \pm 0,2)$ у. б.; $p < 0,05$). У табл. 7.5 наведено динаміку депресивних станів у хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.5, при легкому клінічному перебігу вугрової хвороби найбільш виражений ефект стосовно динаміки депресивних станів спостерігався у пацієнтів другої групи (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії), при цьому у них на 26,2 % частіше забезпечувалася відсутність депресивних станів порівняно з хворими, що отримували стандартну терапію (перша група), та на 14,0 % – частіше, ніж у пацієнтів третьої групи (із призначенням фітоантимікробної терапії).

Таблиця 7.5 – Динаміка ступеня виразності депресивних станів у хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами

Групи хворих	Депресивні стани			
	До лікування (n)	Після лікування n (%)		
		Відсутні	Зниження ступеня	Без змін
Легкий клінічний перебіг (n=41)				
Перша група (n=10)	7	4 (57,1 %)	-	3 (42,9 %)
Друга група (n=9)	6	5 (83,3 %)	-	1 (16,7 %)
Третя група (n=22)	13	9 (69,2 %)	-	4 (30,8 %)
Середній клінічний перебіг (n=159)				
Перша група (n=23)	23	-	7 (30,4 %)	16 (69,6 %)
Друга група (n=24)	24	5 (20,8 %)	10 (41,7 %)	9 (37,5 %)
Третя група (n=43)	43	-	18 (41,9 %)	25 (58,1 %)
Четверта група (n=69)	69	19 (27,5 %)	47 (68,1 %)	3 (4,4 %)
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=23)				
Перша група (n=8)	8	-	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)
Друга група (n=5)	5	-	4 (80,0 %)	1 (20,0 %)
Четверта група (n=10)	10	-	10 (100,0 %)	-

У хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби найбільш виражений вплив на психофізіологічний стан хворих забезпечувався також при комплексному лікуванні із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група), а максимальний – при проведенні комплексного лікування із послідовним призначенням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група), забезпечуючи відсутність депресивних станів у 20,8 % та 27,5 % пацієнтів, чого не вдалося досягти у пацієнтів першої та третьої груп (що отримували стандартне лікування та комплексну терапію із використанням фітоантимікробного засобу, відповідно). Позитивна динаміка у цієї категорії

хворих (середнього клінічного перебігу вугрової хвороби), тобто зменшення ступеня вираженості депресивних станів, частіше спостерігалася у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група), що на 37,7 % більше за аналогічні показники пацієнтів, що отримували стандартну терапію (перша група), та на 26,4 % і 26,2 % більше за показники у хворих, що отримували комплексне лікування із призначенням лише пептидомодулюючої (друга група) або лише фітоантимікробної терапії (третя група). У хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу, де ступінь вираженості клінічних проявів депресивних станів до проведення їм лікування був найбільшим (порівняно з хворими з легким та середнім клінічним перебігом захворювання), позитивна динаміка спостерігалася у всіх хворих четвертої та у 80 % другої груп.

Таким чином, найбільш виражений терапевтичний ефект на клінічні показники у хворих на вугрову хворобу здійснює комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну – Даларгіну) та фітоантимікробної (рослинний засіб Сангвірітрин) терапії (четверта група), дозволяє скоротити терміни регресу гострозапальних елементів висипки на шкірі, що спостерігалася на фоні значного покращення психофізіологічного стану таких пацієнтів і свідчить про високу клінічну ефективність даної методики лікування.

7.2 Результати лабораторних обстежень після лікування

Після проведення лікування у тих же 117 хворих на вугрову хворобу (що й до початку лікування) було проведено лабораторні дослідження мікробіоти шкіри і порожнини товстого кишечника та стан пептидних регуляторних молекул. При дослідженні мікробіоти шкіри в осередках її ушкодження у хворих на вугрову хворобу після проведеної терапії спостерігалися кількісно-видові її зміни, що мали певні особливості при різних методиках терапії.

У хворих на вугрову хворобу, що отримували стандартне лікування (перша група), кількісний показник мікробного обмінення шкіри не перевищував 10^5 КУО/см², кількість виділених штамів бактерій становила 55, у той час як до лікування було виділено 66. Після проведеного лікування спостерігалось збільшення кількості висіяних мікробних асоціацій (із 22 до 25) та, відповідно, зменшення кількості монокультур (із 8 до 5). Серед висіяних штамів переважали представники роду *Staphylococcus*, зокрема коагулазонегативні їх види (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*), а також *Propionibacterium acnes* і дещо рідше – *Staphylococcus aureus*. Монокультури були представлені такими видами як *Staphylococcus epidermidis* (у 4) та *Streptococcus pyogenes* (у 2). На рис. 7.4 наведено дані мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу першої групи, що отримували стандартне лікування до та після лікування.

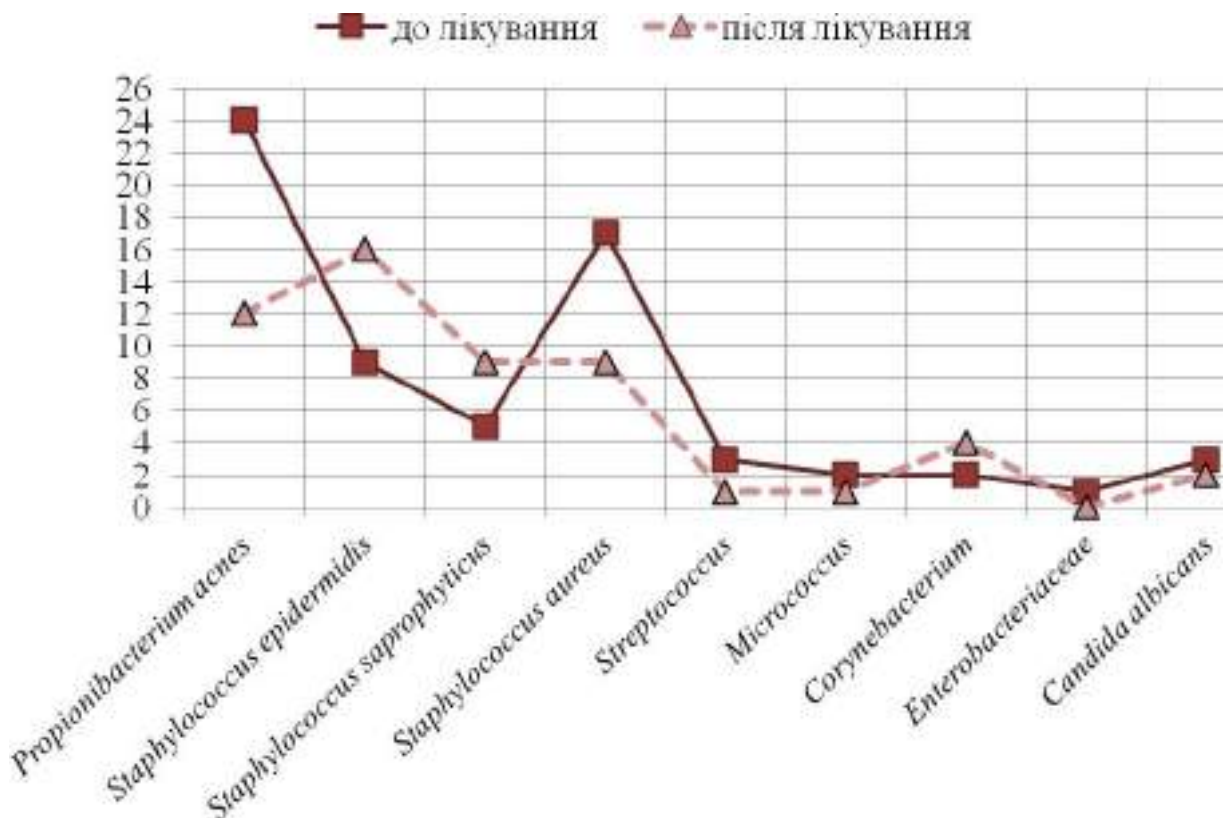


Рисунок 7.4 – Склад мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу першої групи до та після лікування (кількість пацієнтів)

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.4, у хворих на вугрову хворобу частота висівання *Propionibacterium acnes* після проведеного лікування стандартним методом скоротилася вдвічі, при цьому його кількісні значення також зменшилися (середні показники по групі до проведення терапії становили $(18,0 \pm 0,9)$ КУО/см², після – $(11,8 \pm 1,0)$ КУО/см²). Практично така ж тенденція спостерігалася і відносно *Staphylococcus aureus*, частота висівання якого у хворих на вугрову хворобу також зменшувалася практично в два рази зі зниженням і його кількості в осередках ушкодження (середні показники до лікування складала $(14,2 \pm 1,3)$ КУО/см², після – $(11,2 \pm 1,2)$ КУО/см²). Такі зміни спостерігалися на фоні зростання частоти висівання *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus saprophyticus* (на 43,5 % та 44,4 %, відповідно), при цьому їх кількісні показники в біотопах шкіри також змінювалися, маючи різну спрямованість (у середньому кількість *Staphylococcus epidermidis* до лікування становила $(33,7 \pm 1,4)$ КУО/см², після – $(26,6 \pm 1,1)$ КУО/см²; *Staphylococcus saprophyticus*, відповідно – $(2,6 \pm 0,5)$, $(9,1 \pm 0,6)$ КУО/см²).

У хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування з використанням пептидомодулюючої (Даларгін) терапії (друга група) кількісний показник мікробного обсіменіння шкіри не перевищував 10^4 КУО/см², кількість виділених штамів бактерій складала 57, у той час як до лікування було виділено 75. Після проведеного лікування спостерігалася збільшення кількості висіяних мікробних асоціацій (із 23 до 29) та, відповідно, зменшення кількості монокультур (з 11 до 5, відповідно). Найчастіше у складі мікробних асоціацій висівалися штами виду *Staphylococcus epidermidis*, порівняно з якими майже удвічі рідше ідентифікували *Staphylococcus saprophyticus*, і утричі – такі види як *Propionibacterium acnes* та *Staphylococcus aureus*; монокультури були представлені також *Staphylococcus epidermidis* (у 3) та *Staphylococcus saprophyticus* (у 2) – рис. 7.5.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.5, у хворих на вугрову хворобу другої групи частота висівання *Propionibacterium acnes* після проведеного лікування скоротилася більш ніж утричі, при цьому його кількісні значення також

зменшувалися (середні показники по групі до проведення терапії склали $(18,0 \pm 0,7)$ КУО/см², після – $(9,3 \pm 0,5)$ КУО/см²). Практично така ж тенденція спостерігалася і відносно *Staphylococcus aureus*, частота висівання якого після проведеної терапії зменшувалася практично у три рази з одночасним зниженням його кількості в біотопах шкіри (середні показники до лікування становили $(15,5 \pm 1,1)$ КУО/см², після – $(8,3 \pm 1,0)$ КУО/см²). На фоні зниження частоти висівання та кількісних показників т. з. мутуалістів/коменсалів (*Propionibacterium acnes* і *Staphylococcus aureus*) спостерігалася зростання частоти висівання *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus saprophyticus* (на 52,4 % та 61,5 %, відповідно), при цьому їх кількісні показники в біотопах шкіри також змінювалися (кількість *Staphylococcus epidermidis* зменшувалася з $(35,2 \pm 1,0)$ до $(20,3 \pm 1,1)$ КУО/см²; кількісні показники *Staphylococcus saprophyticus*, навпаки – підвищувалися із $(2,4 \pm 0,5)$ до $(10,1 \pm 0,9)$ КУО/см²).

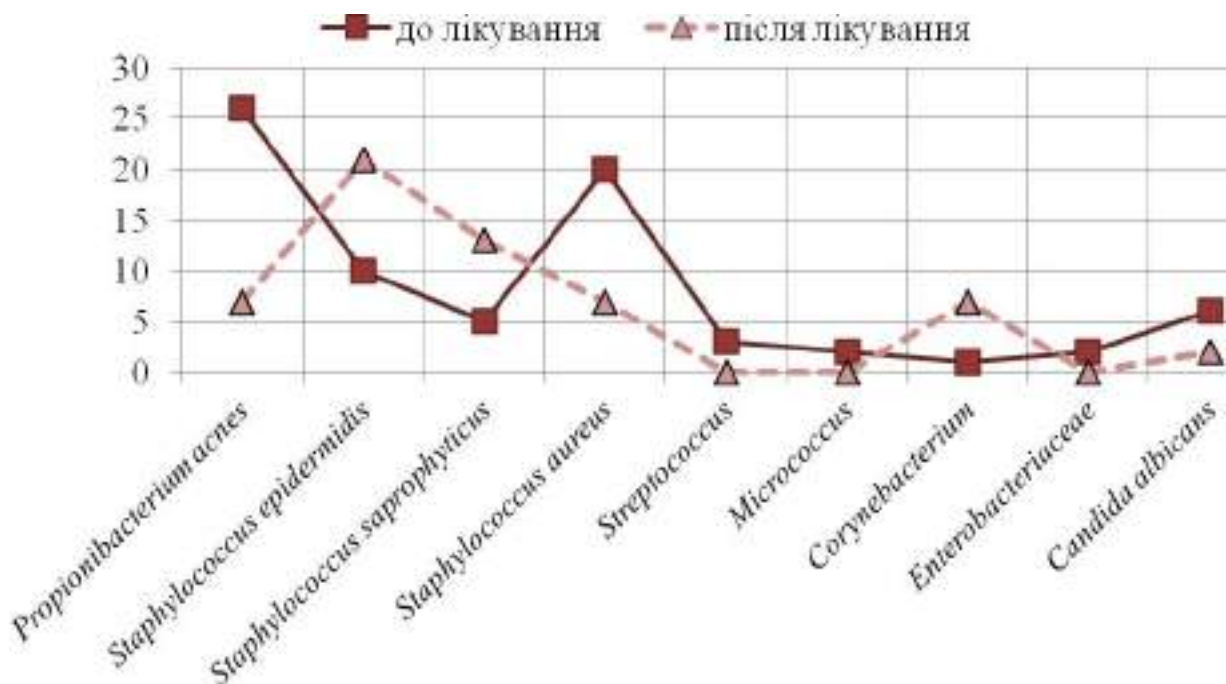


Рисунок 7.5 – Склад мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу другої групи до та після лікування (кількість пацієнтів)

У хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із використанням фітоантимікробної (Сангвірїтрин) терапії (третья група) кількісний показник мікробного обсіменіння шкіри також (як і у хворих другої групи) не перевищував 10^4 КУО/см², кількість виділених штамів бактерій складала 41, у той час як до лікування було виділено 48. Після проведеного лікування спостерігалось збільшення кількості висіяних мікробних асоціацій (із 14 до 17) та зменшення кількості монокультур (з 8 до 4, відповідно). Серед висіяних штамів переважав вид *Staphylococcus epidermidis* в асоціаціях із *Staphylococcus saprophyticus*, *Corynebacterium minutissimum* та *Propionibacterium acnes*; при цьому *Staphylococcus aureus* ідентифікувався удвічі рідше (порівняно з показниками до лікування). Монокультури були представлені такими видами як *Staphylococcus saprophyticus* (у 3) і *Staphylococcus epidermidis* (у 1). Дані мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу третьої групи, що отримували комплексне лікування з використанням фітоантимікробної терапії (у динаміці) наведено на рис. 7.6.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.6, у хворих на вугрову хворобу третьої групи (що отримували комплексну терапію з використанням фітоантимікробного засобу Сангвірїтрину) частота висівання *Propionibacterium acnes* після проведеного лікування скоротилася на чверть, при цьому його кількісні значення також зменшувалися (середні показники по групі до проведення терапії складала $(18,0 \pm 0,9)$ КУО/см², після – $(9,7 \pm 0,8)$ КУО/см²). Практично така ж тенденція спостерігалася і відносно *Staphylococcus aureus*, частота висівання якого після проведеної терапії зменшувалася більш ніж у два рази з одночасним зниженням його кількості в біотопах шкіри (середні показники до лікування складала $(14,0 \pm 1,3)$ КУО/см², після – $(8,2 \pm 0,8)$ КУО/см²). Водночас, у пацієнтів, що отримували комплексне лікування з використанням фітоантимікробної терапії, спостерігалось зростання частоти висівання представників резидентної мікробіоти шкіри – *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus saprophyticus* (відповідно на 33,3 % та 50 %), при цьому загальна їх кількість у біотопах шкіри пацієнтів також зазнала змін (якщо

до лікування середня кількість *Staphylococcus epidermidis* в осередках ушкодження шкіри становила $(34,0 \pm 1,3)$ КУО/см², то після – $(18,2 \pm 1,0)$ КУО/см²; кількість *Staphylococcus saprophyticus* змінювалася навпаки – із $(2,5 \pm 0,5)$ КУО/см² до лікування зростає до $(11,5 \pm 1,1)$ КУО/см² після його проведення.

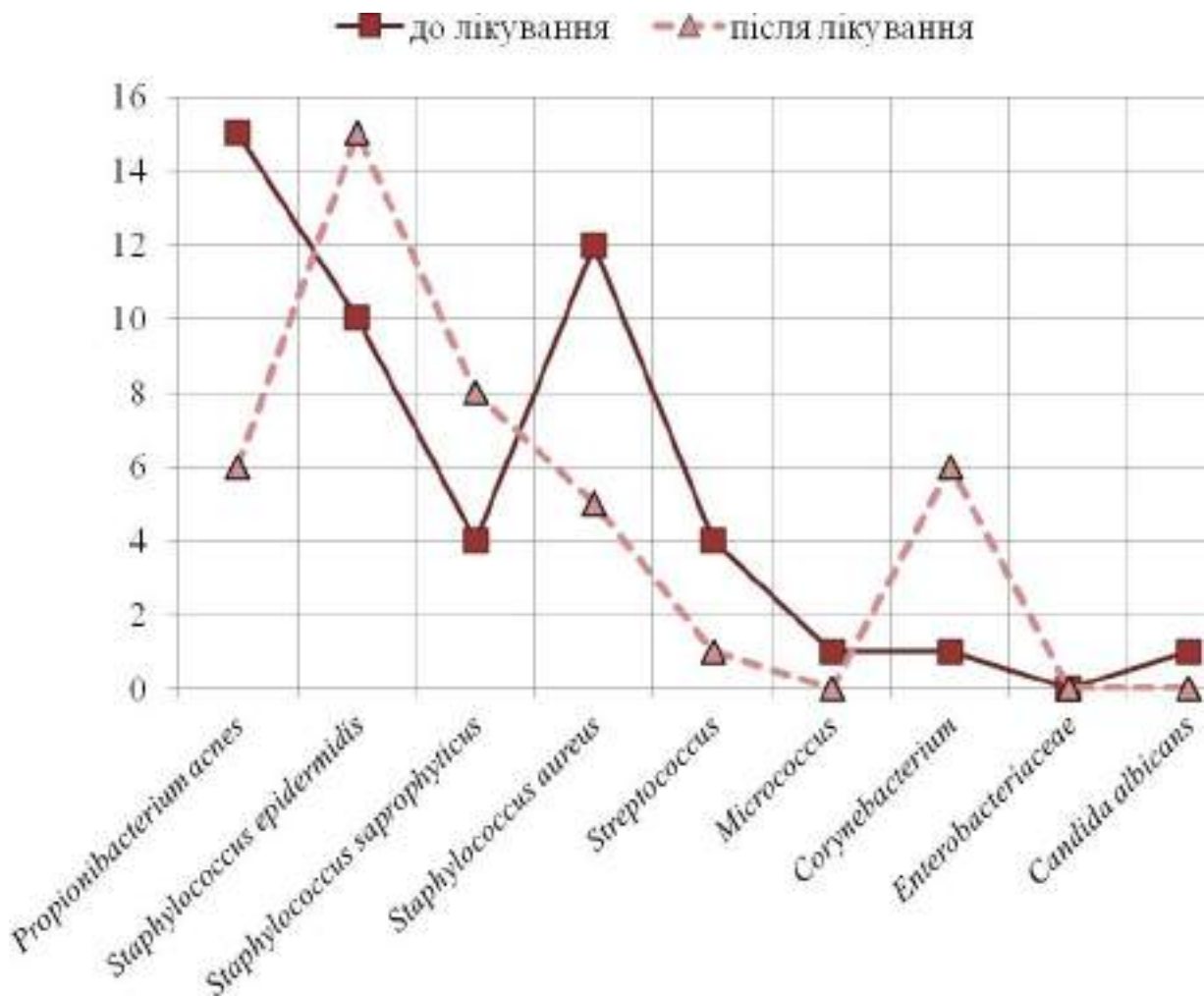


Рисунок 7.6 – Склад мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу третьої групи до та після лікування (кількість пацієнтів)

У хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) та фітоантимікробної (топічного засобу Сангвірітрину) терапії (четверта група) кількісний показник мікробного обміненія шкіри не перевищував 10^4 КУО/см², сумарний показник виділених

штамів бактерій складав 61, у той час як до лікування було виділено 74. Після проведеного лікування спостерігалось збільшення кількості висіяних мікробних асоціацій (із 20 до 27) та зменшення кількості монокультур (з 11 до 4, відповідно). Серед висіяних штамів переважав вид *Staphylococcus epidermidis* в асоціаціях із *Staphylococcus saprophyticus*, *Corynebacterium minutissimum*. Частота висівання виду *Propionibacterium acnes* після проведеного лікування у пацієнтів четвертої групи зменшилася у чотири рази, *Staphylococcus aureus* – більш ніж утричі (порівняно з показниками до лікування). Монокультури були представлені такими видами, як *Staphylococcus saprophyticus* (у 2), *Corynebacterium minutissimum* (у 1) і *Staphylococcus epidermidis* (у 1). Дані мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу четвертої групи, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (у динаміці), наведено на рис. 7.7.

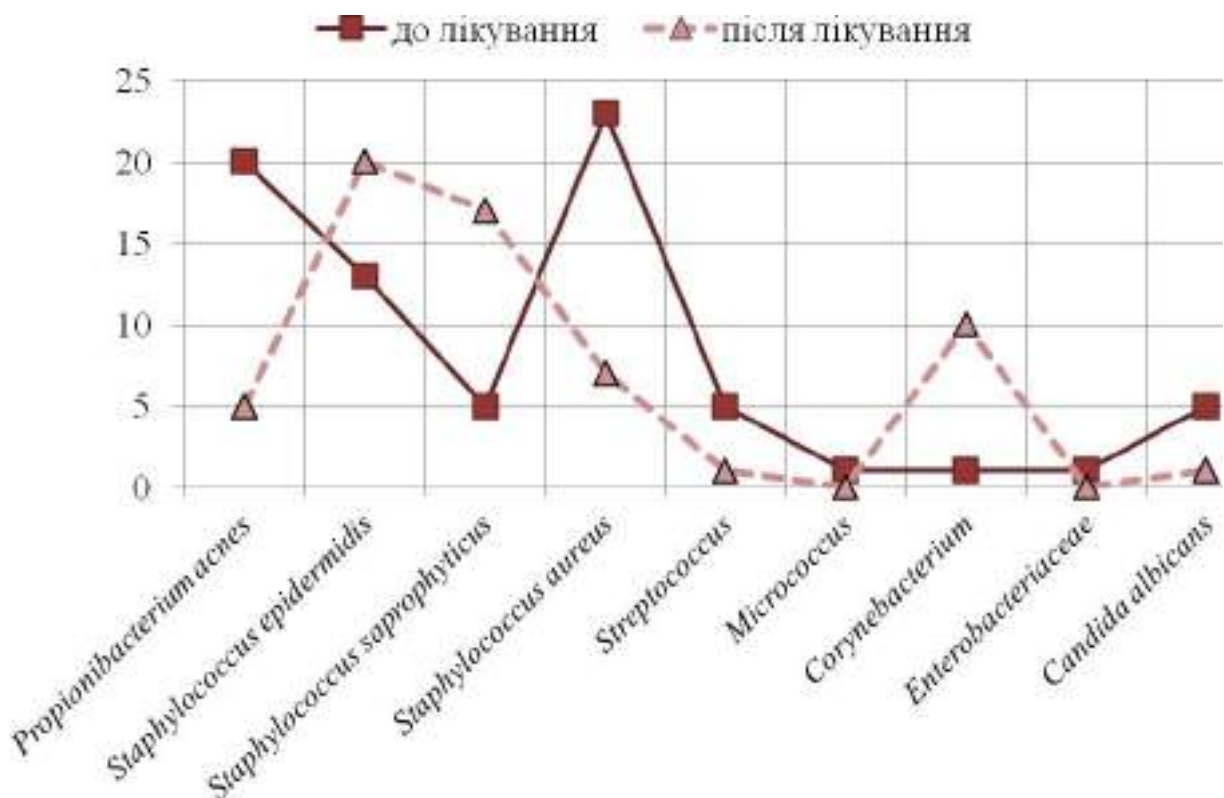


Рисунок 7.7 – Склад мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу четвертої групи до та після лікування (кількість пацієнтів)

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.7, у хворих на вугрову хворобу після проведення їм комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвірїтрин) терапії, спостерігалася найбільш виражена динаміка стосовно частоти висівання у пацієнтів *Propionibacterium acnes* (як і зазначалося вище), з одночасним зниженням його кількості в біотопах шкіри (якщо середні показники його кількості до початку лікування становили $(18,0 \pm 0,7)$ КУО/см², то після вони знижувалися до $(9,0 \pm 0,8)$ КУО/см²). На фоні цього відбувалося виражене збільшення частоти висівання представників роду *Staphylococcus*, а саме їх коагулазонегативних видів *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus saprophyticus* (відповідно на 33,3 % та 70,6 %), при цьому загальна їх кількість у біотопах шкіри пацієнтів також змінювалася, досягаючи рівня фізіологічних значень/норми (якщо до лікування середня кількість *Staphylococcus epidermidis* в осередках ушкодження шкіри становила $(34,7 \pm 1,3)$ КУО/см², то після – $(17,3 \pm 1,3)$ КУО/см²; кількість *Staphylococcus saprophyticus* – $(2,6 \pm 0,5)$ та $(11,9 \pm 0,9)$ КУО/см², відповідно). У пацієнтів даної групи після проведення їм терапії спостерігалася також зростання частоти висівання резидентних мікроорганізмів роду *Corynebacterium*, зокрема такого його виду, як *Corynebacterium minutissimum*, переважно – у складі мікробних асоціацій.

Отже, після проведеної терапії у хворих на вугрову хворобу всіх терапевтичних груп спостерігалася позитивна динаміка мікробіоти шкіри, що характеризувалася певними особливостями таких змін залежно від методики лікування. При цьому найбільш виражений ефект відмічався після застосування комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії одночасно (пацієнти четвертої терапевтичної групи). У пацієнтів усіх груп спостерігалася збільшення частоти висівання мікробних асоціацій. Частота висівання *Propionibacterium acnes* також зменшувалася у всіх групах хворих (у пацієнтів першої кількість висіяних штамів зменшувалася на 50,0 %, другої – на 73,0 %, третьої – на 60,0 %, четвертої – на 75,0 %), більш виражено – у пацієнтів четвертої групи, що на 25,0 % рідше, ніж у пацієнтів, які

отримували лише стандартну терапію (перша група). Кількісні показники *Propionibacterium acnes* також були нижчими у пацієнтів четвертої порівняно з даними показниками у хворих першої груп ($p < 0,05$). Не дивлячись на дещо різні кількісні значення обсіменіння шкіри *Propionibacterium acnes* хворих другої та третьої груп, суттєвої різниці між ними не спостерігалось ($p > 0,05$). Практично така ж тенденція спостерігалася і у відношенні виділених штамів так званого умовного патогена/мутуаліста – *Staphylococcus aureus*, частота висівання якого зменшувалася на 44,4 % у пацієнтів першої групи, на 65,5 % – другої, на 58,3 % – третьої і на 68,7 % – четвертої; переважна більшість його штамів була виділена на шкірі хворих із помірно тяжким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби, при цьому кількісні показники *Staphylococcus aureus* достовірно ($p < 0,05$) знижувалися порівняно з даними до початку терапії у пацієнтів усіх груп. При порівнянні отриманих результатів між групами достовірна ($p < 0,05$) різниця спостерігалася між даними: першої (стандартне лікування) та другої (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії); першої та третьої (комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії); першої та четвертої (комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії).

Проведене лікування хворих на вугрову хворобу на тлі зниження частоти та ступеня колонізації шкіри так званими патогенами/мутуалістами (*Staphylococcus aureus*) та умовними патогенами/мутуалістами (*Propionibacterium acnes*) створює фон для зростання частоти та відновлення нормальної кількості представників автохтонної (відносно постійної) мікробіоти шкіри – *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, мікроорганізмів роду *Corynebacterium* (*Corynebacterium minutissimum*), на що і вказує виявлене достовірно ($p < 0,05$) зростання частоти їх висівання у пацієнтів усіх груп (зокрема, *Staphylococcus saprophyticus*: на 44,4 % – у першій групі, на 61,5 % – у другій, на 50,0 % – у третій, на 70,6 % – у четвертій; *Corynebacterium*: на 50,0 %, 85,7 %, 83,3 %, 90,0 %, відповідно). Причому їх

кількісні показники змінювалися також, максимально наближаючись та/або відповідаючи показникам контрольної групи (норми) у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група). Такий видовий склад, у свою чергу, призводить до витіснення транзиторних аллохтонних мікроорганізмів, у тому числі – грибів роду *Candida* (частота висівання яких знижувалася на 33,3 % у першій групі, на 66,7 % – у другій, на 80,0 % – у четвертій і не були ідентифіковані – у третій). З огляду на вищесказане, практичне відновлення мікробіоти шкіри спостерігалось у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом дерматозу, які отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвірітрин) терапії – четверта група. Мікробний консорціум даної категорії пацієнтів був представлений у переважній більшості (більш ніж у двох третин пацієнтів – у 20 із 31) коагулазонегативними видами роду *Staphylococcus* та представниками роду *Corynebacterium*; у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу переважали асоціації мікроорганізмів: на фоні збереженої, але достовірно зниженої (порівняно з даними до лікування) кількості на шкірі колонійутворюючих одиниць виду *Propionibacterium acnes* також висівалися *Staphylococcus epidermidis* та/або *Staphylococcus saprophyticus*.

Дослідження складу мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування показали також різну ефективність запропонованих методів терапії у хворих на вугрову хворобу. У пацієнтів першої групи, що отримували стандартну терапію, показники мікробіоти порожнини товстого кишечника повністю нормалізувалися у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу, тоді як у хворих із середнім, хоча й спостерігалася тенденція до відновлення, але їх значення не досягали аналогічних показників контрольної групи (табл. 7.6).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.6, незважаючи на наявність позитивної динаміки з боку показників мікробіоти порожнини товстого

кишечника у хворих на вугрову хворобу із середнім та помірно тяжким її перебігом після проведеного лікування, достовірних змін не спостерігалось ($p > 0,05$). У хворих із легким перебігом дерматозу дещо змінений кількісний склад облигатних анаеробів (бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*) після проведеного лікування практично відновився до значень осіб контрольної групи (як і зазначалося вище).

Таблиця 7.6 – Кількісно-видовий склад мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу першої групи до та після лікування ($M \pm m$)

Мікроорганізми (Lg КУО/г)	Контингент обстежених				
	Група контролю (n=35)	Хворі на вугрову хворобу			
		Легкий перебіг (n=5)		Середній та помірно тяжкий перебіг (n=25)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після Лікування
Роду <i>Bifidobacterium</i>	9,47 ± 0,56	8,00 ± 0,71	8,60 ± 0,55	5,94 ± 1,02	6,35 ± 1,16
Роду <i>Lactobacillus</i>	7,83 ± 0,38	6,20 ± 0,45	6,80 ± 0,45	4,94 ± 1,02	5,71 ± 0,92
Роду <i>Escherichia</i>	7,11 ± 0,40	7,20 ± 0,84	7,40 ± 0,55	5,53 ± 0,51	6,18 ± 0,64
Роду <i>Enterococcus</i>	5,26 ± 0,51	5,80 ± 0,45	5,60 ± 0,55	4,47 ± 0,51	4,88 ± 0,60
Умовно патогенні <i>Enterobacteriaceae</i>	0,97 ± 0,30	0,80 ± 0,44	0,80 ± 0,45	2,76 ± 0,83	2,53 ± 1,10
Гриби роду <i>Candida</i>	1,11 ± 0,32	0,80 ± 0,44	0,80 ± 0,45	2,41 ± 0,61	2,06 ± 0,74

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

У пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої (Даларгін) терапії, спостерігалася більш виражена динаміка змінених до початку лікування показників мікробіоти порожнини товстого кишечника (табл. 7.7, показники достовірності – в тексті).

Таблиця 7.7 – Кількісно-видовий склад мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу другої групи до та після лікування (M±m)

Мікроорганізми (Lg КУО/г)	Контингент обстежених				
	Група контролю (n=35)	Хворі на вугрову хворобу			
		Середній перебіг (n=24)		Помірно тяжкий перебіг (n=5)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Роду <i>Bifidobacterium</i>	9,47 ± 0,56	6,40 ± 1,04	8,29 ± 0,69	4,40 ± 0,54	7,20 ± 0,45
Роду <i>Lactobacillus</i>	7,83 ± 0,38	5,04 ± 1,04	7,08 ± 0,78	3,40 ± 0,55	6,20 ± 0,45
Роду <i>Escherichia</i>	7,11 ± 0,40	5,54 ± 0,51	6,92 ± 0,50	4,20 ± 0,45	5,60 ± 0,55
Роду <i>Enterococcus</i>	5,26 ± 0,51	4,54 ± 0,50	5,25 ± 0,68	3,60 ± 0,55	4,60 ± 0,55
Умовно патогенні <i>Enterobacteriaceae</i>	0,97 ± 0,30	2,37 ± 0,49	1,25 ± 0,53	3,40 ± 0,89	2,00 ± 0,71
Гриби роду <i>Candida</i>	1,11 ± 0,32	0,8 ± 0,44	0,8 ± 0,45	2,80 ± 0,44	1,40 ± 0,55

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.7, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом захворювання після проведеного комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) кількісні показники мікробіоти порожнини товстого кишечника мали виражену тенденцію до нормалізації. При цьому достовірно ($p < 0,05$), порівняно з даними до лікування, зростала кількість облигатних анаеробів (бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*) та аеробу роду *Escherichia* (*Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю); досягав значень контрольної групи кількісний показник аеробних бактерій роду *Enterococcus* на фоні достовірного зниження вмісту факультативних умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$); кількісні показники з боку факультативних грибів роду *Candida* майже не змінювалися.

У хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом

захворювання спостерігалася практично така ж тенденція, як і у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу, достовірна ($p < 0,05$) динаміка відмічалася з боку всіх досліджених показників, у той же час кількісні значення як облігатних, так і факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника хоча й змінювалися достовірно (порівняно з даними до лікування), але значень контрольної групи все ж не досягали.

Як і у хворих першої групи з легким клінічним перебігом вугрової хвороби (що отримували стандартне лікування), у пацієнтів другої групи (що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії – синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) після проведеного лікування досліджені показники мікробіоти порожнини товстого кишечника нормалізувалися практично повністю.

У табл. 7.8 наведено дані щодо кількісно-видового складу мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу третьої групи (що отримували комплексне лікування із застосуванням фітоантимікробної терапії – Сангвіртрину).

Як свідчать дані, що наведені в табл. 7.8, у пацієнтів третьої групи після проведеного комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії досліджені показники мікробіоти порожнини товстого кишечника досягали значень групи контролю (тобто, нормалізувалися) при легкому клінічному перебігу вугрової хвороби. У хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після такого лікування (порівняно з даними до лікування) достовірна ($p < 0,05$) динаміка спостерігалася стосовно кількості облігатних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника роду *Lactobacillus* та факультативних умовно-патогенних – кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та грибів роду *Candida*, але досягнення значень осіб контрольної групи (нормалізації) спостерігалася лише у відношенні кількості облігатних аеробів роду *Enterococcus*.

Таблиця 7.8 – Кількісно-видовий склад мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу третьої групи до та після лікування (M±m)

Мікроорганізми (Lg КУО/г)	Контингент обстежених				
	Група контролю (n=35)	Хворі на вугрову хворобу			
		Легкий перебіг (n=6)		Середній перебіг (n=16)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Роду <i>Bifidobacterium</i>	9,47 ± 0,56	7,67 ± 0,52	8,67 ± 0,52	6,00 ± 1,03	7,19 ± 0,54
Роду <i>Lactobacillus</i>	7,83 ± 0,38	6,00 ± 0,63	7,33 ± 0,52	5,00 ± 1,03	6,31 ± 0,87
Роду <i>Escherichia</i>	7,11 ± 0,40	6,67 ± 0,52	7,17 ± 0,41	5,56 ± 0,51	6,63 ± 0,62
Роду <i>Enterococcus</i>	5,26 ± 0,51	5,67 ± 0,52	5,67 ± 0,52	4,50 ± 0,52	4,81 ± 0,66
Умовно патогенні <i>Enterobacteriaceae</i>	0,97 ± 0,30	0,83 ± 0,41	0,67 ± 0,52	2,75 ± 0,85	1,69 ± 0,87
Гриби роду <i>Candida</i>	1,11 ± 0,32	0,67 ± 0,52	0,67 ± 0,52	2,43 ± 0,51	1,56 ± 0,73

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

У табл. 7.9 наведено дані щодо кількісно-видового складу мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу до та після комплексного лікування із послідовним застосуванням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група).

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.9, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом захворювання після проведеного комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) та фітоантимікробної терапії (призначення Сангвіртрину) кількісні показники як облігатних, так і факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника достовірно ($p < 0,05$) змінювалися (порівняно з даними до початку терапії), досягаючи значень осіб контрольної групи (тобто, нормалізувалися).

Таблиця 7.9 – Кількісно-видовий склад мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу четвертої групи до та після лікування (M±m)

Мікроорганізми (Lg КУО/г)	Контингент обстежених				
	Група контролю (n=35)	Хворі на вугрову хворобу			
		Середній перебіг (n=23)		Помірно тяжкий перебіг (n=8)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Роду <i>Bifidobacterium</i>	9,47 ± 0,56	6,03 ± 1,05	8,35 ± 0,66	4,50 ± 0,53	7,88 ± 0,64
Роду <i>Lactobacillus</i>	7,83 ± 0,38	5,03 ± 1,05	7,48 ± 0,51	3,50 ± 0,53	6,87 ± 0,64
Роду <i>Escherichia</i>	7,11 ± 0,40	5,65 ± 0,65	7,06 ± 0,44	4,38 ± 0,52	6,00 ± 0,53
Роду <i>Enterococcus</i>	5,26 ± 0,51	4,52 ± 0,51	5,42 ± 0,50	3,50 ± 0,53	4,70 ± 0,46
Умовно патогенні <i>Enterobacteriaceae</i>	0,97 ± 0,30	2,83 ± 0,77	1,29 ± 0,69	3,37 ± 0,74	1,50 ± 0,53
Гриби роду <i>Candida</i>	1,11 ± 0,32	2,32 ± 0,48	1,16 ± 0,45	2,62 ± 0,52	1,25 ± 0,46

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

Після проведеного лікування у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби динаміка за всіма дослідженими показниками також була достовірною ($p < 0,05$), але не дивлячись на суттєві позитивні їх зміни значень осіб контрольної групи (норми) досягали лише кількісні показники облигатних аеробів роду *Enterococcus* та факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника – грибів роду *Candida*. Різниця порівняно з даними осіб контрольної групи у цієї категорії пацієнтів залишалася бути достовірною стосовно кількісних значень облигатних бактерій роду *Bifidobacterium* та факультативних умовно-патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae*. Максимальне наближення до нормальних значень спостерігалось у відношенні кількості бактерій роду *Lactobacillus* та роду *Escherichia* (*Escherichia coli* – кишкової палички з

нормальною ферментативною активністю).

Порівнюючи отримані дані кількісно-видового складу мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу з різним ступенем її клінічного перебігу та з використанням різних методів терапії слід зазначити, що при легкому клінічному перебігу дерматозу нормалізації кількісно-видового складу мікробіоти товстого кишечника вдалося досягти у пацієнтів усіх терапевтичних груп. Це зумовлено тим, що при даному ступені клінічного перебігу захворювання (легкому) спостерігалися найменш виражені зміни мікробіоти порожнини товстого кишечника, які вдалося коригувати включенням до комплексу терапевтичних засобів пробіотики (зокрема – Субаліну, який і призначався пацієнтам усіх терапевтичних груп із урахуванням отриманих даних дослідження мікробного консорціума порожнини товстого кишечника на діагностичному етапі).

У хворих на вугрову хворобу із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом динаміка кількісно-видового складу мікробіоти порожнини товстого кишечника відрізнялася залежно від проведеного їм лікування (рис. 7.8–7.11).

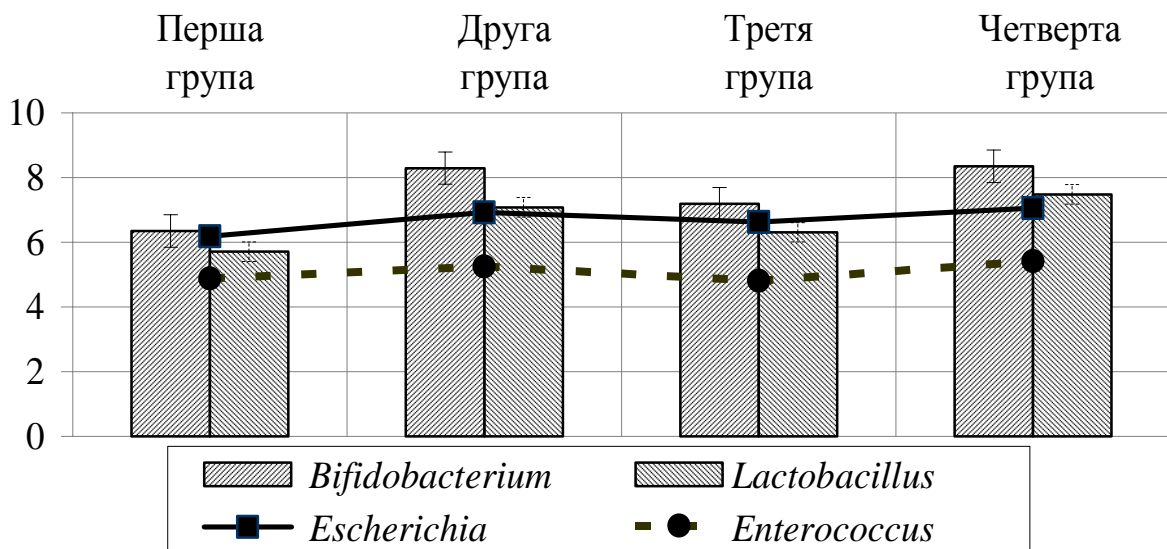


Рисунок 7.8 – Показники облігатних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника (Lg КУО/г) у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами

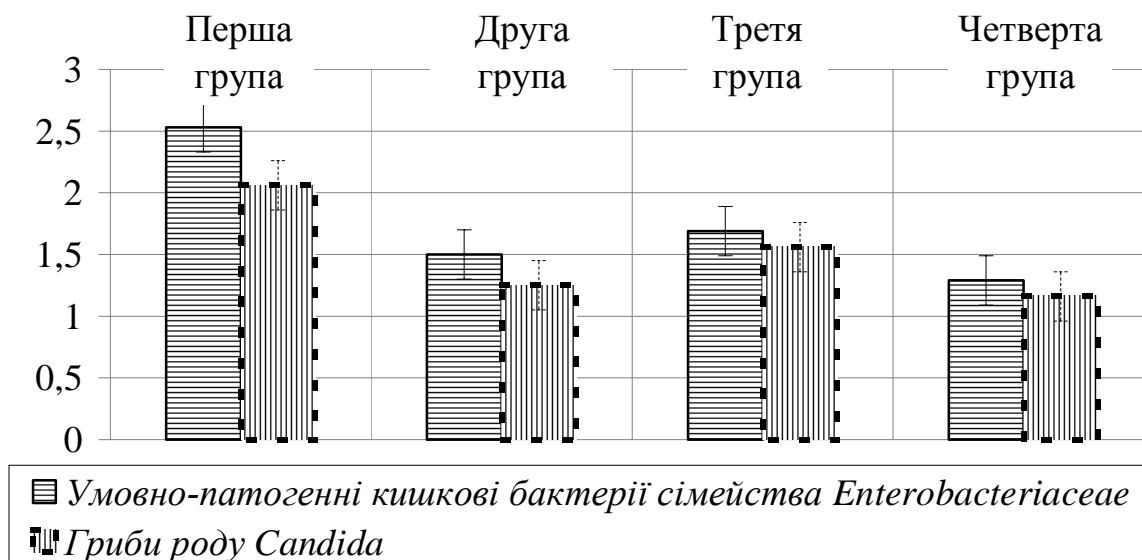


Рисунок 7.9 – Показники факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника (Lg КУО/г) у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами

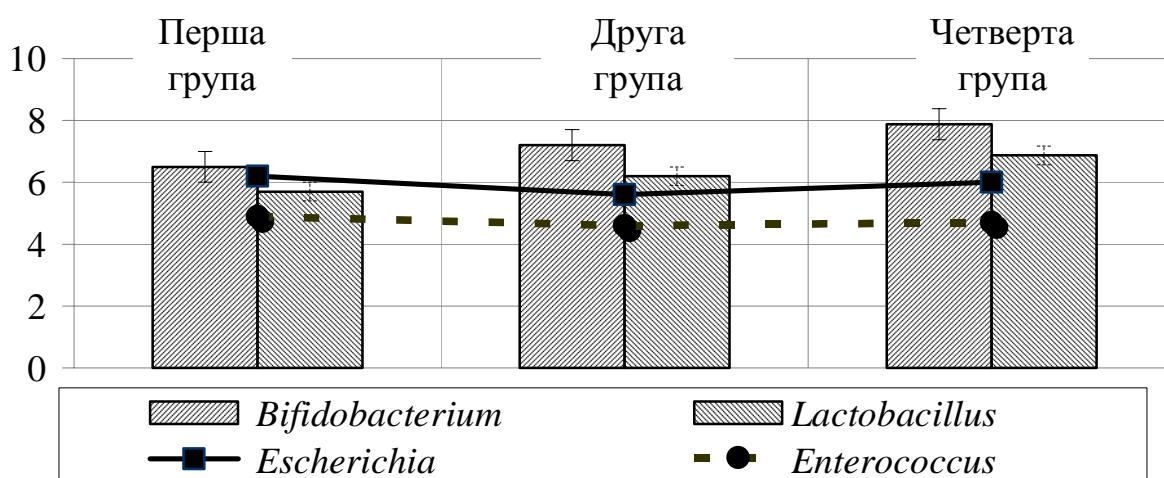


Рисунок 7.10 – Показники облігатних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника (Lg КУО/г) у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.8, найбільш виражена динаміка (підвищення) вмісту облігатних мікробів порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу спостерігалася у

хворих четвертої (що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії) та другої (що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії), показники яких практично нормалізувалися. Так, у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група), кількість бактерій роду *Bifidobacterium* збільшувалася (відносно їх значень до лікування) на 27,5 %, роду *Lactobacillus* – на 32,9 % та роду *Escherichia* (*Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю) – на 20,0 %, у той час як відповідні показники у пацієнтів, що отримували стандартну терапію (перша група) вони зростали усього на 6,5 %, 13,8 % та 10,7 %, відповідно. У пацієнтів, що отримували комплексне лікування з використанням лише пептидомодулюючої терапії (друга група) та лише фітоантимікробної терапії (третья група), дані показники збільшувалися на 27,1 % та 16,7 %, на 28,6 % та 20,6 %, на 20,0 % та 16,0 %, відповідно. Отже, достовірно краща динаміка спостерігалася не тільки між дослідженими показниками облигатної мікробіоти порожнини товстого кишечника у пацієнтів четвертої та першої груп, але й другої та першої, третьої та четвертої ($p < 0,05$).

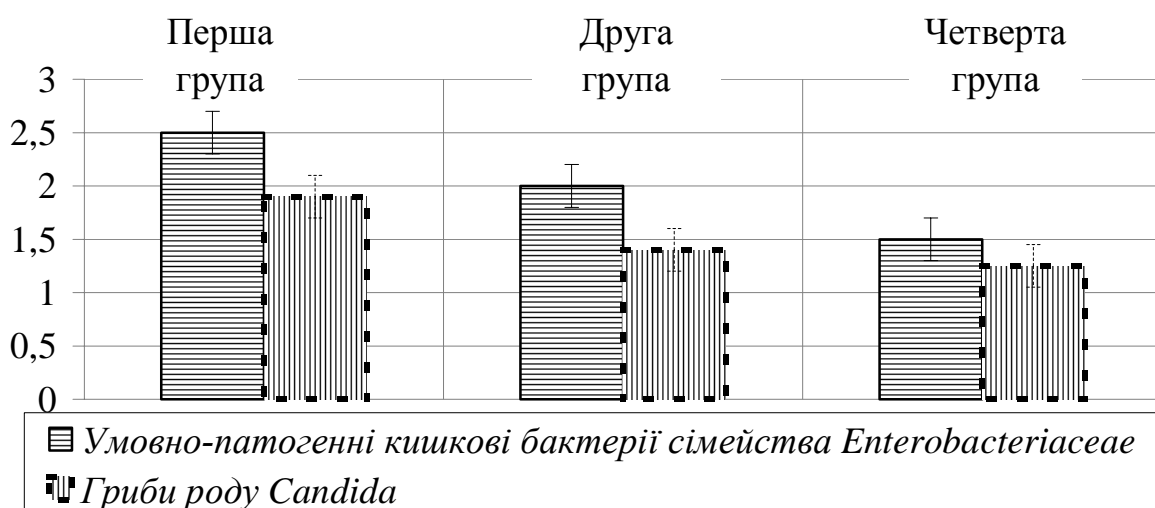


Рисунок 7.11 – Показники факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника (Lg КУО/г) у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рис. 7.9 наведено динаміку факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.9, найбільш виражена динаміка показників факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника (зниження) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом спостерігалася у хворих другої та четвертої груп (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії та у поєднанні її з фітоантимікробною терапією, відповідно), показники яких практично нормалізувалися. Так, у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група), кількість умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* знижувалася (відносно їх значень до лікування) на 54,3 % і грибів роду *Candida* – на 50,0 %, у той час, як відповідні показники у пацієнтів, що отримували стандартну терапію (перша група), вони знижувалися усього на 8,3 % і 14,5 %, відповідно; у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із використанням лише пептидомодулюючої терапії (друга група) та лише фітоантимікробної терапії (третья група), дані показники знижувалися на 45,4 % і 47,4 % та на 38,7 % і 35,9 %, відповідно. Отже, достовірно краща динаміка спостерігалася між дослідженими показниками факультативної мікробіоти порожнини товстого кишечника у пацієнтів першої та другої, першої та третьої, першої та четвертої і третьої та четвертої груп ($p < 0,05$).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.10, більш краща динаміка (підвищення) вмісту облігатних мікробів порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу спостерігалася у хворих четвертої (що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії), порівняно з пацієнтами другої групи (що отримували комплексне лікування із використанням лише пептидомодулюючої терапії) та достовірно ($p < 0,05$) першої групи (стандартна терапія). Так, у пацієнтів, що отримували комплексне

лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група), кількість бактерій роду *Bifidobacterium* збільшувалася (відносно їх значень до лікування) на 42,9 %, роду *Lactobacillus* – на 49,0 % та роду *Escherichia* (*Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю) – на 27,0 %, у той час як відповідні показники у пацієнтів, що отримували стандартну терапію (перша група), зростали на 39,0 %, 45,1 % та 24,8 %, відповідно. Не дивлячись на те, що досліджені представники облигатної мікробіоти порожнини товстого кишечника у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби даних терапевтичних груп були дещо різними, їх тенденція мала односпрямований вектор, а достовірна різниця після проведення терапії відмічалася між динамікою бактерій роду *Lactobacillus* та роду *Escherichia* – кишковою паличкою з нормальною ферментативною активністю ($p < 0,05$). При цьому кількість облигатних аеробів роду *Enterococcus* у пацієнтів обох груп наближалася до показників осіб групи контролю – практично відновлювалася все ж у пацієнтів четвертої групи ($p > 0,05$).

Стосовно факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби другої та четвертої груп також мали односпрямовану позитивну динаміку, але все ж більш виражену – у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четвертої групи). На рис. 7.11 наведено динаміку факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого її клінічного перебігу.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.11, найбільш виражена динаміка показників факультативних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника (зниження) у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом спостерігалася у хворих четвертої групи (після комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії), показники яких практично нормалізувалися. При

цьому в пацієнтів четвертої групи кількість умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* знижувалася (відносно їх значень до лікування) на 55,6 % і грибів роду *Candida* – на 52,4 %; у пацієнтів, що отримували стандартну терапію (першої групи) вони знижувалися на 41,2 % і 50,0 %, відповідно. Тобто, достовірно краща динаміка при порівнянні даних у пацієнтів цих двох груп спостерігалася між показниками факультативних умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* ($p < 0,05$).

Імуноферментні дослідження нейропептидів опіоїдної та неопіоїдної природи у хворих на вугрову хворобу в динаміці також показали різні результати.

Рівні вмісту в сироватці крові неопіоїдного пептиду субстанції Р у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.10.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.10, після проведеного стандартного лікування хворих на вугрову хворобу (перша група) достовірної динаміки збільшеного до лікування вмісту у сироватці крові субстанції Р не спостерігалася як у пацієнтів із легким, так і з середнім та помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу ($p > 0,05$).

У пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну), динаміка вмісту в сироватці крові субстанції Р була вираженою, і його рівні у крові достовірно ($p < 0,05$) знижувалися порівняно з показниками до лікування. При цьому в пацієнтів даної групи з легким клінічним перебігом вугрової хвороби зниження досягало значень осіб контрольної групи (нормалізації), у той час як у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу спостерігалася тенденція до нормалізації; при помірно тяжкому клінічному перебігу дерматозу показники вмісту у крові субстанції Р хоча й знижувалися достовірно (порівняно з даними до лікування), але значень осіб контрольної групи не досягали.

Таблиця 7.10 – Динаміка вмісту у сироватці крові субстанції Р у хворих на вугрову хворобу до та після лікування різними методами ($M \pm m$)

Контингент обстежених	Субстанція Р (нг/мл)	
	До лікування	Після лікування
Контрольна група (n=35)	4,36 ± 0,06	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	5,90 ± 0,13	5,49 ± 0,15
Середній перебіг (n=17)	8,31 ± 0,11	7,99 ± 0,14
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	9,25 ± 0,12	8,05 ± 0,13
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	5,86 ± 0,10	4,47 ± 0,10
Середній перебіг (n=24)	8,32 ± 0,11	5,05 ± 0,12
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	9,21 ± 0,11	5,23 ± 0,11
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	5,89 ± 0,12	5,42 ± 0,10
Середній перебіг (n=16)	8,30 ± 0,10	7,61 ± 0,11
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	8,33 ± 0,11	4,40 ± 0,10
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	9,14 ± 0,15	4,59 ± 0,12

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

Динаміка вмісту у крові субстанції Р у хворих третьої групи після проведення комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії (призначення топічного рослинного засобу Сангвіртрину) була (як і у хворих першої групи) менш вираженою у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання і достовірного зниження вмісту у крові субстанції Р не спостерігалось ($p > 0,05$), у той час як при легкому перебігу дерматозу показники максимально наближалися до значень осіб контрольної групи.

Найбільш виражене зниження вмісту у крові субстанції Р (рівні якої до лікування були достовірно підвищеними) спостерігалось у пацієнтів четвертої

групи, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної терапії (Сангвірітрин), при цьому у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання вони відповідали значенням осіб контрольної групи (нормалізувалися), у хворих із помірно тяжким – максимально до них наближалися (практично нормалізувалися).

Отже динаміка вмісту у крові субстанції Р у хворих на вугрову хворобу залежала від клінічного перебігу дерматозу та методу проведеного лікування. Порівняльний аналіз вмісту у крові субстанції Р у хворих на вугрову хворобу з різним ступенем тяжкості та з використанням різних методів лікування наведено на рис. 7.12–7.14.

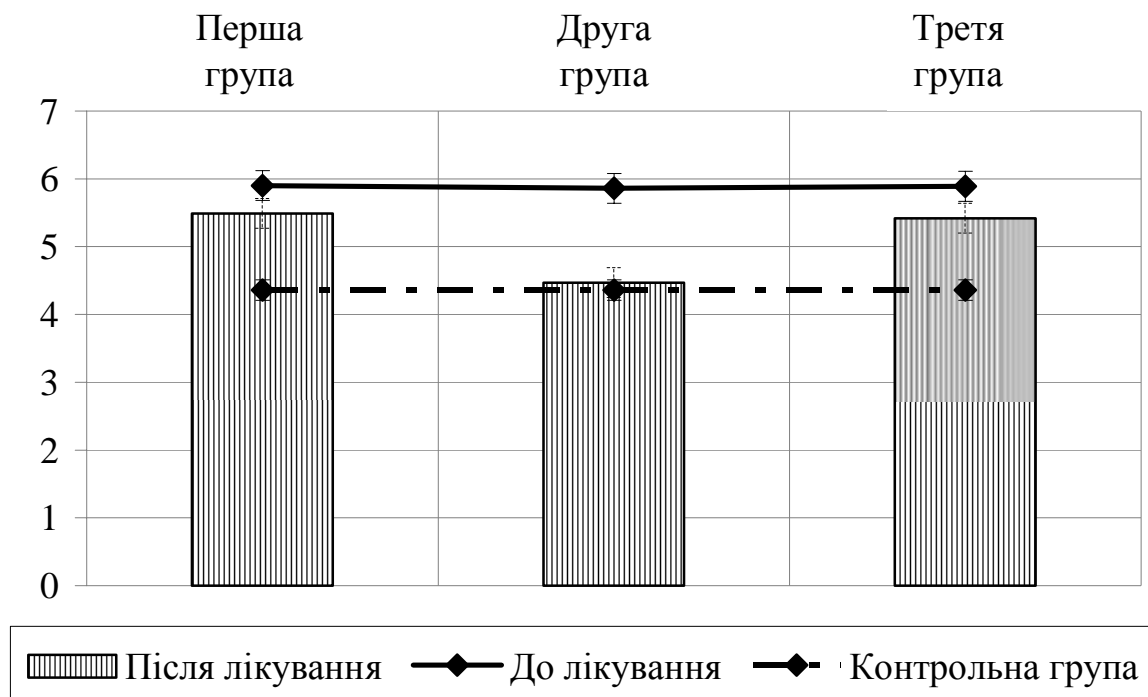


Рисунок 7.12 – Вміст у сироватці крові субстанції Р (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.12, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом нормалізація вмісту у сироватці крові субстанції Р

спостерігалася у пацієнтів другої групи, тобто після проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії. У хворих першої та третьої груп (після лікування за традиційною методикою та комплексного із використанням фітоантимікробної терапії, відповідно) спостерігалася незначне зниження вмісту у крові субстанції Р, що достовірно відрізнялося від результатів у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$).

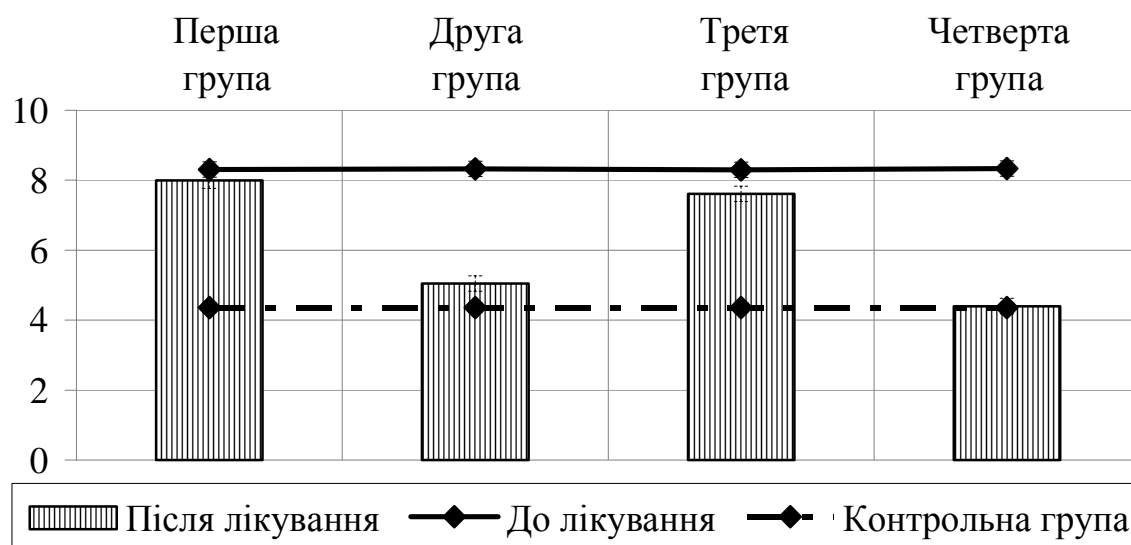


Рисунок 7.13 – Вміст у сироватці крові субстанції Р (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.13 наведено динаміку вмісту субстанції Р у сироватці крові хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.13, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом нормалізація вмісту у сироватці крові субстанції Р спостерігалася у пацієнтів четвертої групи (після проведення комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії); виражена тенденція до нормалізації (тобто, максимальне наближення до значень осіб контрольної групи) – у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої

терапії (друга група); у хворих першої та третьої груп (тобто, після проведення традиційного лікування та комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії, відповідно) спостерігалось незначне зниження вмісту у крові субстанції Р, при цьому достовірної різниці між результатами до та після лікування у хворих першої групи не спостерігалось ($p > 0,05$), у другій, третій та четвертій – різниця достовірна ($p < 0,05$). Між динамікою вмісту у крові субстанції Р у пацієнтів першої групи також спостерігалась достовірна різниця порівняно з даними пацієнтів другої та четвертої груп, а також – другої та третьої і четвертої, третьої та четвертої ($p < 0,05$). Збільшені до лікування рівні в сироватці крові субстанції Р у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним її перебігом при цьому знижувалися після проведеної їм терапії (порівняно з даними до лікування) на 47,1 % у пацієнтів четвертої групи, на 39,4 % – другої та на 3,8 % і 8,3 % – першої і третьої груп, відповідно.

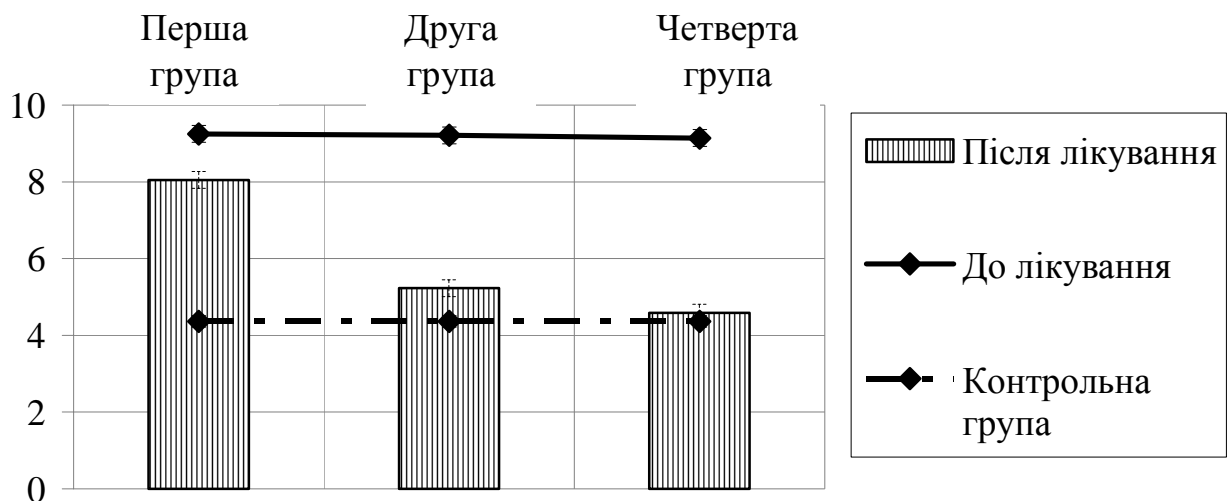


Рисунок 7.14 – Вміст у сироватці крові субстанції Р (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.14 наведено динаміку вмісту субстанції Р у сироватці крові хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною

терапією (четверта група).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.14, у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після проведеного лікування нормалізація вмісту в сироватці крові субстанції Р спостерігалась у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група). У пацієнтів, що отримували комплексне лікування тільки із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група), спостерігалася виражена тенденція до нормалізації, максимально наближаючись до показників осіб контрольної групи; у той же час достовірної різниці між результатами лікування цих двох груп не спостерігалось ($p > 0,05$). У хворих першої групи достовірної динаміки не спостерігалось, а відмічалася лише тенденція до зниження вмісту в сироватці крові субстанції Р.

Динаміка вмісту у сироватці крові бета-ендорфіну у хворих на вугрову хворобу після лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.11.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.11, після проведеного стандартного лікування у хворих на вугрову хворобу (перша група) суттєвої динаміки зниженого до початку лікування рівня вмісту у сироватці крові бета-ендорфіну не спостерігалось як у пацієнтів із легким, так і з середнім та помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу ($p > 0,05$). У пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну), динаміка вмісту у сироватці крові бета-ендорфіну була виразною, і його рівні у крові достовірно ($p < 0,05$) зростали у порівнянні з показниками до лікування. При цьому у пацієнтів даної групи із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби рівні вмісту у крові бета-ендорфіну зростали до значень осіб контрольної групи (тобто, нормалізувалися); у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу спостерігалася виразна тенденція до нормалізації, але незважаючи на те, що показники вмісту у крові бета-ендорфіну, у порівнянні з даними до лікування, зростали достовірно ($p < 0,05$), значень осіб контрольної групи все ж не досягали.

Таблиця 7.11 – Динаміка вмісту у сироватці крові бета-ендорфіну у хворих на вугрову хворобу до та після лікування різними методами ($M \pm m$)

Контингент обстежених	Бета-ендорфін (нг/мл)	
	До лікування	Після лікування
Контрольна група (n=35)	2,20 ± 0,04	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	1,28 ± 0,07	1,34 ± 0,08
Середній перебіг (n=17)	1,24 ± 0,09	1,28 ± 0,10
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	1,13 ± 0,079	1,34 ± 0,11
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	1,28 ± 0,06	2,18 ± 0,07
Середній перебіг (n=24)	1,22 ± 0,10	2,16 ± 0,10
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	1,15 ± 0,09	2,01 ± 0,07
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	1,29 ± 0,07	1,40 ± 0,06
Середній перебіг (n=16)	1,22 ± 0,10	1,30 ± 0,06
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	1,21 ± 0,11	2,21 ± 0,05
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	1,12 ± 0,08	2,08 ± 0,11

Динаміка вмісту у крові бета-ендорфіну у хворих третьої групи після комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії (призначення топічного рослинного засобу Сангвірїтрину) мала практично такий же характер, як і у хворих першої групи. При цьому достовірного зростання вмісту у крові бета-ендорфіну, порівняно з його показниками до лікування, не спостерігалось ($p > 0,05$).

Найбільш виражене зростання вмісту у крові бета-ендорфіну (рівні якого до лікування були достовірно зниженими) спостерігалось у пацієнтів четвертої групи, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної терапії (Сангвірїтрин). При цьому у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання вони відповідали значенням осіб контрольної групи (нормалізувалися), у хворих із

помірно тяжким – максимально до них наближалися.

Тобто, динаміка вмісту у крові бета-ендорфіну у хворих на вугрову хворобу була найбільш вираженою у пацієнтів, яким у системі комплексного лікування використовували пептидомодулюючу терапії (друга група) або при одночасному послідовному її призначенні із фітоантимікробною терапією (четверта група). Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові бета-ендорфіну у хворих на вугрову хворобу з різним ступенем клінічного перебігу та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.15–7.17.

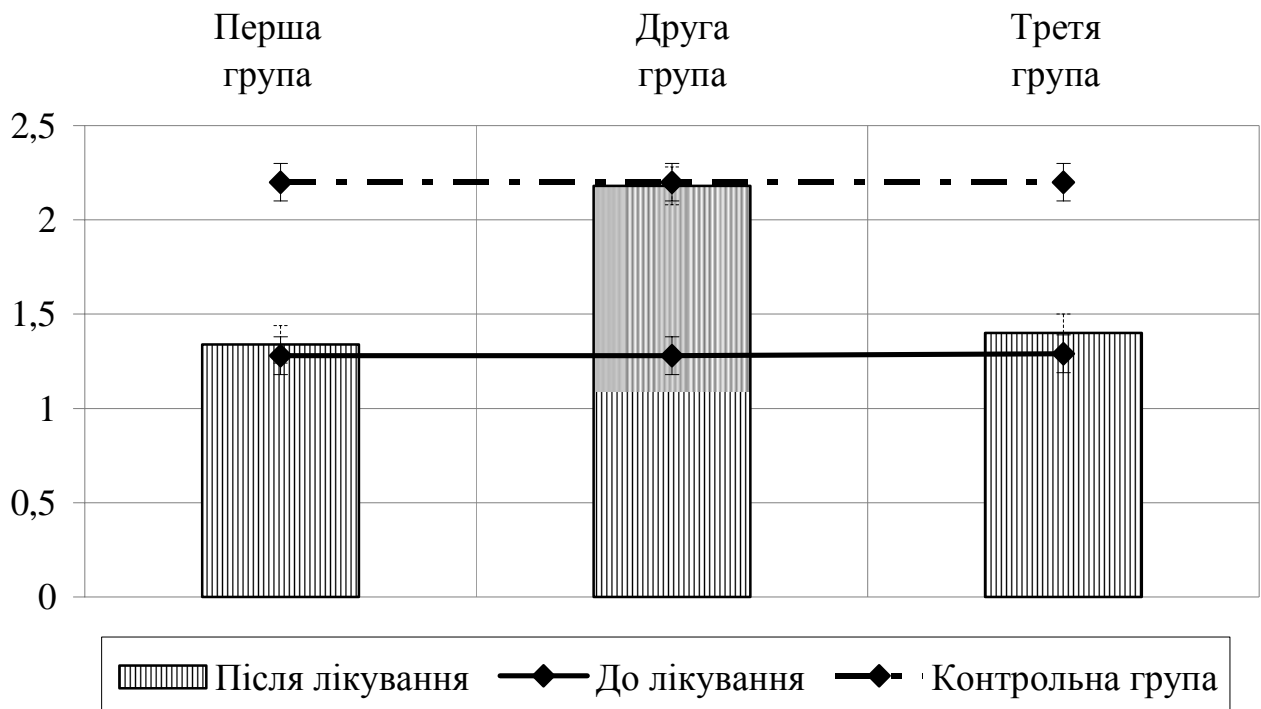


Рисунок 7.15 – Вміст у сироватці крові бета-ендорфіну (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.15, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом нормалізація вмісту у сироватці крові бета-ендорфіну спостерігалася у пацієнтів другої групи після проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії. У пацієнтів першої та третьої груп (після лікування за традиційною методикою та

комплексного з використанням фітоантимікробної терапії, відповідно) рівні вмісту у крові бета-ендорфіну практично не змінювалися, що достовірно відрізнялося від результатів у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$).

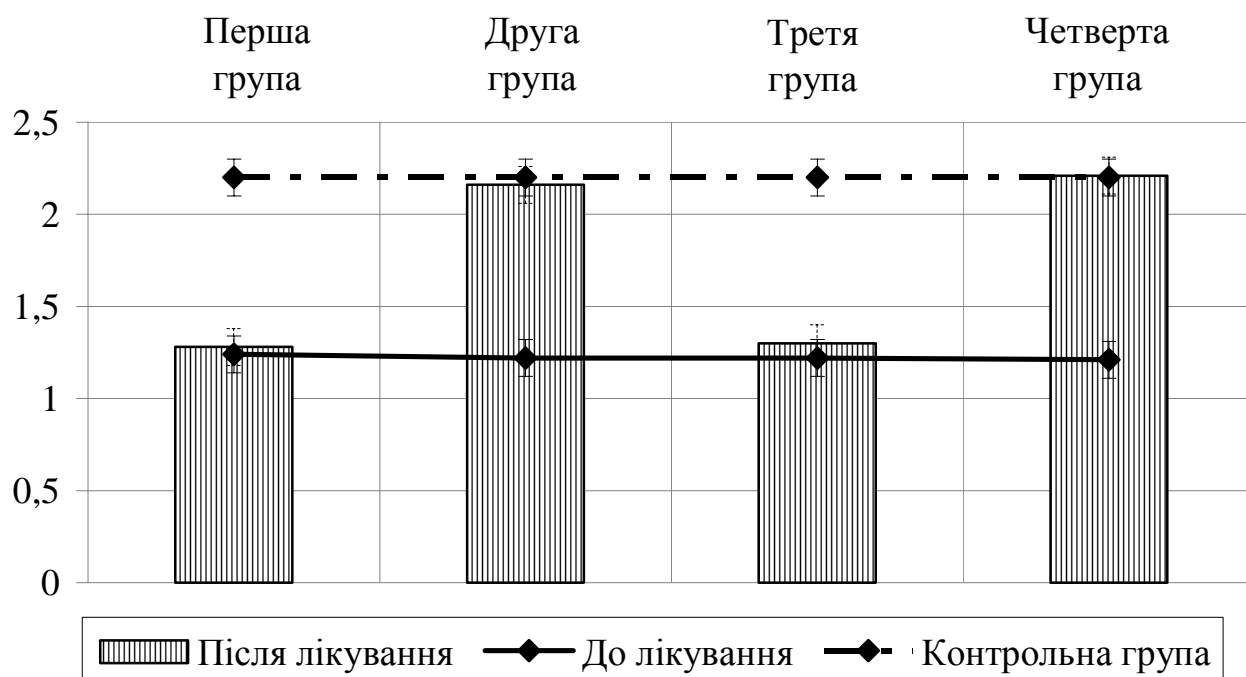


Рисунок 7.16 – Вміст у сироватці крові бета-ендорфіну (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

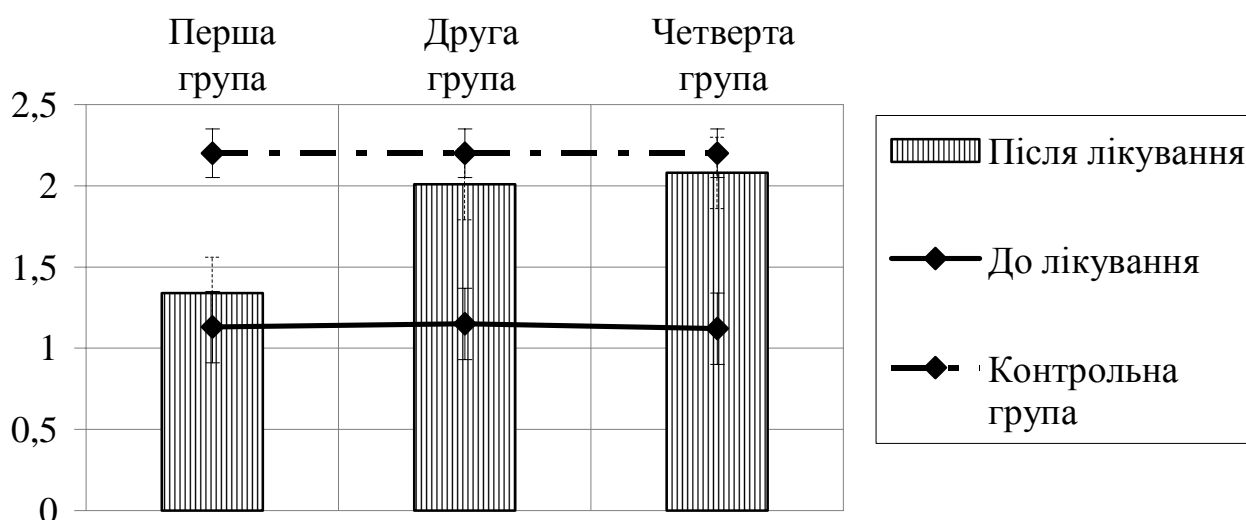


Рисунок 7.17 – Вміст у сироватці крові бета-ендорфіну (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.16 наведено динаміку вмісту бета-ендорфіну в сироватці крові хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.16, у хворих на вугрову хворобу із середнім її клінічним перебігом нормалізація (зростання рівня до значень показників осіб контрольної групи) вмісту в сироватці крові бета-ендорфіну спостерігалася у пацієнтів другої (після проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії) та четвертої груп (після проведення комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії). У той же час у пацієнтів першої та третьої груп (що отримували лікування із використанням традиційної методики та на її фоні фітоантимікробної терапії, відповідно) достовірної динаміки порівняно з даними до лікування не спостерігалася ($p > 0,05$), тобто рівні вмісту у крові бета-ендорфіну залишалися зниженими. Між динамікою вмісту у крові бета-ендорфіну у пацієнтів першої групи спостерігалася достовірна різниця порівняно з даними пацієнтів другої та четвертої груп. Достовірною також була різниця при порівнянні показників другої та третьої, третьої та четвертої груп ($p < 0,05$). Знижені до лікування рівні вмісту у сироватці крові бета-ендорфіну у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним її перебігом при цьому суттєво зростали (порівняно з даними до лікування) після проведеної їм терапії у пацієнтів четвертої групи на 45,3 % та другої – на 43,5 %.

На рисунку 7.17 наведено динаміку вмісту бета-ендорфіну в сироватці крові хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким її клінічним перебігом після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною терапією (четверта група). Як свідчать дані, наведені на рис. 7.17, у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом після проведеного лікування нормалізація (зростання рівня до показників осіб контрольної групи) вмісту в сироватці крові бета-ендорфіну спостерігалася у пацієнтів обох груп.

Тобто, після проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та поєднаного послідовного її призначення із фітоантимікробною терапією (четверта група), у той час як у пацієнтів першої групи даний показник змінювався незначно ($p > 0,05$).

Вміст у сироватці крові лей-енкефаліну у хворих на вугрову хворобу після лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.12.

Таблиця 7.12 – Динаміка вмісту у сироватці крові лей-енкефаліну у хворих на вугрову хворобу до та після лікування різними методами ($M \pm m$)

Контингент обстежених	Лей-енкефалін (нг/мл)	
	До лікування	Після лікування
Контрольна група (n=35)	5,70 ± 0,07	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	3,66 ± 0,09	3,88 ± 0,12
Середній перебіг (n=17)	3,36 ± 0,11	3,47 ± 0,12
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	3,06 ± 0,09	3,28 ± 0,11
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	3,67 ± 0,09	5,68 ± 0,10
Середній перебіг (n=24)	3,33 ± 0,11	5,64 ± 0,10
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	3,09 ± 0,13	5,43 ± 0,11
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	3,68 ± 0,08	3,97 ± 0,09
Середній перебіг (n=16)	3,36 ± 0,10	3,58 ± 0,12
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	3,34 ± 0,12	5,72 ± 0,09
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	3,03 ± 0,12	5,60 ± 0,08

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.12, після проведеного стандартного лікування у хворих на вугрову хворобу (перша група) суттєвої динаміки

зниженого до лікування рівня вмісту у сироватці крові лей-енкефаліну не спостерігалось ($p > 0,05$).

У хворих другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну), динаміка вмісту в сироватці крові лей-енкефаліну була вираженою, і його рівні достовірно ($p < 0,05$) зростали (порівняно з показниками до лікування), у пацієнтів із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби – досягали значень осіб контрольної групи (нормалізувалися). У хворих із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу спостерігалася виражена тенденція до нормалізації вмісту у крові лей-енкефаліну, але незважаючи на достовірне зростання порівняно з даними до початку терапії ($p < 0,05$), його вміст у крові залишався дещо зниженим.

Динаміка вмісту у крові лей-енкефаліну у хворих третьої групи після їх комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії (призначення засобу природного походження Сангвірітрину) була майже такою, як і у хворих першої групи, що отримували стандартне лікування, тобто достовірного зростання вмісту у крові лей-енкефаліну порівняно з його показниками до лікування не спостерігалось ($p > 0,05$).

Найбільш добра динаміка вмісту у крові лей-енкефаліну (рівні якого до лікування були достовірно зниженими) спостерігалася у пацієнтів четвертої групи після проведеного комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної терапії (Сангвірітрин), яке й забезпечувало зростання рівня даного опіоїдного пептиду до значень осіб контрольної групи, причому як у пацієнтів із середнім, так і помірно тяжким клінічним перебігом захворювання. Тобто, включення в систему комплексного лікування хворих на вугрову хворобу синтетичного аналога лей-енкефаліну Даларгіну на фоні одночасного використання еволюційно найбільш сприйнятливого топічного антимікробного засобу рослинного походження Сангвірітрину дозволяє повністю відновлювати дефіцит ендogenous лей-енкефаліну, що спостерігається при вугровій хворобі.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові лей-енкефаліну у хворих на вугрову хворобу з різним клінічним її перебігом та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.18–7.20.

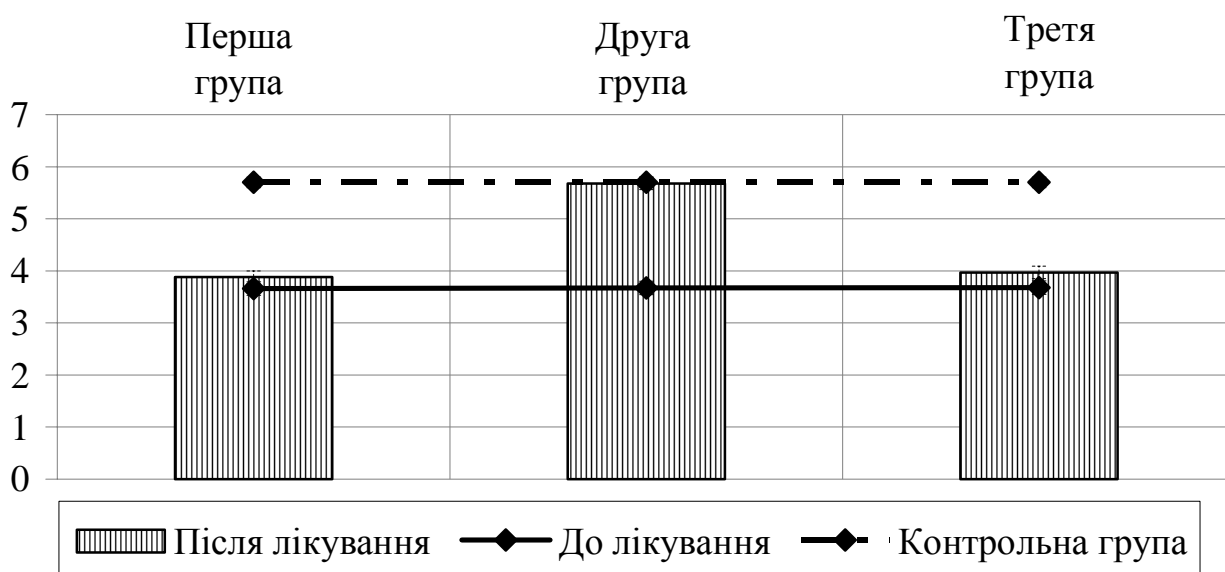


Рисунок 7.18 – Вміст у сироватці крові лей-енкефаліну (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

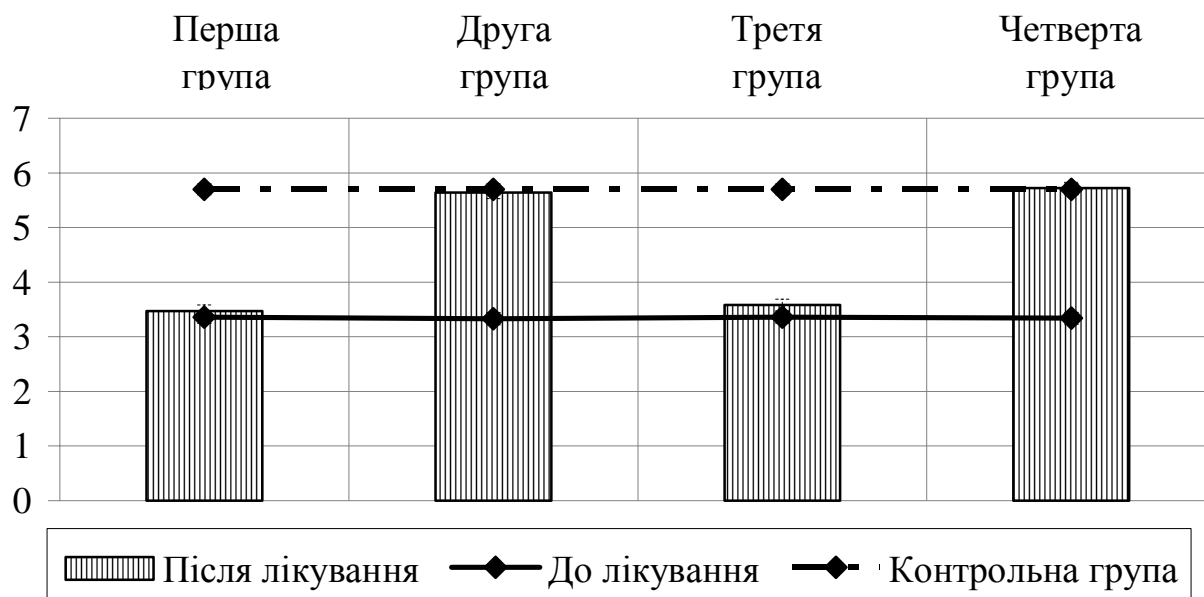


Рисунок 7.19 – Вміст у сироватці крові лей-енкефаліну (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

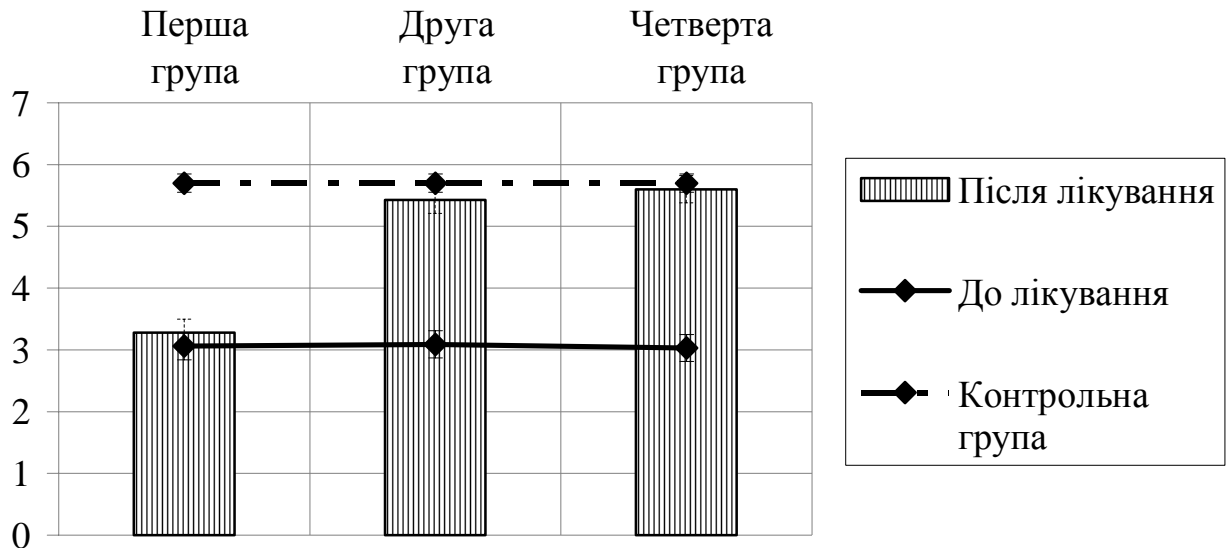


Рисунок 7.20 – Вміст у сироватці крові лей-енкефаліну (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.18, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом нормалізація вмісту у сироватці крові лей-енкефаліну спостерігалась у пацієнтів другої групи після проведення лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (включення в систему комплексного лікування синтетичного його аналогу Даларгіну). У пацієнтів першої та третьої груп (після лікування за традиційною методикою та комплексною із використанням фітоантимікробної терапії, відповідно) рівні вмісту у крові лей-енкефаліну практично не змінювались, що достовірно відрізнялося від результатів у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$).

На рисунку 7.19 наведено динаміку вмісту лей-енкефаліну у сироватці крові хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.19, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом нормалізація (зростання до значень показників осіб контрольної групи) вмісту у сироватці крові лей-енкефаліну спостерігалась у пацієнтів другої (після проведення комплексного лікування із використанням

пептидомодулюючої терапії) та четвертої груп (після проведення комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії). У той же час у пацієнтів першої та третьої груп (що отримували лікування із використанням традиційної методики та фітоантимікробної терапії, відповідно) достовірної динаміки порівняно з даними до лікування не спостерігалось ($p > 0,05$), тобто рівні вмісту у крові лей-енкефаліну залишалися зниженими. При цьому, між динамікою вмісту у крові лей-енкефаліну у пацієнтів першої групи спостерігалася достовірна різниця порівняно з даними пацієнтів другої та четвертої груп, а також – другої та третьої, третьої та четвертої ($p < 0,05$). Знижені до лікування рівні вмісту в сироватці крові лей-енкефаліну у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним її перебігом при цьому суттєво зростали (порівняно з даними до лікування) після проведеної їм терапії у пацієнтів четвертої групи на 41,5 % та другої – на 40,8 %.

На рисунку 7.20 наведено динаміку вмісту лей-енкефаліну в сироватці крові хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною терапією (четверта група). Як свідчать дані, наведені на рис. 7.20, у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом після проведеного лікування нормалізація (зростання рівня до показників осіб контрольної групи) вмісту в сироватці крові лей-енкефаліну спостерігалася у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група), та практично відновлювався (різниця із показниками осіб групи контролю недостовірна – $p > 0,05$) – у пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії. При цьому достовірної різниці між результатами стосовно вмісту у крові лей-енкефаліну пацієнтів цих двох груп не спостерігалось ($p > 0,05$); у хворих першої групи динаміка була несуттєвою ($p > 0,05$).

Таким чином, відновлення зміненого до лікування балансу в сироватці крові опіюїдних та неопіюїдних пептидів у хворих на вугрову хворобу забезпечує комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (із призначенням синтетичного аналогу ендogenous лей-енкефаліну, гексапептиду, – Даларгіну, друга група) у пацієнтів із легким та середнім клінічним перебігом дерматозу; при помірно тяжкому клінічному перебігу таких результатів вдається досягти із використанням комплексної терапії з одночасним використанням як пептидомодулюючої, так і фітоантимікробної терапії (призначення топічного засобу природного походження із широким спектром антибактеріального впливу – Сангвірітрину), тобто, у четвертій групі. Ці дані підтверджують патогенетичну обґрунтованість та вказують на високу ефективність розробленої комплексної методики лікування хворих на гострозапальну форму вугрової хвороби різного клінічного перебігу, оскільки позитивна динаміка лабораторних досліджених показників, зокрема – так званих нейрогенних регуляторів патологічних змін, що відбуваються в організмі хворих при даному захворюванні, супроводжується регресом морфологічних змін в осередках ушкодження шкіри (достатньо швидкі процеси інволюції ефлоресценцій запального характеру) та значним покращенням психофізіологічного стану хворих, що клінічно проявляється відсутністю та/або зниженням ступеня вираженості депресивних станів у таких пацієнтів, значно покращуючи їх якість життя.

Дослідження ендogenous антимікробних пептидів альфа-дефензинів (HNP1-3) після проведеного лікування також показали більш виражену позитивну динаміку у хворих на вугрову хворобу четвертої групи, яким призначалася одночасно пептидомодулююча (синтетичний аналог лей-енкефаліну Даларгін) та фітоантимікробна терапія (топічний протимікробний засіб на рослинній основі Сангвірітрин). Динаміка вмісту у крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування із використанням різних методів наведена в табл. 7.13–7.16.

Таблиця 7.13 – Динаміка вмісту у сироватці крові альфа-дефензину (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу першої групи

Контингент обстежених	Альфа-дефензини (HNP1-3) (пг/мл)	
	До лікування	Після лікування
	Me (Q _I , Q _{III})	
Контрольна група (n=35)	510,0 (462; 548)	
Хворі на вугрову хворобу		
Легкий клінічний перебіг (n=5)	1038,6 (1011,5; 1085,1)	1029,1 (1003,2; 1070,8)
Середній клінічний перебіг (n=17)	1776,2 (1705,0; 1892,4)	1762,5 (1698,7; 1862,2)
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=8)	2002,0 (1940,3; 2028,5)	1869,0 (1820,2; 1898,4)

Таблиця 7.14 – Динаміка вмісту у сироватці крові альфа-дефензину (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу другої групи

Контингент обстежених	Альфа-дефензини (HNP1-3) (пг/мл)	
	до лікування	після лікування
	Me (Q _I , Q _{III})	
Контрольна група (n=35)	510,0 (462; 548)	
Хворі на вугрову хворобу		
Легкий клінічний перебіг (n=5)	1056,0 (1017,2; 1074,6)	519,2 (497,5; 592,1)
Середній клінічний перебіг (n=24)	1790,4 (1715,3; 1869,5)	530,4 (504,8; 675,2)
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=5)	2003,0 (1958,1; 2030,4)	708,6 (698,1; 975,3)

Таблиця 7.15 – Динаміка вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу третьої групи

Контингент обстежених	Альфа-дефензини (HNP1-3) (пг/мл)	
	До лікування	Після лікування
	Me (Q _I , Q _{III})	
Контрольна група (n=35)	510,0 (462; 548)	
Хворі на вугрову хворобу		
Легкий клінічний перебіг (n=6)	1050,3 (1014,6; 1080,2)	931,5 (912,1; 1034,3)
Середній клінічний перебіг (n=16)	1789,3 (1710,4; 1890,5)	1722,1 (1700,8; 1805,2)

Таблиця 7.16 – Динаміка вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу четвертої групи

Контингент обстежених	Альфа-дефензини (HNP1-3) (пг/мл)	
	До лікування	Після лікування
	Me (Q _I , Q _{III})	
Контрольна група (n=35)	510,0 (462; 548)	
Хворі на вугрову хворобу		
Середній клінічний перебіг (n=23)	1776,1 (1712,2; 1877;8)	532,1 (497,2; 598,4)
Помірно тяжкий клінічний перебіг (n=8)	2010,5 (1948,4; 2016,9)	568,2 (502,1; 698,5)

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.13, рівень вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу першої групи, пацієнти якої отримували терапію за стандартною методикою, дещо

знижувався порівняно з достовірно підвищеними показниками до початку лікування, але суттєвої динаміки у хворих як із легким, так і середнім клінічним перебігом дерматозу все ж не спостерігалось ($p > 0,05$).

У табл. 7.14 наведено дані щодо динаміки вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу другої групи.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.14, у хворих на вугрову хворобу після проведеного комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) підвищені до початку лікування рівні вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) нормалізувалися у пацієнтів із легким клінічним перебігом дерматозу, максимально наближалися до значень осіб контрольної групи у пацієнтів із середнім та мали виражену тенденцію до нормалізації – у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом захворювання, достовірно ($p < 0,05$) знижуючись (порівняно з початковими, до лікування, даними).

У табл. 7.15 наведено дані щодо динаміки вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії (третья група).

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.15, у хворих на вугрову хворобу третьої групи, що отримували комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії (топічного використання засобу рослинного походження із широким спектром антимікробної активності Сангвірїтрин), підвищені початкові рівні вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) мали виражену тенденцію до нормалізації у пацієнтів із легким перебігом дерматозу, знижувалися, але в дещо меншій мірі – при середньому клінічному перебігу захворювання, при цьому порівняно з даними осіб контрольної групи вони залишалися достовірно підвищеними ($p < 0,05$).

У табл. 7.16 наведено дані щодо динаміки вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (синтетичного аналогу лей-енкефаліну – Даларгіну) та фітоантимікробної (Сангвірїтрину)

терапії (четверта, основна, група).

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.16, після проведеного комплексного лікування хворих на вугрову хворобу із одночасним послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвіртрин) терапії показники вмісту в сироватці крові пацієнтів із середнім клінічним перебігом дерматозу знижувалися до значень осіб контрольної групи (тобто, нормалізувалися), у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом захворювання – максимально наближалися до значень осіб контрольної групи (при цьому достовірної різниці між ними не спостерігалось).

Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу з різним клінічним її перебігом та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.21–7.23.

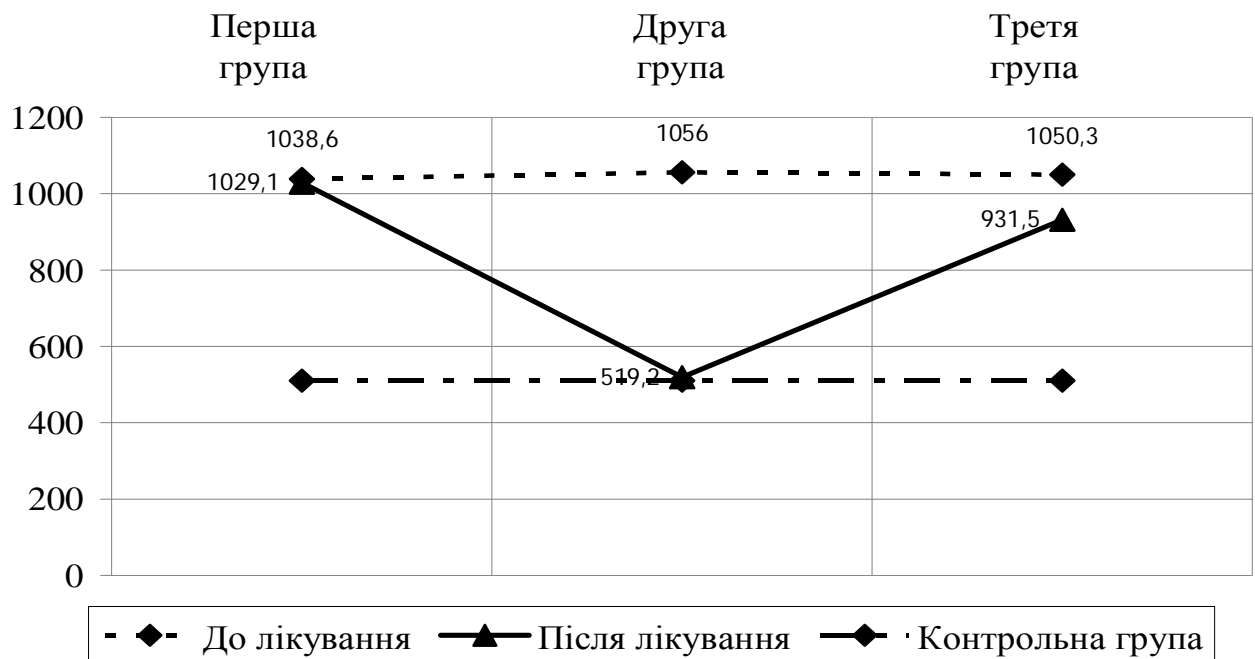


Рисунок 7.21 – Вміст у крові (пг/мл) альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.21, у хворих на вугрову хворобу з легким її клінічним перебігом нормалізація вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) спостерігалася у хворих другої групи, пацієнтам якої в системі комплексного лікування призначалася пептидомодулююча терапія (застосування синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну). У той же час у пацієнтів першої та третьої груп, незважаючи на дещо більш виражене зниження порівняно з першою (яким призначалася стандартна та фітоантимікробна терапія, відповідно), суттєвої динаміки все ж не відмічалось, що достовірно відрізнялося як із даними пацієнтів другої групи, так і з показниками осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

На рисунку 7.22 наведено динаміку вмісту у крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами.

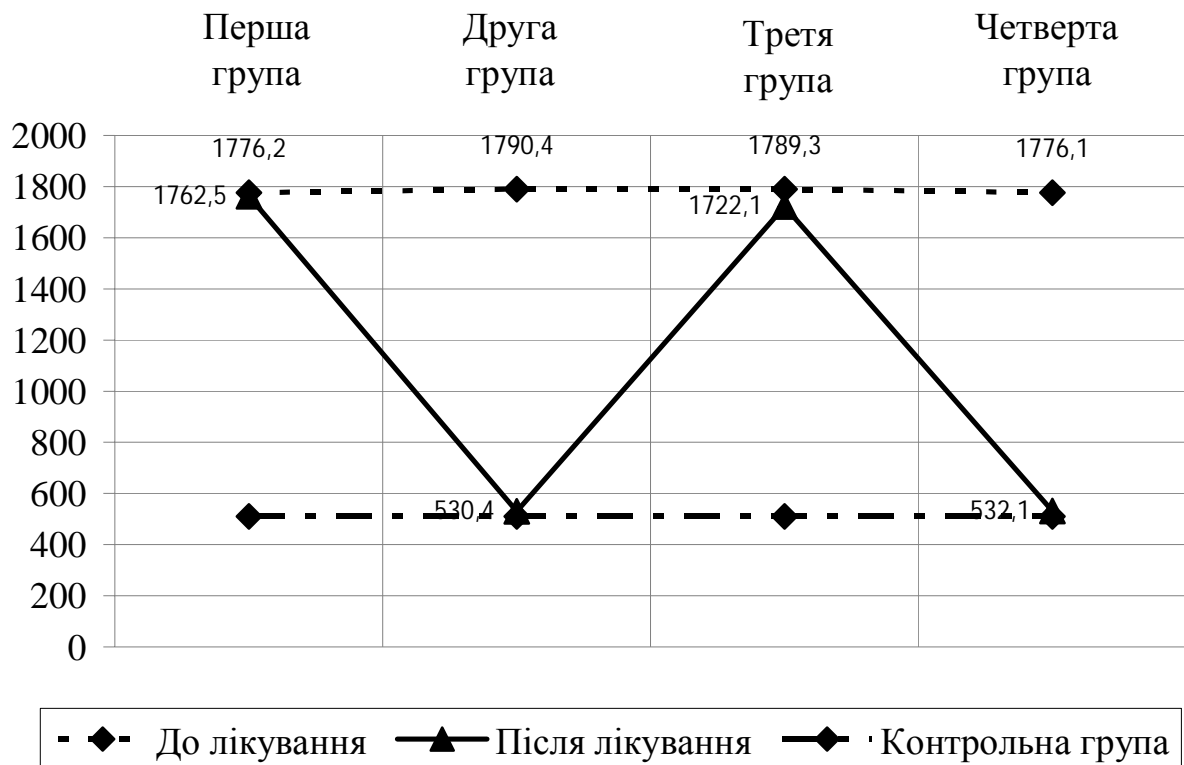


Рисунок 7.22 – Вміст у сироватці крові (пг/мл) альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.22, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом нормалізація вмісту у сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) спостерігалася у хворих другої та четвертої груп, пацієнтам яких в системі комплексного лікування призначали пептидомодулюючу терапію (Даларгін) та послідовну пептидомодулюючу в поєднанні з фітоантимікробною терапією (відповідно). У пацієнтів третьої групи, які на фоні традиційного лікування отримували фітоантимікробну терапію (Сангвірїтрин), рівень вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів (HNP1-3) мав лише тенденцію до нормалізації, а у пацієнтів першої групи – практично не змінювався, що достовірно відрізнялося від показників другої та четвертої груп ($p < 0,05$).

На рисунку 7.23 наведено динаміку вмісту у крові альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною терапією (четверта група).

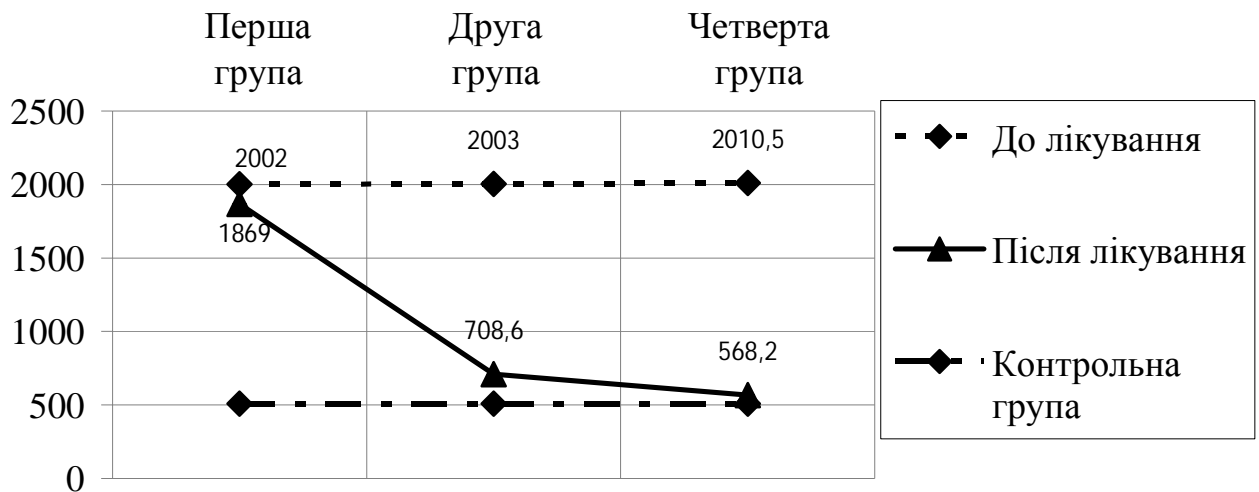


Рисунок 7.23 – Вміст у сироватці крові (пг/мл) альфа-дефензинів (HNP1-3) у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.23, у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після проведеного лікування вміст у сироватці крові альфа-дефензину (HNP1-3) практично нормалізувався у пацієнтів як другої, так і четвертої груп. При цьому максимальне наближення до показників осіб контрольної групи спостерігалось після проведення комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта група). У той же час у пацієнтів, яким в системі комплексного лікування призначали лише пептидомодулюючу терапію (друга група), рівень вмісту у крові альфа-дефензину (HNP1-3), хоча й знижувався у дещо меншій мірі, але достовірної різниці між даними цих двох груп не спостерігалось ($p > 0,05$); у хворих першої групи спостерігалась тенденція до зниження ($p > 0,05$).

Динаміка вмісту в сироватці крові цитокінових пептидних молекул у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування була різною і мала різноспрямований характер, залежно від тяжкості клінічного перебігу дерматозу та методу терапії, яку отримували пацієнти різних терапевтичних груп.

Вміст у сироватці крові TNF α у хворих на вугрову хворобу після лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.17.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.17, після проведеного стандартного лікування у хворих на вугрову хворобу (перша група) суттєвої динаміки підвищеного до лікування рівня вмісту у сироватці крові прозапального (умовно) цитокіну TNF α не спостерігалось ($p > 0,05$), його рівень при цьому залишався достовірно підвищеним у порівнянні з даними показників осіб групи контролю ($p < 0,05$). У пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну), динаміка вмісту у сироватці крові TNF α була більш виразною (рівень TNF α достовірно знижувався у порівнянні з даними до лікування у всіх пацієнтів; $p < 0,05$). При цьому у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу спостерігалось відновлення вмісту у

крові TNF α до показників осіб контрольної групи (тобто, нормалізація); у хворих із середнім клінічним перебігом – практично нормалізувався, із помірно тяжким – мав виразну тенденцію до нормалізації (залишаючись дещо підвищеним без достовірної різниці із показниками осіб контрольної групи – $p>0,05$).

Таблиця 7.17 – Динаміка вмісту у сироватці крові TNF α у хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами (M \pm m)

Контингент обстежених	TNF α (пг/мл)	
	До лікування	Після лікування
Контрольна група (n=35)	6,50 \pm 0,42	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	8,62 \pm 0,60	8,20 \pm 0,66
Середній перебіг (n=17)	10,91 \pm 1,00	10,40 \pm 1,05
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	13,35 \pm 0,41	12,97 \pm 0,54
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	8,52 \pm 0,46	6,60 \pm 0,39
Середній перебіг (n=24)	10,91 \pm 0,92	6,99 \pm 0,60
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	13,40 \pm 0,45	7,34 \pm 0,73
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	8,60 \pm 0,54	8,12 \pm 0,65
Середній перебіг (n=16)	10,79 \pm 0,96	10,25 \pm 1,01
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	10,95 \pm 0,95	6,81 \pm 0,40
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	13,28 \pm 0,43	7,22 \pm 0,56

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

Рівні вмісту у сироватці крові TNF α у пацієнтів третьої групи після проведеного комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії (призначення Сангвіртрину) знижувалися (порівняно з показниками до

лікування), але залишалися достовірно ($p < 0,05$) підвищеними як у хворих із легким, так і із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби; тобто, достовірної різниці між показниками до та після проведеного лікування не спостерігалось ($p > 0,05$). Найбільш виражена динаміка вмісту в сироватці крові так званого прозапального цитокіну TNF α спостерігалась у хворих на вугрову хворобу четвертої групи. При цьому достовірно збільшені до лікування показники вмісту в сироватці крові TNF α знижувалися до показників фізіологічних значень/норми (тобто, відповідали значенням осіб групи контролю) у пацієнтів із середнім клінічним перебігом захворювання та максимально наближалися до них – у пацієнтів із помірно тяжким.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові TNF α у хворих на вугрову хворобу з різним її клінічним перебігом та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.24–7.26.

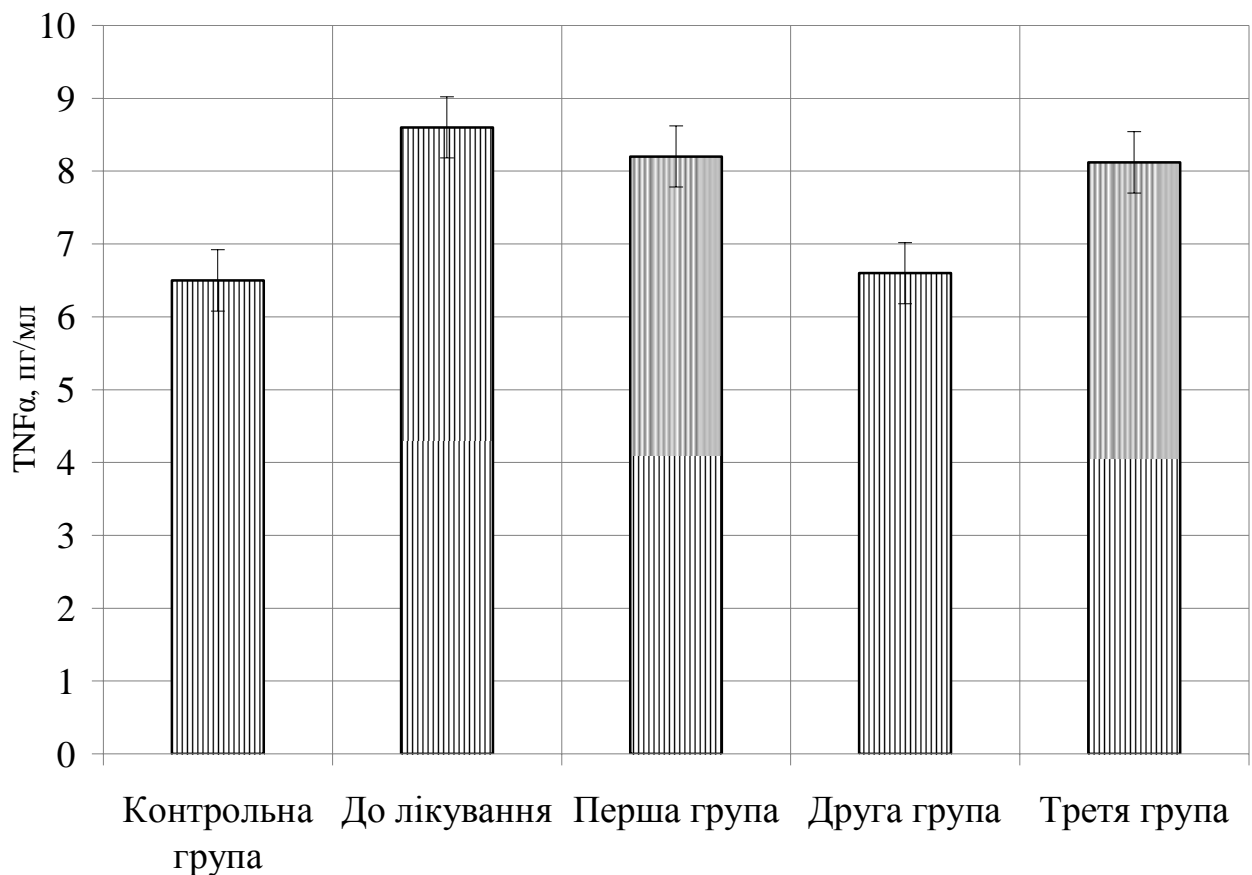


Рисунок 7.24 – Вміст у сироватці крові TNF α (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.24, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом нормалізація вмісту в сироватці крові TNF α спостерігалася у пацієнтів другої групи після проведення лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (включення в систему комплексного лікування синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну); достовірна різниця динаміки вмісту у крові TNF α спостерігалася між пацієнтами з легким клінічним перебігом вугрової хвороби першої (що отримували стандартне лікування) та другої і другої та третьої груп (що отримували комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії) – $p < 0,05$.

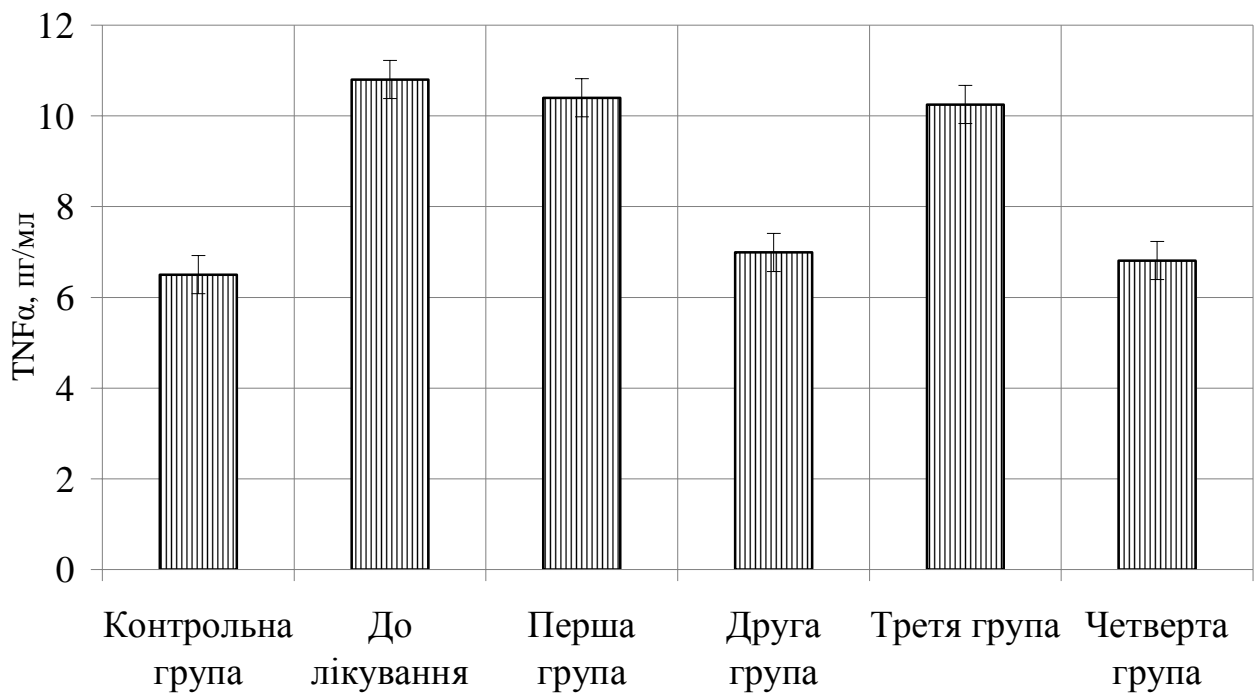


Рисунок 7.25 – Вміст у сироватці крові TNF α (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.25 наведено динаміку вмісту TNF α у сироватці крові хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.25, у хворих на вугрову хворобу із

середнім клінічним перебігом нормалізація (зниження рівня до значень показників осіб контрольної групи) вмісту у сироватці крові TNF α спостерігалось у пацієнтів другої (після проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії) та четвертої групи (після проведення комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії одночасно). У той же час, у пацієнтів першої та третьої груп (що отримували лікування із використанням стандартної методики та фітоантимікробної терапії, відповідно) суттєвого зниження вмісту у крові хворих на вугрову хворобу TNF α не спостерігалось ($p>0,05$). Між динамікою вмісту у крові TNF α у пацієнтів першої групи спостерігалася достовірна різниця порівняно з даними пацієнтів другої та четвертої, а також – другої та третьої, третьої та четвертої груп ($p<0,05$).

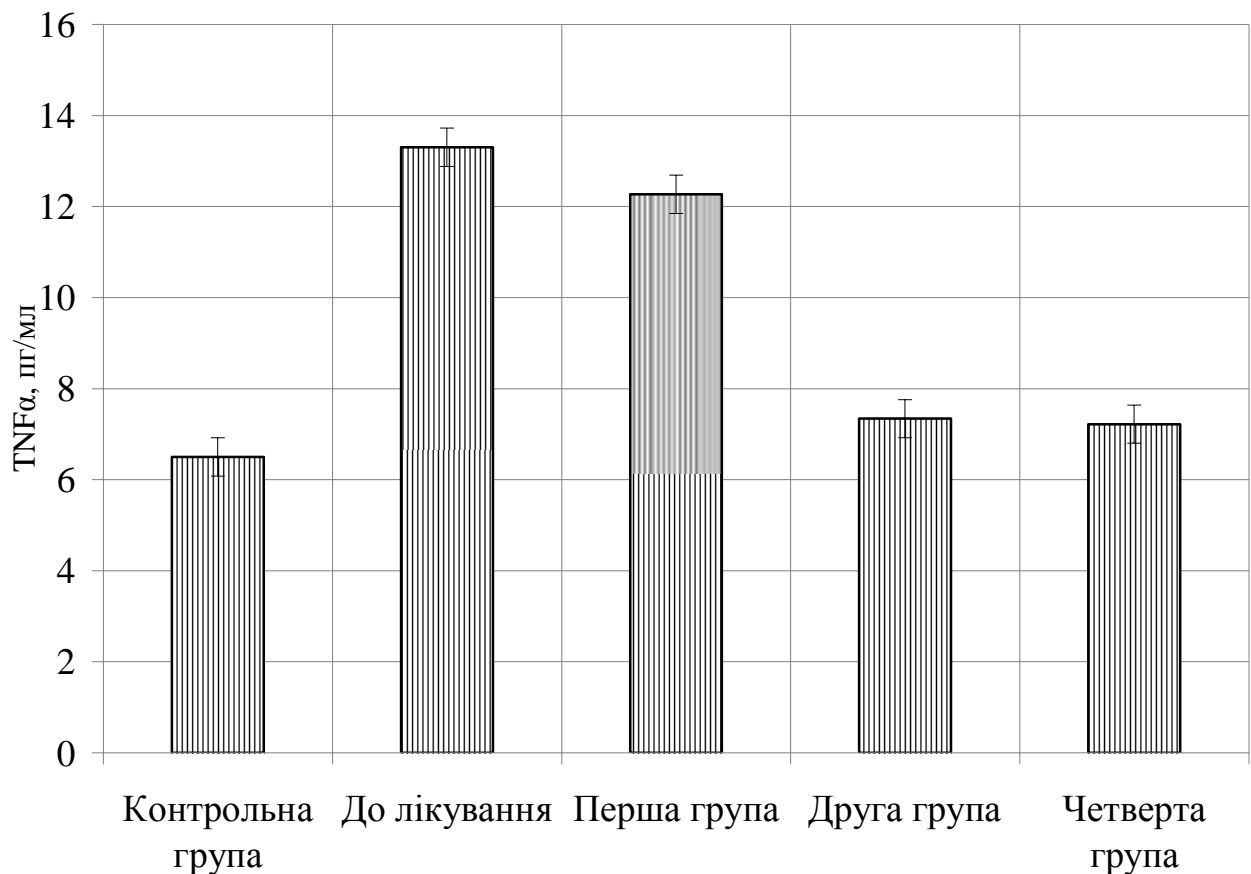


Рисунок 7.26 – Вміст у сироватці крові TNF α (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.26 наведено динаміку вмісту TNF α у сироватці крові хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною терапією (четверта група).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.26, у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після проведеного лікування як із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група), так і в поєднаному послідовному її призначенні з фітоантимікробною терапією (четверта група), спостерігалось максимальне наближення вмісту у крові TNF α до показників осіб контрольної групи. При цьому різниця між показниками хворих на вугрову хворобу обох терапевтичних груп та практично здорових осіб контрольної групи не достовірна – $p > 0,05$), у той час як у пацієнтів першої групи спостерігалася лише тенденція до зниження.

Вміст у сироватці крові цитокіну IL-6 у хворих на вугрову хворобу після лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.18.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.18, після проведеного стандартного лікування у хворих на вугрову хворобу (перша група) суттєвої динаміки підвищеного до лікування рівня вмісту у сироватці крові IL-6 не спостерігалось ($p > 0,05$), при цьому його рівні як у пацієнтів із легким, так і середнім клінічним перебігом дерматозу залишалися достовірно ($p < 0,05$) підвищеними (порівняно з даними осіб контрольної групи).

Проведення лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення в системі комплексного лікування синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну), тобто у хворих другої групи, спостерігалось достовірне зниження вмісту у крові IL-6 у всіх хворих, при цьому показники у пацієнтів із легким клінічним перебігом дерматозу досягали значень осіб контрольної групи (нормалізувалися), у пацієнтів із середнім та помірно тяжким перебігом дерматозу – максимально наближалися до норми (достовірно не відрізняючись від даних осіб групи контролю – $p > 0,05$).

Таблиця 7.18 – Динаміка вмісту у сироватці крові ІЛ-6 у хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами ($M \pm m$)

Контингент обстежених	ІЛ-6 (пг/мл)	
	до лікування	після лікування
Контрольна група (n=35)	3,65 ± 0,38	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	5,20 ± 0,42	4,86 ± 0,61
Середній перебіг (n=17)	6,77 ± 0,53	6,44 ± 0,60
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	8,29 ± 0,46	7,95 ± 0,52
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	5,22 ± 0,46	3,96 ± 0,38
Середній перебіг (n=24)	6,86 ± 0,53	4,05 ± 0,50
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	8,38 ± 0,63	4,20 ± 0,43
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	5,20 ± 0,41	4,78 ± 0,45
Середній перебіг (n=16)	6,74 ± 0,52	6,28 ± 0,61
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	6,96 ± 0,51	3,71 ± 0,30
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	8,23 ± 0,57	4,17 ± 0,35

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

Після проведення комплексного лікування із використанням фітоантимікробної (Сангвіртрин) терапії хворим із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби суттєвого зниження вмісту у крові ІЛ-6 не спостерігалось, і його показники незалежно від ступеня тяжкості захворювання залишилися достовірно ($p < 0,05$) збільшеними.

Найбільш виражена динаміка вмісту в сироватці крові ІЛ-6 спостерігалася у хворих на вугрову хворобу, пацієнти якої отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та

фітоантимікробної (Сангвірітрин) терапії (четверта група), при цьому рівень ІЛ-6 знижувався до значень норми (осіб контрольної групи) у пацієнтів із середнім клінічним перебігом захворювання та максимально наближався до норми – у пацієнтів із помірно тяжким клінічним перебігом (достовірної різниці між ними не спостерігалось).

Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові ІЛ-6 у хворих на вугрову хворобу з різним ступенем клінічного перебігу та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.27–7.29.

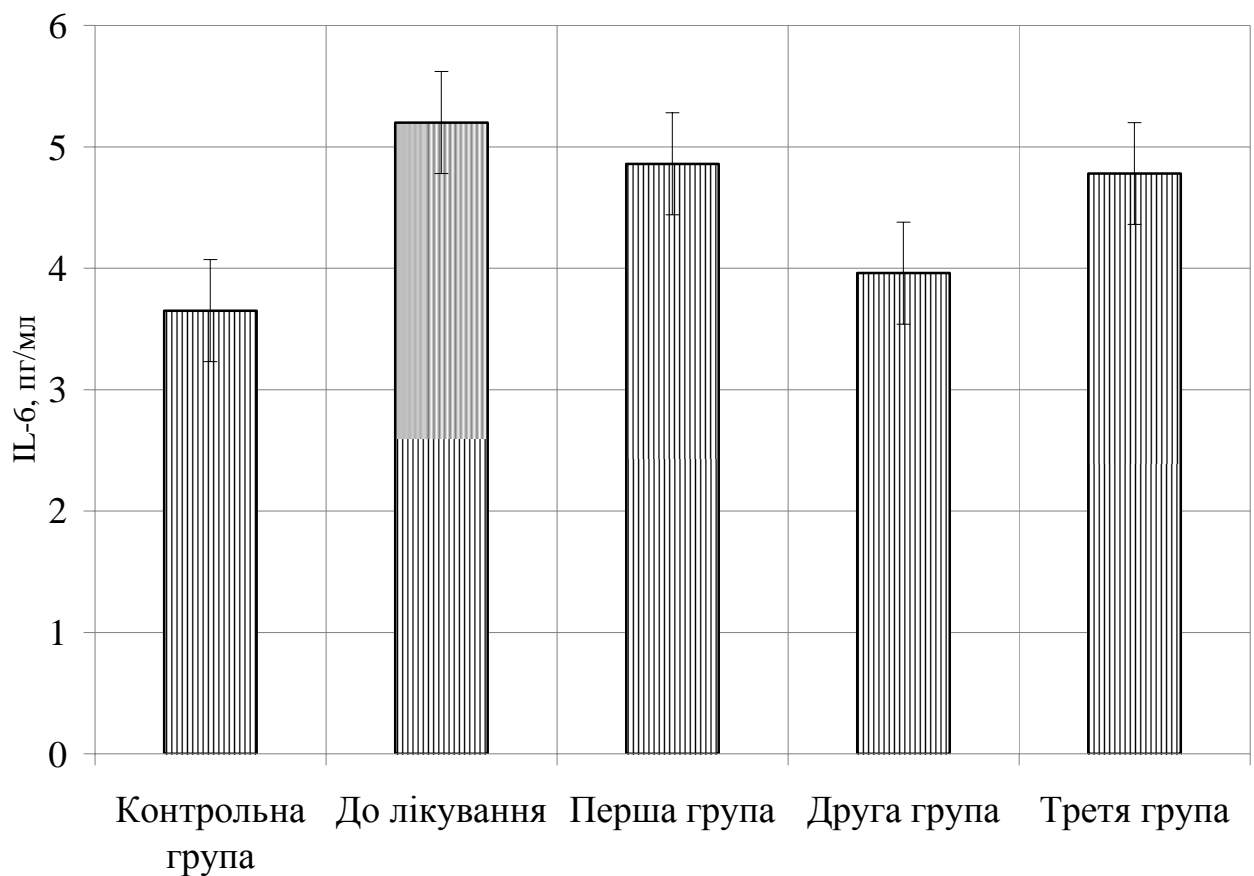


Рисунок 7.27 – Вміст у сироватці крові ІЛ-6 (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.27, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом вміст у сироватці крові ІЛ-6 практично нормалізувався (досягав значень осіб контрольної групи) у пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням

пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну). При цьому достовірна різниця динаміки вмісту у крові ІЛ-6 спостерігалася між пацієнтами з легким клінічним перебігом вугрової хвороби першої (що отримували лікування за стандартною методикою) та другої груп і другої та третьої груп (що отримували на тлі стандартного лікування фітоантимікробну терапію – Сангвіртрин) – $p < 0,05$.

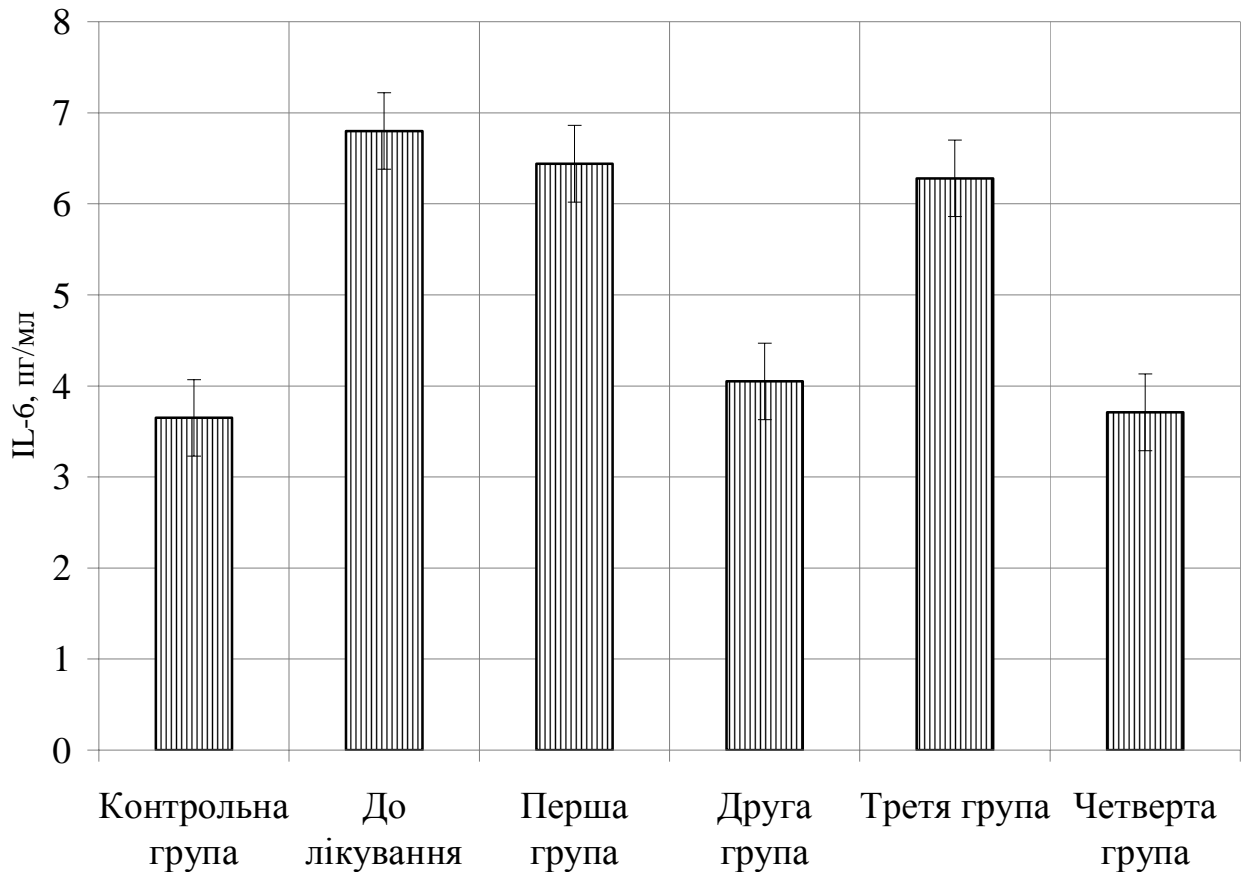


Рисунок 7.28 – Вміст у сироватці крові ІЛ-6 (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.28 наведено динаміку вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.28, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом зниження рівня вмісту у сироватці крові ІЛ-6 до значень осіб контрольної групи спостерігалася у пацієнтів четвертої групи

(після комплексного лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії), що достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від динаміки вмісту даного цитокіну у пацієнтів першої та третьої груп (тобто, після проведення стандартного лікування та комплексного із використанням фітоантимікробної терапії, відповідно). Практичне наближення до показників вмісту у крові ІЛ-6 контрольної групи спостерігалось після проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії, тобто у пацієнтів другої групи, що також достовірно ($p < 0,05$) відрізнялося від динаміки у пацієнтів першої та третьої груп; при цьому достовірної різниці між даними у пацієнтів другої та четвертої, а також першої і третьої груп не спостерігалось ($p > 0,05$).

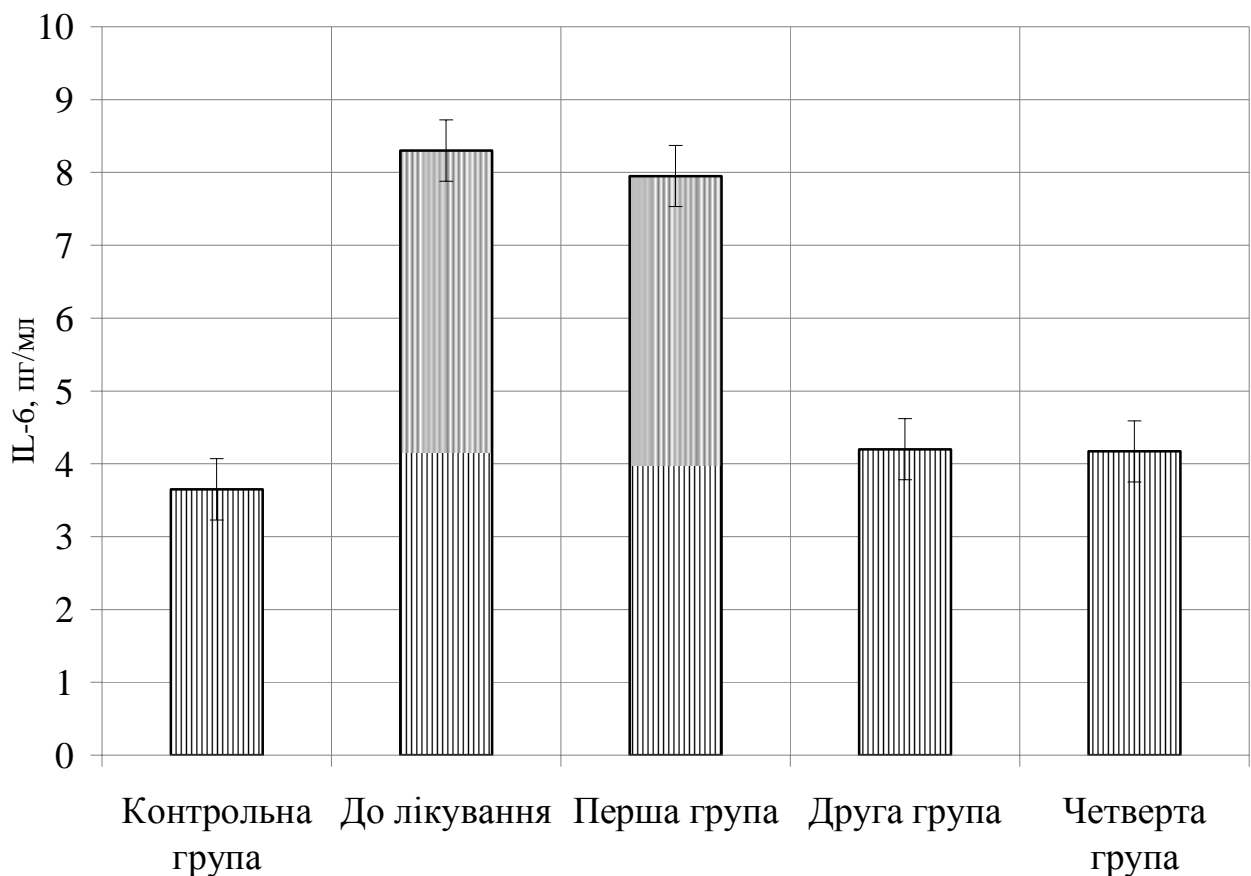


Рисунок 7.29 – Вміст у сироватці крові ІЛ-6 (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу із помірнор тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.29 наведено динаміку вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним перебігом після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною терапією (четверта група).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.29, у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після проведеного лікування як із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група), так і в поєднанні із фітоантимікробною терапією (четверта група), показники вмісту в сироватці крові ІЛ-6 максимально наближалися до значень осіб контрольної групи, тобто – практично нормалізувалися, знижуючись, відповідно на 47,7 % та 50,8 % (достовірної різниці між показниками ІЛ-6 у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування у цих двох терапевтичних групах та осіб контрольної групи не спостерігалось). У пацієнтів першої групи спостерігалась тенденція до зниження вмісту у крові ІЛ-6, але достовірної різниці при цьому порівняно з показниками до початку терапії не спостерігалось.

Вміст у сироватці крові $TGF\beta 1$ у хворих на вугрову хворобу після лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.19.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.19, у пацієнтів першої групи після проведеного стандартного лікування рівні у крові $TGF\beta 1$ практично не змінювалися і залишалися достовірно підвищеними як при легкому, так і при середньому та помірно тяжкому клінічному перебігу вугрової хвороби ($p > 0,05$). Виражена динаміка вмісту у крові $TGF\beta 1$ спостерігалась у пацієнтів другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії, при цьому його рівні практично нормалізувалися у хворих із легким перебігом дерматозу та мали виражену тенденцію до нормалізації – із середнім та помірно тяжким (при цьому достовірної різниці з даними осіб контрольної групи не спостерігалось – $p > 0,05$). У хворих на вугрову хворобу третьої групи (після проведення комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії) спостерігалась майже така ж

тенденція до зниження вмісту у сироватці крові TGFβ1, як і у пацієнтів першої групи, і його рівні також залишалися достовірно підвищеними ($p > 0,05$). Найбільш істотна динаміка вмісту у сироватці крові TGFβ1 спостерігалася у пацієнтів четвертої групи (комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії – призначення Даларгіну та Сангвірітрину), у яких вмісту у крові TGFβ1 практично нормалізувався (у хворих із середнім клінічним перебігом – відповідав значенням осіб групи контролю, із помірно тяжким – хоча й залишався дещо підвищеним, але достовірної різниці з показниками норми також не спостерігалось).

Таблиця 7.19 – Динаміка вмісту у сироватці крові TGFβ1 у хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами ($M \pm m$)

Контингент обстежених	TGFβ1 (нг/мл)	
	До лікування	Після лікування
Контрольна група (n=35)	6,90 ± 0,28	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	9,24 ± 0,29	8,96 ± 0,34
Середній перебіг (n=17)	11,84 ± 0,81	11,49 ± 0,92
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	14,28 ± 0,78	13,52 ± 0,68
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	9,16 ± 0,36	7,20 ± 0,45
Середній перебіг (n=24)	12,05 ± 0,76	7,92 ± 0,82
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	14,56 ± 0,88	8,04 ± 0,91
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	9,15 ± 0,35	8,70 ± 0,64
Середній перебіг (n=16)	11,82 ± 0,78	11,19 ± 0,85
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	11,97 ± 0,67	7,15 ± 0,30
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	14,45 ± 0,81	7,66 ± 0,61

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

Отже, найбільш виражена позитивна динаміка вмісту у крові TGF β 1 у хворих на вугрову хворобу спостерігалася у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії, причому – як у її поєднанні зі стандартною методикою (друга група), так і в комплексі із фітоантимікробною терапією (четверта група), а максимальна – у хворих із середнім клінічним перебігом дерматозу.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові TGF β 1 у хворих на вугрову хворобу з різним клінічним перебігом та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.30–7.32.

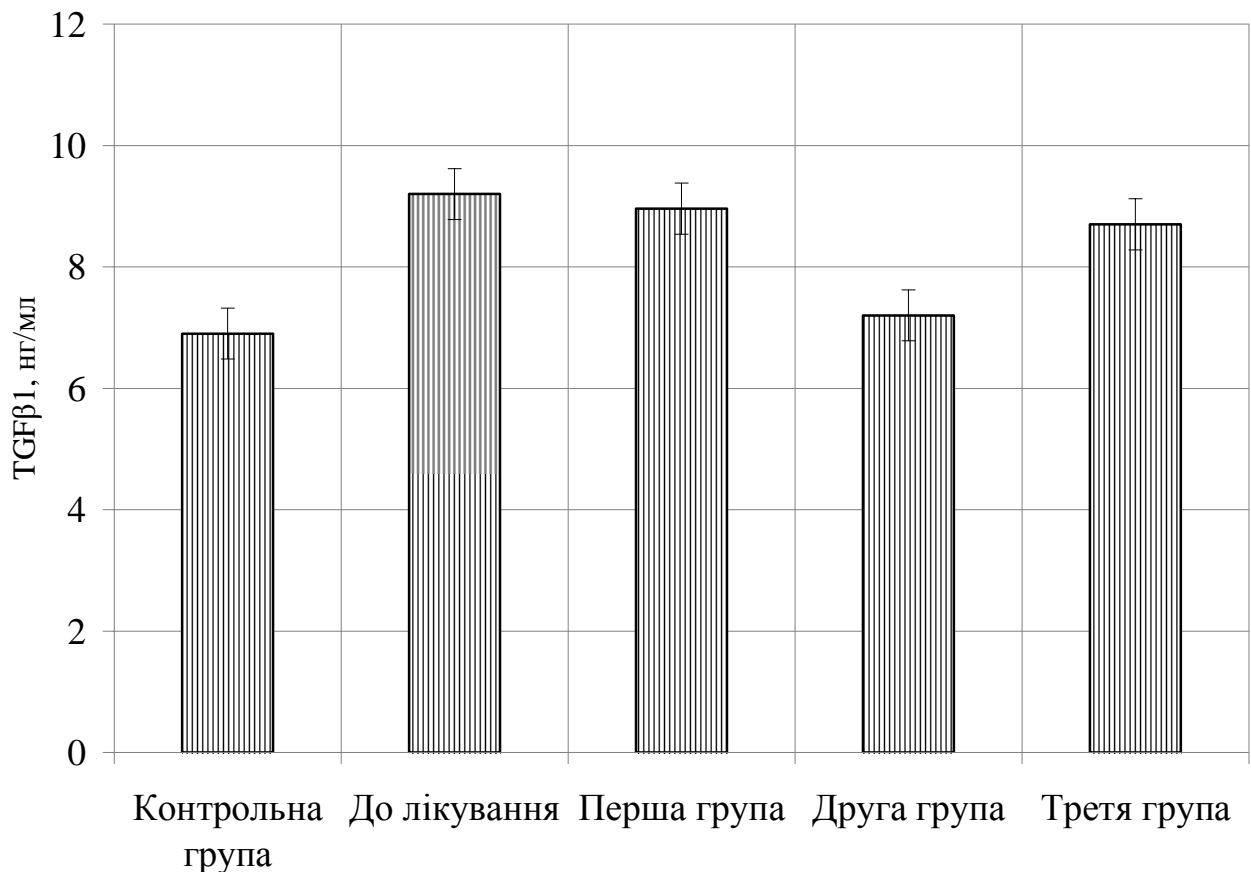


Рисунок 7.30 – Вміст у сироватці крові TGF β 1 (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із легким клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.30, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом вміст у сироватці крові TGF β 1 знижувався, досягаючи практично значень осіб контрольної групи, у пацієнтів після

комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну). Достовірна різниця динаміки вмісту у крові TGF β 1 при цьому спостерігалася між даними у пацієнтів першої (стандартне лікування) та другої груп, а також – другої та третьої (комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії) – $p < 0,05$.

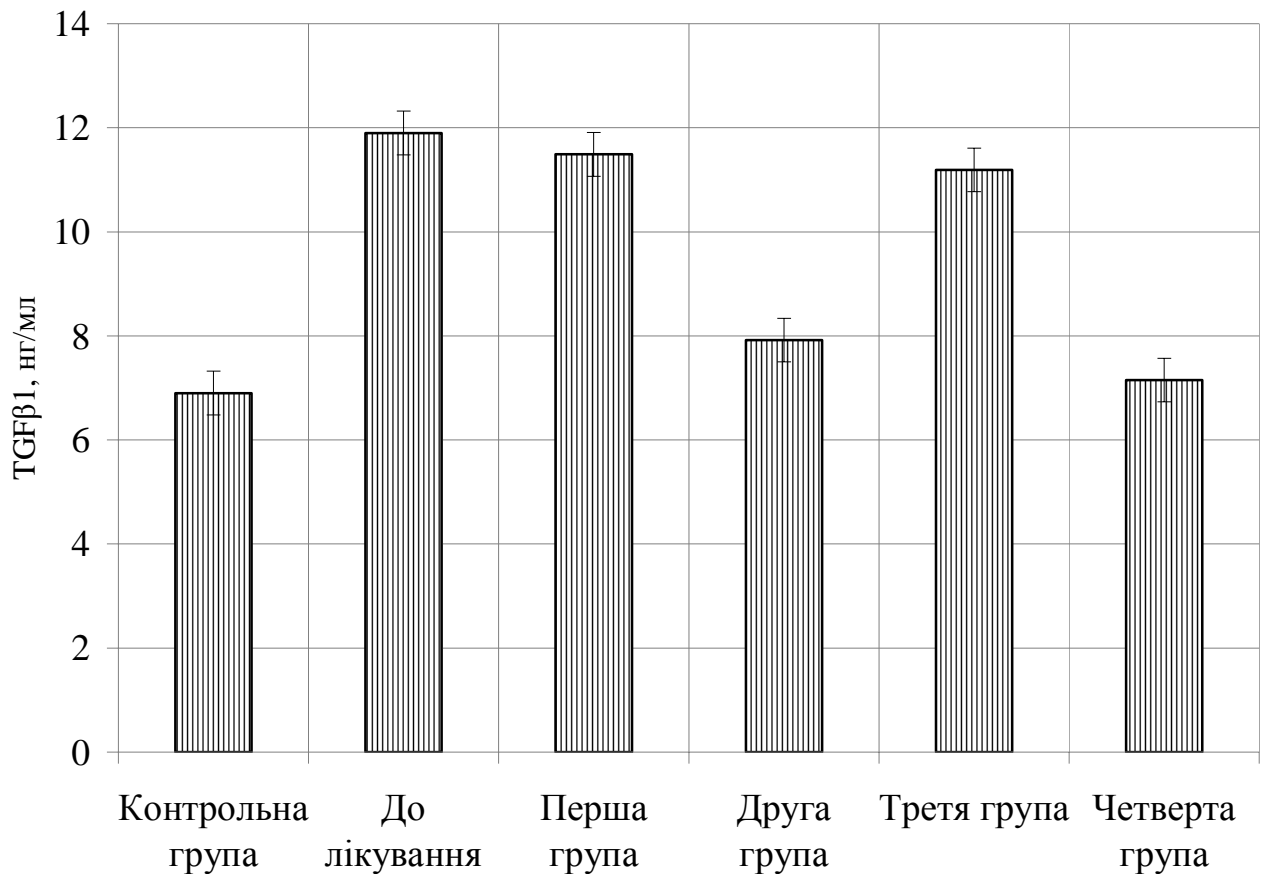


Рисунок 7.31 – Вміст у сироватці крові TGF β 1 (нг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.31 наведено динаміку вмісту TGF β 1 у сироватці крові хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після лікування різними методами.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.31, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом достовірно ($p < 0,05$) зниження (порівняно з

показниками до лікування) вмісту у крові $TGF\beta 1$ спостерігалось у пацієнтів другої (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії) та четвертої груп (комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії), досягаючи при цьому значень осіб контрольної групи. Зниження рівня даного фактора росту після проведеного лікування дещо більш виражене у пацієнтів четвертої групи (порівняно з другою), але достовірної різниці між динамікою $TGF\beta 1$ цих двох груп не спостерігалось (як і їх даних із показниками осіб контрольної групи; $p > 0,05$). Достовірні різниці між змінами (зниженням) вмісту у крові $TGF\beta 1$ у хворих на вугрову хворобу середнього клінічного перебігу після проведеного лікування відмічалась між даними пацієнтів першої та другої, першої та четвертої, другої та третьої, третьої та четвертої груп ($p < 0,05$).

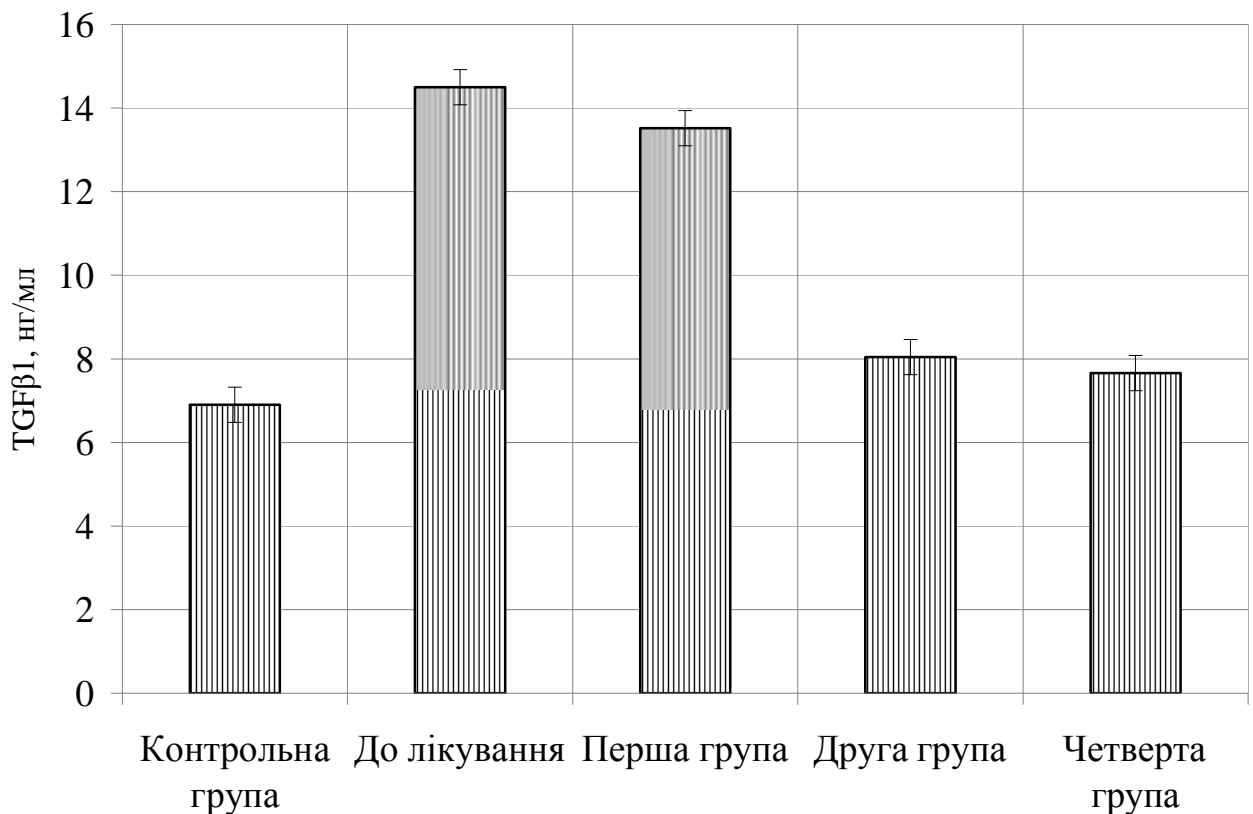


Рисунок 7.32 – Вміст у сироватці крові $TGF\beta 1$ (нг/мл) хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.32 наведено динаміку вмісту TGF β 1 у сироватці крові хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного застосування із фітоантимікробною терапією (четверта група).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.32, у хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) і в поєднанні її з фітоантимікробною терапією (четверта група), показники вмісту у сироватці крові TGF β 1 максимально наближалися до значень осіб контрольної групи, тобто – практично нормалізувалися, знижуючись, відповідно на 44,8 % та 47,1 % (достовірної різниці при цьому між показниками TGF β 1 у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування цих двох групах та осіб контрольної групи не спостерігалось); у пацієнтів першої групи динаміка дослідженого цитокіну була несуттєвою ($p > 0,05$).

Вміст у сироватці крові IFN γ у хворих на вугрову хворобу після лікування із використанням різних методів наведено в табл. 7.20.

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.20, у пацієнтів першої групи після проведеного стандартного лікування рівні вмісту у крові IFN γ знижувалися до показників осіб контрольної групи (тобто нормалізувалися) при легкому клінічному перебігу вугрової хвороби, у той час як у хворих із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу достовірно знижений до лікування рівень IFN γ після проведення терапії за стандартною методика підвищувався несуттєво, і порівняно з даними осіб контрольної групи залишався достовірно ($p < 0,05$) зниженим.

Дещо інша тенденція стосовно динаміки вмісту у крові IFN γ спостерігалася у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії із призначенням синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну (друга група). При цьому рівні у крові IFN γ у пацієнтів із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби

відповідали значенням осіб контрольної групи (знижуючись до них при легкому клінічному перебігу захворювання та зростаючи – при середньому). У хворих із помірно тяжким перебігом дерматозу рівень вмісту у крові IFN γ мав виражену тенденцію до нормалізації, максимально наближуючись до показників осіб групи контролю і, незважаючи на дещо знижений його середній показник, достовірної різниці між ними все ж не спостерігалось.

Таблиця 7.20 – Динаміка вмісту у сироватці крові IFN γ у хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами (M \pm m)

Контингент обстежених	IFN γ (пг/мл)	
	до лікування	після лікування
Контрольна група (n=35)	23,06 \pm 1,64	
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=30)		
Легкий перебіг (n=5)	28,20 \pm 1,61	24,45 \pm 1,10
Середній перебіг (n=17)	16,52 \pm 1,28	17,84 \pm 1,45
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	12,74 \pm 1,05	15,37 \pm 1,28
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=34)		
Легкий перебіг (n=5)	28,04 \pm 1,83	23,94 \pm 1,20
Середній перебіг (n=24)	16,62 \pm 1,21	21,95 \pm 1,45
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	12,60 \pm 1,20	20,80 \pm 1,63
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=22)		
Легкий перебіг (n=6)	28,15 \pm 2,01	23,63 \pm 1,00
Середній перебіг (n=16)	16,71 \pm 1,16	18,05 \pm 1,20
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=31)		
Середній перебіг (n=23)	16,54 \pm 1,21	23,51 \pm 1,45
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	12,80 \pm 1,11	21,59 \pm 1,63

Примітка. Показники достовірності – в тексті.

У хворих третьої групи, пацієнти якої на тлі стандартного лікування отримували фітоантимікробну терапію із призначенням протимікробного

топічного засобу Сангвіртрину, рівні вмісту у крові $IFN\gamma$ знижувалися до показників контрольної групи (нормалізувалися) при легкому клінічному перебігу дерматозу, у той час як у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання суттєвої динаміки після проведеної терапії не спостерігалось, і рівні вмісту у крові $IFN\gamma$ залишалися достовірно ($p < 0,05$) зниженими.

Найбільш виражена динаміка вмісту у крові $IFN\gamma$ спостерігалася у пацієнтів, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої і фітоантимікробної терапії, яка забезпечувала відновлення (підвищення) до фізіологічних значень (показників осіб контрольної групи) вмісту у крові $IFN\gamma$ як у хворих із середнім, так і помірно тяжким перебігом дерматозу.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту у крові $IFN\gamma$ у хворих на вугрову хворобу з різним її клінічним перебігом та з використанням різних методів лікування, що їм проводилося, наведено на рис. 7.33–7.35.

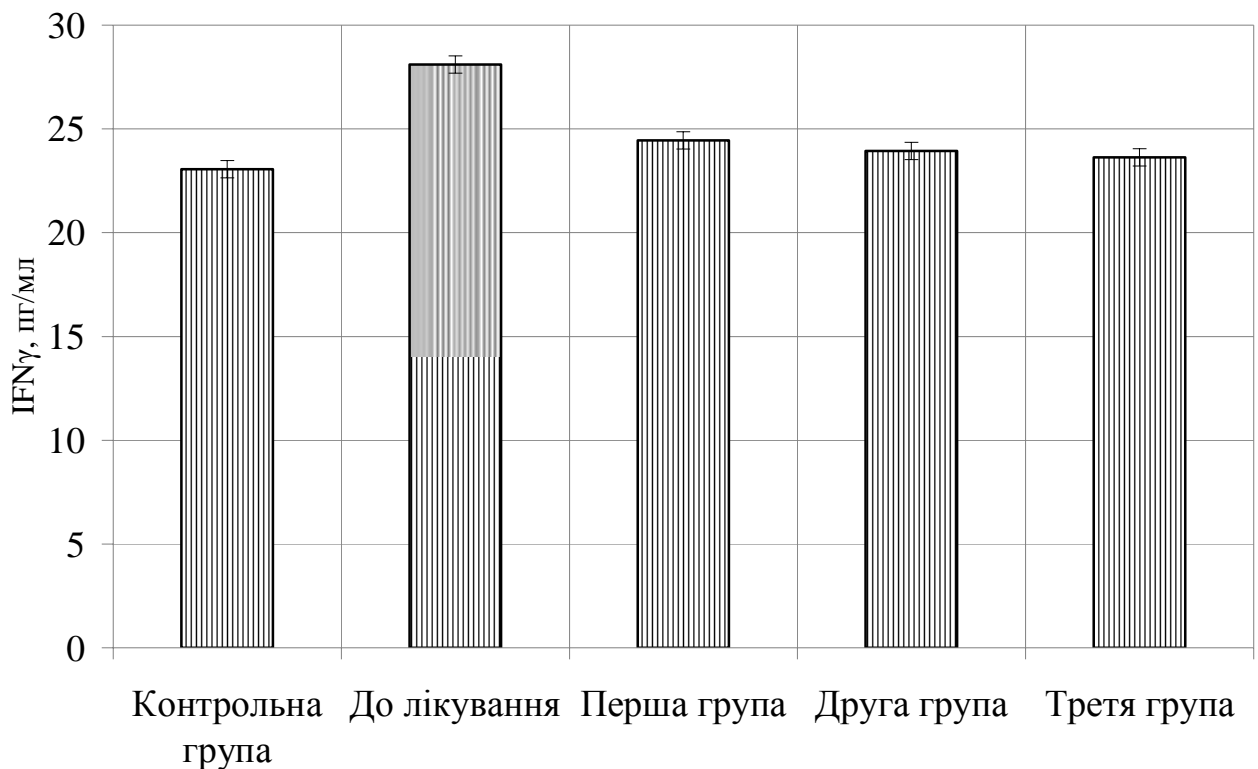


Рисунок 7.33 – Вміст у сироватці крові $IFN\gamma$ (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом після лікування різними методами

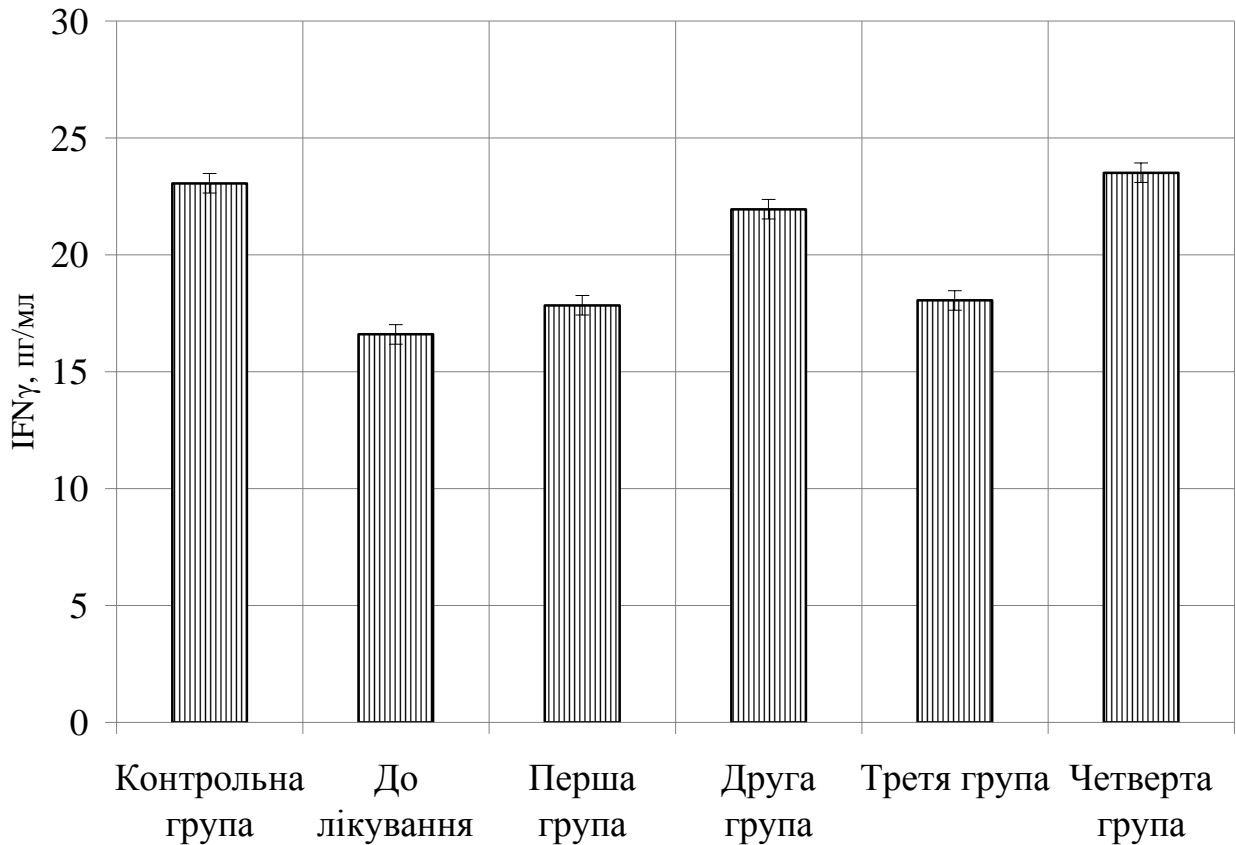


Рисунок 7.34 – Вміст у сироватці крові IFN γ (пг/мл) у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.33, у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним її перебігом достовірно ($p < 0,05$) збільшений до лікування вміст у сироватці крові IFN γ знижувався, досягаючи значень осіб контрольної групи у пацієнтів усіх трьох груп (тобто, після лікування за стандартною методикою, комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії та використання на тлі стандартної фітоантимікробної терапії, відповідно).

На рисунку 7.34 наведено динаміку вмісту IFN γ у сироватці крові хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після лікування різними методами. Як свідчать дані, наведені на рис. 7.34, у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом достовірно ($p < 0,05$) підвищення (порівняно зі зниженням до лікування) вмісту у крові IFN γ спостерігалось у пацієнтів другої

(комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії) і четвертої (комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії) груп, досягаючи при цьому нормальних величин (значень осіб контрольної групи). Підвищення рівня IFN γ при цьому дещо більш виражене у пацієнтів четвертої групи (порівняно з другою), але достовірної різниці між динамікою IFN γ у цих двох групах не спостерігалось. Рівні вмісту у крові IFN γ пацієнтів першої (після стандартної терапії) та третьої (після комплексного лікування із використанням фітоантимікробної терапії) груп хоча дещо й зростали, але залишалися достовірно ($p < 0,05$) зниженими як порівняно з даними до лікування, так і порівняно з даними осіб контрольної групи. Достовірна різниця між змінами (підвищенням) вмісту у крові IFN γ у хворих на вугрову хворобу із середнім клінічним перебігом після проведеного лікування відмічалася між даними пацієнтів першої та другої, першої та четвертої, другої та третьої, третьої та четвертої груп ($p < 0,05$).

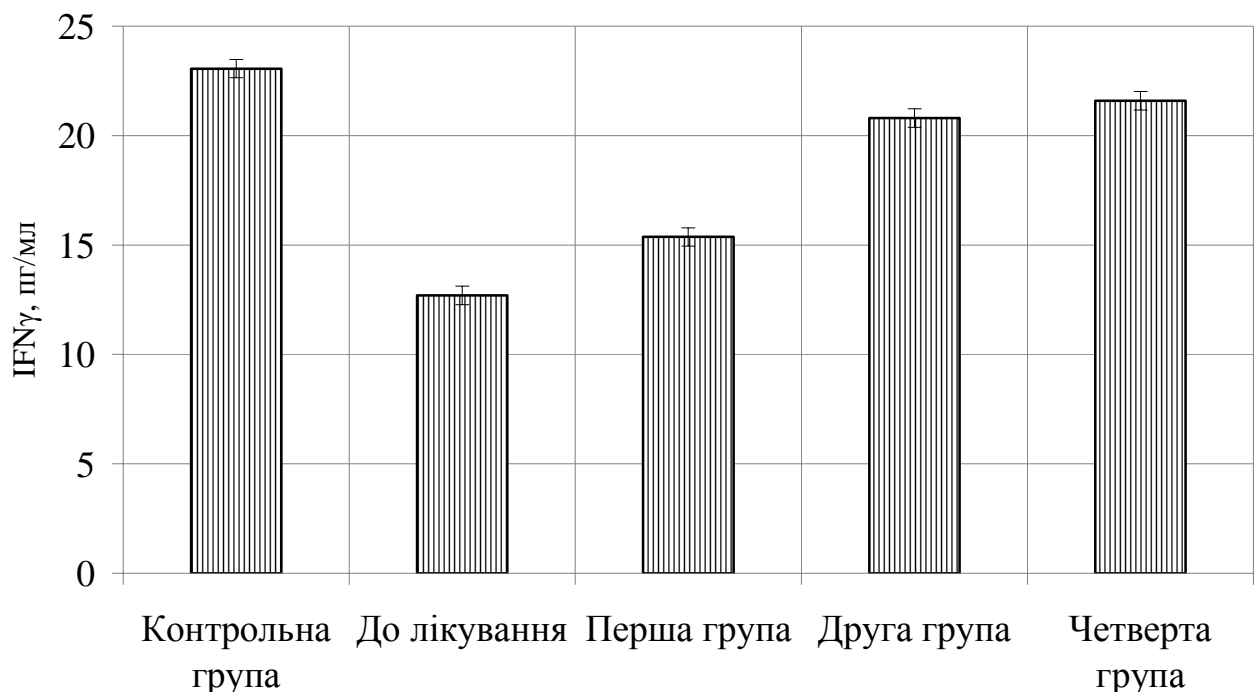


Рисунок 7.35 – Вмісту у сироватці крові IFN γ (пг/мл) хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування різними методами

На рисунку 7.35 наведено динаміку вмісту IFN γ у сироватці крові хворих на вугрову хворобу помірно тяжкого клінічного перебігу після комплексного лікування із використанням стандартної терапії (перша група), її поєднаного призначення разом із пептидомодулюючою та одночасним послідовним використанням пептидомодулюючої разом із фітоантимікробною терапією (друга та четверта групи, відповідно).

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.35, у хворих на вугрову хворобу із помірно тяжким клінічним перебігом після лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) і в поєднанні її з фітоантимікробною терапією (четверта група), достовірно знижені до лікування показники вмісту у сироватці крові IFN γ максимально наближалися до значень осіб контрольної групи, тобто практично нормалізувалися, зростаючи, відповідно на 39,4 % та 40,8 % (достовірної різниці при цьому між показниками IFN γ у хворих на вугрову хворобу після проведеного лікування цих двох груп як між собою, так і з даними осіб контрольної групи не спостерігалось – $p > 0,05$). У пацієнтів першої групи рівні вмісту у сироватці крові IFN γ хоча й мали тенденцію до зростання, але залишалися достовірно зниженими ($p < 0,05$).

Таким чином, найбільш добрі результати лабораторних обстежень після проведеного лікування спостерігалися у пацієнтів четвертої групи, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) та фітоантимікробної терапії (призначення протимікробного засобу рослинного походження Сангвірітрину), що дозволяє відновлювати фізіологічні показники мікробіоти (мікробний консорціум як з боку шкіри, так і порожнини товстого кишечника) та баланс пептидних молекул різного функціонального призначення (нейропептидів, ендогенних антимікробних пептидів, цитокінів). Причому, добрі результати спостерігалися також і після лікування із використанням в системі комплексного лікування пептидомодулюючої терапії, тобто – у другій групі хворих, що дозволяло досягти вираженої динаміки перш за все у хворих із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби.

Результати динаміки досліджених лабораторних показників у хворих на вугрову хворобу першої групи були дещо менш виражені, ніж у пацієнтів третьої групи, але достовірної, різниці між ними не спостерігалось. Практично така ж тенденція відмічалася і при загальній оцінці клінічних результатів терапії у найближчому (після лікування) періоді нагляду за хворими на вугрову хворобу, що свідчить про їх тісну взаємозалежність.

У табл. 7.21 наведено клінічні результати лікування хворих на вугрову хворобу терапії різними методами у найближчому періоді спостереження.

Таблиця 7.21 – Найближчі результати лікування хворих на вугрову хворобу після терапії різними методами

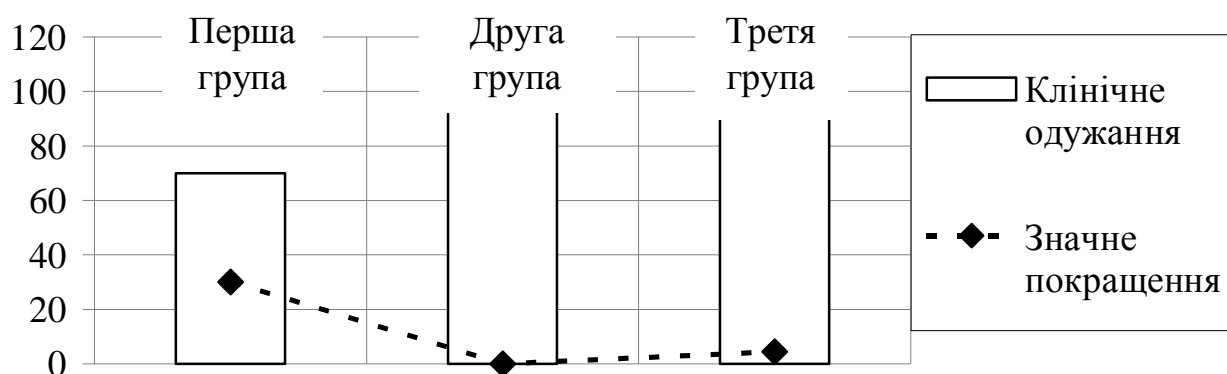
Хворі на вугрову хворобу різних груп та клінічного перебігу	Найближчі клінічні результати n (%)		
	Клінічне одужання	Значне покращення	Покращення
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=41)			
Легкий перебіг (n=10)	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	-
Середній перебіг (n=23)	-	11 (47,8 %)	12 (52,2 %)
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	-	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=38)			
Легкий перебіг (n=9)	9 (100,0 %)	-	-
Середній перебіг (n=24)	15 (62,5 %)	9 (37,5 %)	-
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	-	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=65)			
Легкий перебіг (n=22)	21 (95,5 %)	1 (4,5)	-
Середній перебіг (n=43)	6 (14,0 %)	29 (67,4 %)	8 (18,6 %)
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=79)			
Середній перебіг (n=69)	64 (92,8 %)	5 (7,2 %)	-
Помірно тяжкий перебіг (n=10)	3 (30,0 %)	3 (30,0 %)	4 (40,0 %)

Примітка. Відсотки кількості хворих (з метою коректного порівняння даних) розраховані виходячи із загальної кількості пацієнтів того чи іншого клінічного перебігу вугрової хвороби у кожній терапевтичній групі.

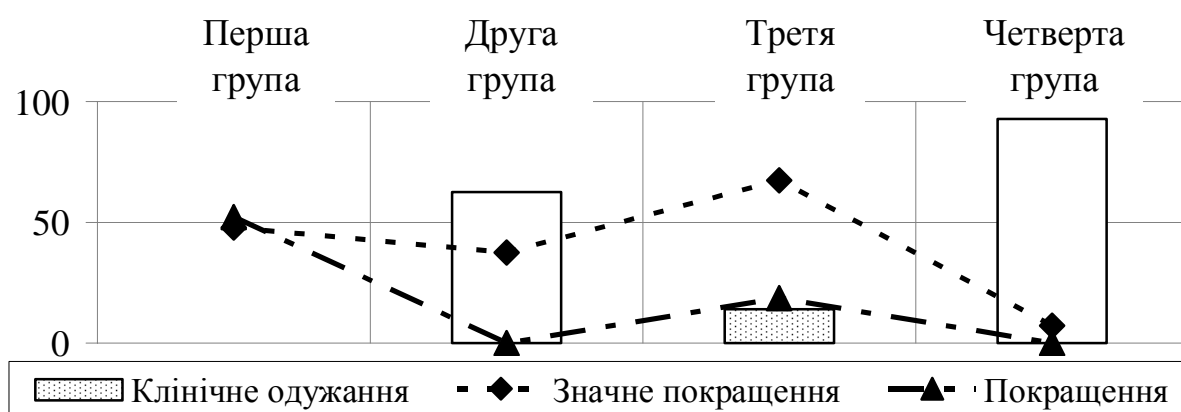
Як свідчать дані, наведені в табл. 7.21, найбільш добрі найближчі клінічні результати спостерігалися після проведеного лікування у хворих на вугрову хворобу четвертої групи, пацієнтам якої в системі комплексного лікування призначали послідовно пептидомодулюючу (синтетичний аналог лей-енкефаліну Даларгін) та фітоантимікробну терапію (протимікробний топічний засіб рослинного походження Сангвіртрин), що дозволило досягти клінічного одужання (клінічної ремісії) та значного покращення у 94,9 % пацієнтів, у той час як таких результатів у першій групі вдалося досягти лише у 58,5 %. Порівняльний аналіз найближчих результатів лікування хворих на вугрову хворобу з різним її клінічним перебігом та з використанням різних методів терапії наведено на рис. 7.36.

Як свідчать дані, наведені на рис. 7.36, при легкому клінічному перебігу вугрової хвороби найбільш добрі клінічні результати (клінічне одужання) спостерігалися в усіх хворих другої групи (пацієнтам якої в системі комплексного лікування призначали пептидомодулюючу терапію із використанням синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) та у 95,5 % пацієнтів, що отримували комплексну терапію із послідовним використанням пептидомодулюючої терапії разом із фітоантимікробною терапією (призначення Сангвіртрин), у той час як у пацієнтів, що отримували лише стандартну терапію (перша група), такі результати спостерігалися у 70,0 %.

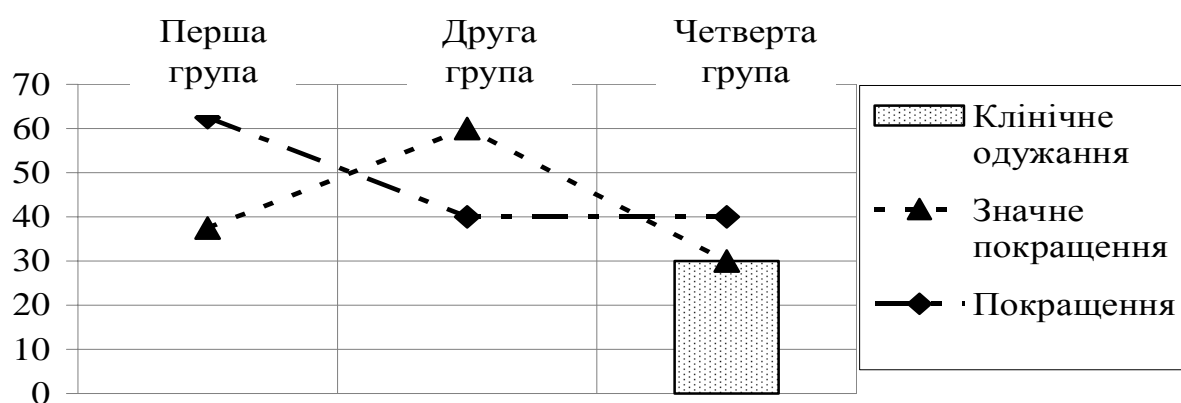
При середньому клінічному перебігу вугрової хвороби клінічне одужання спостерігалось у пацієнтів після проведеного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєднаного послідовного призначення із використанням фітоантимікробної терапії (четверта група) – відповідно, у 62,5 % та 92,8 % пацієнтів, у той час як у пацієнтів третьої групи після проведеного комплексного лікування із використанням тільки фітоантимікробної терапії (Сангвіртрин) такі результати відмічалися у 14,0 % пацієнтів і у жодного першої групи, де після проведеного лікування реєструвалося більшою мірою покращення (у 52,2 %) та значне покращення (у 47,8 %).



А) пацієнти з легким клінічним перебігом вугрової хвороби



Б) пацієнти із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби



В) пацієнти із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби

Рисунок 7.36 – Найближчі клінічні результати лікування (%) хворих на вугрову хворобу з різним клінічним її перебігом різних терапевтичних груп

У хворих із помірно тяжким перебігом вугрової хвороби клінічне одужання відмічалось у 30,0 % пацієнтів четвертої групи; у пацієнтів другої групи спостерігалось значне поліпшення (у 60,0 %), у той час як не спостерігалось – у пацієнтів першої групи (здебільшого, у 62,5 % спостерігалось покращення, і лише у 37,5 % – значне покращення). Це свідчить про те, що саме використання пептидомодулюючої терапії шляхом послідовного призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну (Даларгіну) із використанням природного (рослинного) антимікробного топічного засобу (Сангвіртрину) забезпечують максимальний терапевтичний ефект, що достовірно в більшій мірі призводить до клінічного одужання пацієнтів як із середнім, так і помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу. Найбільш виражений терапевтичний ефект у хворих із легким клінічним перебігом вугрової хвороби також відмічався у пацієнтів, яким призначали пептидомодулюючу або фітоантимікробну терапію на тлі стандартного лікування, тобто у хворих другої та третьої груп (порівняно з результатами першої групи, де пацієнти отримували лише стандартну терапію; $p < 0,05$).

Віддалені результати лікування, що оцінювалися через півроку, рік та півтора року після його завершення, також були різними і залежали від проведених терапевтичних заходів (табл. 7.22).

Як свідчать дані, наведені в табл. 7.22, у віддаленому періоді спостереження за хворими на вугрову хворобу із легким клінічним перебігом дерматозу найбільш часто рецидиви спостерігалися у пацієнтів першої та третьої груп (у 10,0 % та 9,1 % через півроку, відповідно), у той час як у пацієнтів другої групи із легким перебігом рецидивів захворювання за цей час не спостерігалось; через рік у даній категорії пацієнтів рецидиви реєструвалися у 20,0 % першої, у 11,1 % – другої, у 13,6 % – третьої груп; така ж тенденція спостерігалася і в подальшому – через півтора року.

У пацієнтів із середньотяжким перебігом дерматозу після проведеної терапії рецидиви через півроку в найменшій мірі виникали у хворих четвертої (у 7,2 %) та другої (у 8,3 %) груп, дещо частіше – у третій та першій (у 11,6 %

та у 13,0 %, відповідно); ще через півроку (тобто, через рік) – вдвічі частіше у пацієнтів першої та другої, у 1,8 рази частіше – третьої та у 1,4 рази – четвертої зі збереженням практично такої ж частоти їх виникнення ще через півроку (тобто, через півтора року).

Таблиця 7.22 – Віддалені результати терапії хворих на вугрову хворобу після лікування різними методами

Хворі на вугрову хворобу різних груп та клінічного перебігу	Кількість хворих [n (%)], у яких спостерігалися рецидиви дерматозу		
	через півроку	через рік	через півтора року
Хворі на вугрову хворобу першої групи (n=41)			
Легкий перебіг (n=10)	1 (10,0 %)	2 (20,0 %)	2 (20,0 %)
Середній перебіг (n=23)	3 (13,0)	6 (26,1 %)	7 (30,4 %)
Помірно тяжкий перебіг (n=8)	3 (37,5 %)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)
Хворі на вугрову хворобу другої групи (n=38)			
Легкий перебіг (n=9)	0	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)
Середній перебіг (n=24)	2 (8,3 %)	4 (16,7)	3 (12,5 %)
Помірно тяжкий перебіг (n=5)	1 (20,0 %)	2 (40,0 %)	2 (40,0 %)
Хворі на вугрову хворобу третьої групи (n=65)			
Легкий перебіг (n=22)	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)
Середній перебіг (n=43)	5 (11,6 %)	9 (20,9 %)	8 (18,6 %)
Хворі на вугрову хворобу четвертої групи (n=79)			
Середній перебіг (n=69)	5 (7,2 %)	7 (10,1 %)	7 (10,1 %)
Помірно тяжкий перебіг (n=10)	1 (10,0 %)	2 (20,0 %)	3 (30,0 %)

Примітка. Відсотки кількості хворих (з метою коректного порівняння даних) розраховані виходячи із загальної кількості пацієнтів того чи іншого клінічного перебігу вугрової хвороби у кожній терапевтичній групі.

Дещо частіше рецидиви виникали у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу в осіб другої групи (порівняно з пацієнтами даного клінічного перебігу четвертої групи). При цьому через півроку рецидиви відмічалися у 20,0 % другої та 10,0 % – четвертої груп; ще через півроку частота рецидивів збільшилася вдвічі у другій та четвертій групах, практично з таким же збереженням частоти рецидивів і в подальшому (тобто, через півтора роки). До того ж, у хворих основної (четвертої) групи, у яких спостерігалися рецидиви захворювання, у жодному випадку не відмічалось переходу дерматозу в більш тяжкий ступінь, тоді як у 24,4 % хворих першої спостерігався більш тяжкий її перебіг (із розвитком тяжкої нодулярної та нодулярно-кистозної форм дерматозу). Це свідчить про перевагу розробленої комплексної методики лікування із послідовним призначенням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії, що дозволяє досягати добрих клінічних результатів як у найближчому, так і віддалених періодах спостереження.

* * *

Таким чином, отримані результати проведеного лікування, ґрунтуючись на даних динаміки клінічних найближчих та віддалених наслідків (клінічного одужання або значного покращення стану – регрес та/або зменшення проявів на шкірі, зниження частоти виникнення рецидивів і попередження розвитку більш тяжкого ускладненого клінічного перебігу дерматозу) та лабораторних показників у хворих на вугрову хворобу з гострозапальною формою (відновлення фізіологічного балансу досліджених пептидних молекул та мікробіоти шкіри і кишечника; покращення психофізіологічного стану пацієнтів) вказують на патогенетичну обґрунтованість та високу терапевтичну ефективність розробленого методу з послідовним призначенням в системі комплексного лікування пептидомодулюючої (синтетичного аналогу лей-енгкефаліну Даларгіну) та фітоантимікробної (природного протимікробного засобу рослинного походження Сангвіртрину) терапії, що дозволяє впроваджувати його в дерматологічну практику.

Матеріали даного розділу опубліковані в таких роботах:

1. Бочарова В. В. Патогенетичне обґрунтування нейропептидо-модулюючої терапії вугрової хвороби. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 4 (78). С. 17-20 [45].
2. Бочарова В. В. Новий напрямок комплексного лікування хворих на вугрову хворобу та оцінка його клінічної ефективності. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5(169). С. 15-19 [38].
3. Bocharova V. V. Integrated treatment of acne patients with peptide modulative and phytoantibacterial therapy. *Dermatovenereology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 52-71. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.4 [240].
4. Bocharova V. V. Bioenergy Aspects in the Treatment of Acne. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2018. V. 1(2). P. 19-33. doi: 10.26886/2523-6938.1(2)2018.2 [239].
5. Бочарова В. В., Лебедюк М. М. Удосконалення місцевої терапії вугрової хвороби. Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Чернівці, 01-02 червня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 46-47 [44].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вугрова хвороба на сьогодні посідає одне з перших місць у структурі загальної дерматовенерології серед осіб молодого віку, при цьому ураження даним дерматозом, у середньому, досягає 90 % серед усієї популяції [7, 197, 198, 235, 237]. Незважаючи на багаточисленні дослідження етіопатогенезу вугрової хвороби, розробку та впровадження різноманітних методик, що включають застосування як медикаментозних, так і різноманітних інструментальних (апаратних) засобів та заходів, частота виникнення даного захворювання продовжує зростати, до того ж, спостерігається постійна тенденція до більш тяжкого його перебігу, нерідко – з формуванням резистентних форм до існуючих лікувально-профілактичних методів [184, 192, 314, 331]. Враховуючи особливості топографії ураження шкіри при вугровій хворобі (передусім – шкіра обличчя), дана патологія належить до групи захворювань, що супроводжуються розвитком соціофобічних станів у хворих [139, 151], які значно погіршують якість життя таких пацієнтів і, як наслідок – відображається на різних сферах їх життєдіяльності (працевлаштування, особисте життя та ін.) [10, 22, 57, 84, 86]. Відомі засоби, які використовуються для лікування хворих на вугрову хворобу, включають антибактеріальні препарати [15, 91, 327], ретиноїди [26, 127, 134, 138], протизапальні, так звані себорегулятори як для системного застосування, так і для місцевої терапії [165, 206, 218, 304]. Однак, вказані методики забезпечують лише тимчасовий ефект та потребують подальшого пошуку, розробки та впровадження в комплекс лікувально-профілактичних/превентивних заходів альтернативних схем (методик), які б водночас мали максимальну ефективність та мінімум побічних ефектів. Це й визначає даний дерматоз як актуальну не тільки медичну, але й соціальну проблему сьогодення [133].

Недостатньо з'ясованими на сьогодні є й механізми впливу регуляторних систем організму хворих на патогенез вугрової хвороби, зокрема таких

медіаторів/модуляторів як нейропептиди. У цьому аспекті актуальним є їх вивчення в контексті того, що вони є не тільки важливими сигнальними молекулами, які координують процес запалення, але й є індикаторами психофізіологічного стану при розвитку соматичної патології (у тому числі – і при захворюваннях шкіри). Важливим є також вивчення взаємозв'язків нейропептидів з іншими пептидними сигнальними молекулами (цитокінами, дефензинами) в гомеокінезі при вугровій хворобі.

У зв'язку з цим, було проведено дослідження 223 хворих на вугрову хворобу із гострозапальною формою захворювання. Віковий ценз пацієнтів знаходився в межах від 18 до 25 років. Серед обстежених осіб чоловічої статі було 86 (38,6 %), жіночої – 137 (61,4 %), переважна більшість із яких була представлена контингентом, що навчалися. Тривалість захворювання у всіх хворих на вугрову хворобу складала три і більше років, найчастіше – від 5 до 7 років (48,4 %). Перші прояви вугрової хвороби (згідно анамнестичних даних) з'являлися у переважній кількості хворих (82,1 %) у віковий період 16 – 19 років; на більш ранній початок вказували 9,4 % пацієнтів. Патологічний процес розпочинався з ураження так званих себорейних ділянок обличчя, де на фоні стану жирної шкіри спочатку з'являлася негострозапальна висипка у вигляді закритих та відкритих комедонів, а в подальшому відмічалися морфологічні зміни шкіри у вигляді пустульозних елементів. Усі хворі на вугрову хворобу отримували стандартне лікування, результати якого майже третина пацієнтів оцінювала як позитивні (24,2 %), недостатню його результативність відмічала більша частина обстежених (57,4 %); спостерігалися часті рецидиви, у середньому до трьох-чотирьох разів на рік та поступове розширення топографії ураження шкіри (не тільки на обличчі, але й поява висипки в ділянці шкіри спини та грудей).

Найбільш частими супутніми захворювання була патологія з боку органів травлення (83,9 %), серед якої найчастіше реєструвалися захворювання слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, нерідко спостерігалася також поєднана патологія (хворих із загостренням супутньої патології до групи

дослідження не включали з метою достовірного аналізу отриманих лабораторних показників обстеження). Аналіз генетичного анамнезу дозволив встановити наявність спадкової обтяженості у 66,8 % хворих, із яких у понад 40 % – як по материнській, так і по батьківській лінії.

Діагноз встановлювався на підставі аналізу даних скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивного обстеження (згідно Наказу МОЗ України № 312 щодо протоколів надання медичної допомоги дерматологічним хворим). При цьому у всіх було констатовано вугрову хворобу з гострозапальною формою, переважанням середнього її клінічного перебігу (у 71,3 % хворих). Основними елементами висипки були папули та пустули з поодинокими глибокими акне (до 1 см у діаметрі) на фоні відкритих та закритих комедонів і підвищеної сальності шкіри. Патологічний процес у всіх хворих локалізувався на шкірі обличчя, а саме в ділянці чола, носа, підборіддя та щоках; у 82,6 % пацієнтів патологічний процес не обмежувався лише обличчям а спостерігався також на інших анатомічних ділянках, зокрема – на шкірі спини та/або грудей.

Детальний аналіз скарг також дозволив виявити у переважної більшості хворих на вугрову хворобу клінічні ознаки синдрому подразненого кишечника, який було діагностовано (на підставі даних скарг, базуючись на так званих «Римських критеріях...» (2006) у 78,9 %. Тобто, наявність протягом останніх трьох місяців періодичного абдомінального болю на фоні позакишкових симптомів (у вигляді епізодичного головного болю, порушення сну, лабільності настрою, швидкої втоми тощо), які супроводжувалися метеоризмом/урчанням/вздуттям кишечника, періодичними закрепками та/або послабленням стулу.

Психологічні дослідження (що були проведені методом анкетного опитування) у хворих на вугрову хворобу дозволили виявити наявність у них дисморфофобії різного ступеня вираженості (у всіх 223 обстежених – 100 %) із переважанням відсотка хворих, у яких ступінь її проявів відповідав помірному (у 79,5 %), а також зміни психоемоційної сфери у вигляді депресивних станів, що було встановлено у 93,3 %, ступінь вираженості яких у 60,1 % пацієнтів

відповідав також помірному, у 23,3 % – незначному та у решти (9,9 %) – вираженому. Депресивні стани не було діагностовано (згідно результатів обстеження) у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу. При цьому спостерігався тісний взаємозв'язок вираженості змін психофізіологічного стану (у вигляді дисморфофобії і депресивних станів) хворих із тяжкістю проявів захворювання на шкірі, що обумовлено, перш за все, косметичним дефектом шкіри на відкритих її ділянках, передусім – на обличчі. Коефіцієнти кореляції між ступенем клінічних проявів вугрової хвороби та вираженістю дисморфофобії і депресивних станів склали, відповідно $r=0,778$ і $r=0,817$. Встановлено також існування взаємозв'язків між тяжкістю патологічного процесу на шкірі та вираженістю клінічних проявів синдрому подразненого кишечника у хворих на вугрову хворобу (коефіцієнт кореляції помітної сили зв'язку – $r=0,574$), а також між ступенем вираженості клінічних проявів синдрому подразненого кишечника і проявами дисморфофобії (коефіцієнт кореляції високої сили зв'язку – $r=0,763$). Отримані дані вказують на те що, хворі на вугрову хворобу мають підвищений ступінь психологічного реагування, яке обумовлено дефектами їх зовнішності (наявність на візуально доступних для оточуючих ділянках шкіри змін її морфології як незапального, так і запального характеру – комедони, папули, пустули, нодулярні ефлоресценції), що призводить до формування стану соціальної дезадаптації даної категорії пацієнтів та підтверджується результатами психологічного дослідження. Депресивні стани, у свою чергу, залежать як від ступеня вираженості дисморфофобії (встановлена пряма корелятивна залежність високої сили зв'язку – $r=0,748$), так і значно посилюються при наявності змін функціонального характеру з боку шлунково-кишкового тракту, на що і вказують встановлені у них значимі коефіцієнти кореляції. Слід також зазначити, що більш тяжкі зміни з боку психофізіологічного стану (тривожно-депресивні стани) відмічалися у пацієнтів із генетично обтяженим анамнезом, що достовірно ($p<0,05$) відрізнялося від даних у пацієнтів без обтяженої спадковості. Вищезазначені дані клінічного і психологічного обстежень

дозволяють констатувати наявність у хворих на вугрову хворобу патологічного кола дерматозу, яке взаємозалежно створюється, а у подальшому – «замикається» такими складовими як: кутанна (висипка на шкірі), соціальна (дисморфофобія) та соматична (зміни з боку шлунково-кишкового тракту, а саме наявна супутня патологія з боку органів травлення та функціональні зміни у вигляді синдрому подразненого кишечника), у результаті чого ці складові діють синергічно одна на одну, що у подальшому і призводить до пролонгації патологічного процесу та більш тяжкого перебігу дерматозу.

З урахуванням бактеріального компонента запалення, що розвивається у шкірі хворих на вугрову хворобу і розглядається як один із ключових ланцюгів її патогенезу, та діагностованим синдромом подразненого кишечника у 117 пацієнтів були проведені дослідження мікробіоти шкіри та порожнини товстого кишечника. При цьому встановлено достовірні зміни порівняно з даними обстеження контрольної групи (35 практично здорових осіб) як з боку мікробіоценозу шкіри, так і порожнини товстого кишечника, що характеризувалися кількісними та якісними їх зрушеннями. Важливість динамічної рівноваги мікробних консорціумів відома давно, оскільки забезпечує фізіологічне повноцінне функціонування практично всіх органів і систем організму, виконуючи при цьому насамперед захисні функції, спрямовані на захист від впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, яких постійно зазнає організм людини, і першим бар'єром такого захисту виступає саме шкіри, створюючи своєрідну оболонку, яка попереджає проникнення та розмноження різноманітних патогенних/хвороботворних мікроорганізмів і регулює кількість умовно-патогенних бактерій. У цьому контексті мікроорганізми, що за умов норми заселяють шкіру, беруть активну участь у метаболічних реакціях та формують так звану її колонізаційну резистентність, забезпечуючи, таким чином зі своєї сторони сталість внутрішнього середовища організму – фізіологічний гомеостаз. За певних умов, до яких належить і стан підвищеної продукції шкірного сала, який має місце у хворих на вугрову хворобу, створюються сприятливі умови до переходу

представників мікробіоти шкіри з категорії умовно патогенних до категорії патогенних, що клінічно і призводить до формування гострозапальних елементів висипки на шкірі – як т. з. адаптаційна пристосувальна відповідь організму, що спрямована на елімінацію патогенів. У такому разі при неспрацюванні компенсаторних пристосувальних механізмів процес із гострого, переходить у хронічний, із формуванням самопідтримуючого процесу запалення, і як наслідок – включаються механізми не тільки природної (вродженої) імунної відповіді, але й адаптивної, із залученням широкого спектру біологічно активних речовин (регуляторів-модуляторів). Хоча зміни мікробіоти шкіри при вугровій хворобі є на перший погляд достатньо повно вивченими, але їх конкретна роль у запально-репаративному процесі при даному дерматозі все ж таки потребує проведення подальших досліджень, оскільки посилення мікробної колонізації в полісебаційному комплексі шкіри не є основною причиною розвитку його патофізіологічних змін, про що свідчить недостатня ефективність застосування лише антибактеріальної терапії у таких пацієнтів (зокрема – використання антибіотиків). Усе це і диктує необхідність з різних сторін і в тісному зв'язку з іншими регуляторними сполуками продовжувати досліджувати мікробіоту шкіри у хворих на акне, особливо з урахуванням того, що продукти її метаболізму на сьогодні відносять до патогенасоційованих молекулярних патернів, здатних суттєво змінювати хід міжклітинних/міжмолекулярних відносин. Проведені дослідження мікробіоти шкіри у хворих на вугрову хворобу із папулопустульозною формою її перебігу дозволили встановити достовірне підвищення показника мікробного обмінення ($10^4 - 10^7$ КУО/см² при показниках норми не більше 10^3 КУО/см²). Серед висіяних із осередків ушкодження шкіри домінували представники *Staphylococcus* і *Propionibacterium acnes* у вигляді їх асоціацій (у 67,5 %). При цьому, незважаючи на те, що на сьогодні *Staphylococcus aureus* відносять до категорії умовно патогенних представників нормобіоти шкіри, в обстежених осіб контрольної групи їх ідентифіковано не було, у той час як у хворих на вугрову хворобу було висіяно 72 штами серед усього обстеженого контингенту.

Середня кількість *Propionibacterium acnes*, що була виділена з осередків ушкодження у хворих на вугрову хворобу, більш ніж у десять разів перевищувала показники осіб контрольної групи ($p < 0,001$). Окрім *Staphylococcus aureus* в осередках ураження висівалися також інші представники роду *Staphylococcus*, а саме – *Staphylococcus epidermidis*, середні значення кількості яких перевищували відповідні показники осіб контрольної групи більш ніж удвічі ($p < 0,01$); при цьому кількість представників *Staphylococcus saprophyticus* була достовірно ($p < 0,001$) зниженою. Серед моноваріантів культур, що були висіяні у хворих на вугрову хворобу, переважали штами *Staphylococcus aureus* (у 11), *Streptococcus pyogenes* (у 10), *Staphylococcus epidermidis* (у 8), *Propionibacterium acnes* (у 6) та *Corynebacterium minutissimum* (у 3). Слід зазначити, що при середньому та помірно тяжкому клінічному перебігу дерматозу монокультури були представлені *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, а при легкому – *Staphylococcus epidermidis*. Отже, при вугровій хворобі в осередках ушкодження шкіри на фоні надмірної колонізації *Propionibacterium acnes* створюються сприятливі умови для росту та розмноження *Staphylococcus aureus* та зростання кількості умовно-патогенних мікроорганізмів, які висіваються як в асоціаціях, так і у вигляді монокультур, що і проявляється явищами піогенізації полісебаційного комплексу, а такі осередки ушкодження шкіри стають джерелом надмірної кількості патогенасоційованих молекул/патернів, виконуючи при цьому роль додаткового джерела (т. з. генератора) імунних стимулів-сигналів у ході запально-репаративного процесу шкіри та її придатків.

Таким джерелом можуть виступати і органи кишкового тракту, про що також свідчать проведені дослідження мікробіоти порожнини товстого кишечника. Так, у хворих на вугрову хворобу встановлено зміни кількісно-видового характеру, що проявляються на фоні достовірного ($p < 0,05$) зниження облігатних представників порожнини товстого кишечника (бактерій роду *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*) збільшенням представників факультативної – умовно патогенних кишкових бактерії сімейства *Enterobacteriaceae* (роду:

Enterobacter, *Proteus*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, ін.) і грибів роду *Candida*. Причому, ступінь вираженості змін мікробіоти порожнини товстого кишечника тісно корелює зі ступенем тяжкості клінічних проявів вугрової хвороби (пряма корелятивна залежність із вмістом облигатних представників та зворотна – з вмістом факультативних умовно-патогенних кишкових бактерій). Отже, зрушення з боку кишкового мікробного консорціуму призводять, у свою чергу, до зрушень у механізмах вродженого імунного захисту, а збільшення популяційного рівня його умовно патогенних представників та грибів роду *Candida*, ще й з боку кишечника (а не лише шкіри) створює додатковий осередок патогенасоційованих молекул, що також спонукають до залучення в патологічний процес уже на загальноорганізменному рівні широкого спектру біологічно активних молекул, спрямованих на ліквідацію наявних зрушень. До таких молекул належать, перш за все, сигнальні молекули пептидної природи, насамперед – нейропептиди, яких за даними сучасних досліджень достатньо велика кількість продукується не тільки в структурах центральної і периферичної нервової системи (як вважалося раніше), але й в органах шлунково-кишкового тракту, у тому числі – і в кишечнику. Це перш за все ендогенні пептиди ендорфіни та енкефаліни (лейцин-енкефалін, метіонін-енкефалін та ін.), які реалізують свої функції через відповідні рецептори, беручи при цьому активну участь у процесах запалення різного генезу і можуть слугувати маркерами не тільки ноцицепції та антиноцицепції, але й як індикатори та регулятори/модулятори психофізіологічного стану організму людини, особливо – за умов морфофункціональних зрушень, включаючи як кишечник, так і шкіру. Нейропептиди забезпечують регуляцію діяльності клітин різного походження – як аутокринну (власне самих цих клітин), так і паракринну (модуляція клітинного оточення). Особливістю їх секреції є те, що вони накопичуються у спеціальних везикулярних структурах, а у формуванні секреторних гранул беруть участь білки-граніни, що сприяють утворенню їх агрегатів з іншими прогормонами і біогенними амінами і, таким чином, при секреції разом із ними звільняються і неспецифічні продукти, що й визначає їх

функціональні впливи, у тому числі бактеріостатичний та ін. Із цих позицій дослідження даних молекул для більш повного розуміння патофізіологічних змін, які відбуваються в організмі хворих на вугрову хворобу, можуть бути вельми інформативними і можуть дозволити по-новому розглядати/інтерпретувати деякі складові патогенезу як на локальному, так і на системному рівнях. У зв'язку з цим були проведені відповідні імуноферментні дослідження вмісту в сироватці крові нейропептидів (субстанції Р, бета-ендорфіну та лей-енкефаліну), які дозволили встановити наявність їх дисбалансу у хворих на вугрову хворобу, а саме достовірне збільшення рівня вмісту так званого маркера ноцицепції – субстанції Р на фоні зниження вмісту маркерів протилежного спрямування (антиноцицепції) – ендогенних опіоїдів бета-ендорфіну та лей-енкефаліну. Причому ступінь їх змін залежав від тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби (тобто, більш вираженого ступеня – при помірно тяжкому перебігу дерматозу), на що вказують тісні кореляційні зв'язки. Так, рівень вмісту у крові субстанції Р у хворих на вугрову хворобу (у всіх обстежених) був достовірно збільшеним у середньому у 1,79 раза порівняно з даними осіб контрольної групи, у той час як вміст у сироватці крові бета-ендорфіну та лей-енкефаліну був зниженим (у середньому у 1,81 та 1,69 раза; $p < 0,05$). При цьому у хворих із легким клінічним перебігом вугрової хвороби рівні вмісту у крові субстанції Р були підвищеними у середньому у 1,35 раза, при середньому – у 1,91, при помірно тяжкому – у 2,10 раза. Вміст у крові опіоїдних пептидів бета-ендорфіну та лей-енкефаліну був зниженим у середньому при легкому клінічному перебігу дерматозу – у 1,71 та 1,55 раза, при середньому – у 1,80 та 1,70 раза, при помірно тяжкому – у 1,95 та 1,87 раза; достовірна різниця між показниками досліджених нейропептидів залежно від тяжкості клінічного перебігу захворювання мала місце між показниками субстанції Р ($p < 0,05$) та лей-енкефаліну. Отже, у хворих на вугрову хворобу вміст у крові молекул-антиноцицепторів достовірно знижується, що обумовлено достовірним зростанням вмісту в сироватці крові молекули-ноцицептора субстанції Р, що, у свою чергу, вказує на неспрацювання

адаптаційних механізмів (відносно виснаження системи антагоністичних молекул). При цьому субстанція Р виступає не тільки як маркер ноцицептивних реакцій, а здійснює двоякий вплив на патофізіологічні механізми, оскільки виступає в якості прозапального фактору і є індикатором змін психофізіологічного стану пацієнтів, про що свідчить пряма корелятивна залежність між ступенем вираженості дисморфофобії і депресивних станів та рівнями у крові даного нейропептиду, у той час як між вмістом у крові опіодних пептидів (бета-ендорфіну, лей-енкефаліну) така залежність має зворотну спрямованість. Тобто, чим виразніші ступені проявів змін з боку психофізіологічного стану пацієнтів, тим у більшій мірі знижується рівень ендогенних опіодних пептидів), що і вказує на важливе значення встановлених змін даних пептидних сигнальних молекул і дає підстави ствержувати, що неопіодний пептид (субстанція Р) при вугровій хворобі виступає, насамперед, не в якості індикатору ноцицептивних реакцій, а відіграє роль «замикача» патологічного кола як з боку морфофункціональних змін шкіри, так і «акумулятора»/«посилювача»/«підтримувача» психофізіологічних розладів з боку ЦНС, що у свою чергу призводить до відносного виснаження синтезу пептидних молекул опіодної природи (бета-ендорфіну та лей-енкефаліну) і впливає на формування досить тривалого та резистентного до традиційних методик лікування перебігу дерматозу.

До того ж відомо, що субстанція Р в якості прозапальної сигнальної молекули не обмежується тільки активацією та посиленням прозапальних цитокінів, кінінів і біогенних амінів, але й здатна також активувати/стимулювати синтез молекул першої лінії імунного захисту, спрямованих на ліквідацію мікробних факторів ушкодження, у тому числі – й у шкірі, до яких належить один із найбільш еволюційно древніх класів – так званих низькомолекулярних катіонних пептидів (альфа-дефензінів), дослідження вмісту в сироватці крові хворих на вугрову хворобу яких дозволили встановити достовірне зростання їх рівня (у порівнянні з даними осіб контрольної групи у середньому у 3,2 раза; $p < 0,001$). При цьому найбільш

виражене зростання вмісту у крові альфа-дефензинів спостерігалось у хворих із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби, де їх середні значення були у 3,97 рази більші за показники норми. Альфа-дефензини достатньо широко розповсюджені в організмі людини, і за умов фізіологічних процесів найбільша їх кількість зосереджена в гранулах нейтрофілів, але здатність до їх секреції мають і інші клітини, включаючи епітеліальні (кератиноцити, клітини шлунково-кишкового тракту), особливо в умовах пошкодження бактеріальної природи. З урахуванням цього підвищений вміст у сироватці крові альфа-дефензинів обумовлений скоріше всього не тільки локальними морфофункціональними змінами полісебаційного комплексу з наявним бактеріальним компонентом, але й з боку кишечника, де за результатами мікробіологічних досліджень встановлено також наявність змін його метагеному (зростання рівня представників умовно патогенної мікробіоти), що зі свого боку виступає в якості додаткового осередку активації/стимуляції даного класу регуляторів процесу запалення. Основне функціональне призначення альфа-дефензинів – забезпечення антиінфекційного захисту, при цьому вони є своєрідними маркерами першої лінії імунного захисту, здійснюючи лізис широкого спектру мікроорганізмів (грамнегативних, грампозитивних мікроорганізмів, грибів та ін.). Але вони одночасно виконують і низку інших ефектів, у тому числі – ад'ювантну, хемотаксичну, агоністичну функції. У разі неспрацювання механізмів вродженої ланки захисту організму, тривалої персистенції та надмірної колонізації окремих біотопів (перш за все шкіри, кишечника та ін.) умовно патогенними та патогенними мікроорганізмами, коли процес запалення не завершується одразу, а переходить у хронічну стадію, що має місце при вугровій хворобі, альфа-дефензини виступають в якості одних із перших так званих комунікаторів переключення вродженої ланки імунної відповіді на адаптивну, кінцева мета якого і полягає у відновленні морфофункціональних змін, що мають місце як на локальному, так і загальноорганізменному рівнях. У такому разі вони здійснюють не тільки протизапальний ефект, але й з метою залучення більшого арсеналу

молекулярних/клітинних факторів захисту організму, проявляють одночасно ще й прозапальні властивості, за рахунок посиленої генерації кисневмісних метаболітів, які в свою чергу і є сигнальними молекулами-активаторами експресії генів т. з. прозапальних цитокінів. Такий ланцюг подій характерний і у хворих на вугрову хворобу, імуноферментні дослідження в яких і підтверджують вищезазначені факти. А саме, у сироватці крові хворих на вугрову хворобу спостерігалось підвищення вмісту $TNF\alpha$, IL-6, $TGF\beta 1$, (у середньому, по усьому обстеженому контингенту – у 1,68, 1,85, 1,72 раза, відповідно), причому найбільш виражені – при помірно тяжкому клінічному перебігу дерматозу. Зміни вмісту $IFN\gamma$ мали різноспрямований характер, залежно від тяжкості перебігу дерматозу, достовірне підвищення – при легкому клінічному перебігу (у середньому – у 1,22) і, навпаки – зниження при середньому та помірно тяжкому (у середньому – у 1,39 та у 1,81 раза); різниця досліджених показників при різній тяжкості захворювання також достовірна ($p < 0,05$). Це, у свою чергу, вказує на висококомунікативні молекулярні реакції та підтверджує особливість функціонування цитокінів (спрямованих на знешкодження наявних факторів розвитку патологічного процесу, у тому числі й у шкірі) у вигляді так званої цитокінової сітки, які також, як і вищезазначені пептидні молекули, здатні забезпечувати велику низку біологічних ефектів, залежно від локалізації патологічного процесу, природи та генезу його ко-стимулюючих факторів та ін., про що свідчать встановлені тісні кореляційні зв'язки між вмістом у крові хворих на вугрову хворобу досліджених цитокінів ($TNF\alpha$, IL-6, $IFN\gamma$, $TGF\beta 1$). Отримані результати свідчать про значення як порушень системи цитокінових пептидних сигнальних молекул у процесі себогенезу та розвитку акне (взагалі), так і про важливість функціонального стану їх різних груп (інтерлейкінів, інтерферонів, факторів росту), що може пояснюватися модуляцією ними поверхневих рецепторів клітин, компенсаторних механізмів, спрямованих на попередження більш тяжкого перебігу захворювання (гальмування розвитку так званого цитокінового шторму, включення Th-незалежного шляху імунної відповіді та ін.).

Звертає на себе увагу те, що в обстежених хворих на вугрову хворобу залучаються до патофізіологічного кола змін не тільки ті цитокіни, які продукуються клітинами при їх ушкодженні ($TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $TGF\beta$), але й IL-6, секреція якого не залежить від пошкодження. Той факт, що у відповідь на дію основних стимулюючих факторів, які є найбільш універсальними для більшості захворювань і, у тому числі – для акне (мікротравми, інфікування, стрес окислювальний) відбувається й індукція синтезу не окремих цитокінів, а – функціональних груп, що може пояснюватися включенням таких потужних механізмів контролю їх функціонування, як генний та «іРНК-ферментативний» (спільність локалізації промоторів відповідних генів; співпадіння локалізації генів на хромосомах), у тому числі з метою своєчасного припинення дії того чи іншого цитокіну (іРНК цитокінів містяться, як правило, на нетранслюючому кінці нуклеотидних послідовностей, які забезпечують взаємодію зі спеціалізованими РНКазами, і тому такі РНК нестабільні, і в клітинах вони швидко зникають після закінчення дії стимулів, що спричинили індукцію відповідних генів). Одним із пояснень такої «узгодженої» реакції цитокінів може бути і те, що між ними виникають численні, так звані контури позитивних та негативних зворотніх зв'язків. Саме цим може обумовлюватися той відомий факт, що різні цитокіни спроможні як взаємно гальмувати, так і значно посилювати ефекти один одного, при цьому здійснюються відносно стійкі альтернативні комплекси ефектів. Ще одним поясненням такої сумісної реакції різних цитокінів може бути те, що їх рецептори (I типу) мають однакові особливості в амінокислотних послідовностях позаклітинних доменів та механізмах дії (через JAK-кінази та STAT-білки). І саме тому, зазвичай, виявляється декілька рецепторів до одного цитокіну, а ефекти різних із них «перекриваються», причому до одного і того ж ліганду відмічається «перехресна» специфічність різних рецепторів. У цьому відношенні зміни, що виявляються з боку IL-6, свідчать і про те, що його функція (як медіатора імунної системи) розповсюджується на численні її складові частини, тому що IL-6 секретується як мінімум 6 типами різних клітин (Т-лімфоцитами,

моноцитами, макрофагами, фібробластами, ендотеліоцитами, опасистими клітинами) та такими тканинами як жирова і м'язова.

На відміну від IL-6, IFN γ діє через II тип цитокінових рецепторів, які від рецепторів I типу відрізняються не тільки структурою позаклітинних доменів, але й механізмами генного контролю (гени інтерферонів мають рідку особливість – відсутність інтронів, а індукція інтерферонів здійснюється за допомогою двониткоподібної РНК). Надзвичайно важливим у відношенні патогенезу вугрової хвороби є те, що інтерферони індукуються Т-лімфоцитами та лімфоцитами-кіллерами не тільки у разі вірусної інфекції, але й при активації антигенами (у тому числі – мікробними) або поліклональними мітогенами, і є ключовим організатором Th-1 відповіді. Ще однією з особливостей інтерферонів є те, що гени його фізіологічного індуктору (IL-18) знаходяться на 11 хромосомі (а не на хромосомі 2, як для більшості цитокінів із сімейства IL).

Тісний зв'язок цитокінових пептидних сигнальних молекул з представниками інших класів цих сполук стосується і властивості так би мовити «пересікання» їх впливів, зокрема це відноситься до TNF α . Важливим є також те, що функції різних інтерлейкінів визначаються тим, які клітини їх синтезують і на яких клітинах є відповідні рецептори. TNF (який раніше називали «кахексином», бо він вперше був виявлений у крові виснажених онкохворих), має важливе значення як для себогенезу, так і для розвитку вугрової хвороби взагалі. Навіть у вищезазначеній його назві («кахексин») підкреслювалось, що під його дією знижується не маса пухлини, а маса тіла хворого (за рахунок посилення ліпогенезу в жировій тканині та дегенерації м'язової тканини); реальний же «некроз пухлини» можливий також тільки при бактеріальному зараженні власне пухлини (що спостерігається рідко). Відомо біля 20 аналогів TNF, які належать до різних класів лігандів (по диференціювальним антигенам – CD-ліганди та рецепторам – FAS-ліганди). Як ліганди TNF, так і їх рецептори (їх понад 30 видів), вбудовані в плазматичну мембрану клітин-носіїв і можуть після тримеризації або залишатися в мембрані, або відділятися від трансмембранних доменів при дії специфічних протеаз.

У той же час підвищення рівня прозапальних цитокінів у подібних випадках розглядається як найбільш незалежний предикт несприятливого прогнозу перебігу захворювання. Одне з пояснень цього феномену може бути не стільки у факті колонізації мікробами шкіри, стільки – кишечнику хворих, тому що бактеріальні ендотоксини (проникнення яких у кровотік можливе через стінку кишечника у разі його функціональних порушень) взаємодіють із CD14-рецепторами імунокомпетентних клітин і, таким чином, є причетними до запуску синтезу як TNF α , так і інших цитокінів. У такому випадку й моноцити демонструють підвищену чутливість до ліпополісахаридів мембран мікроорганізмів. У той же час використання інгібіторів синтезу та активності TNF α (веснаріон, пентоксифілін, ентросепт) не завжди забезпечує бажаного клінічного результату.

Фактори росту відрізняються своїми властивостями від інших цитокінових пептидних сигнальних молекул і, перш за все, тому, що вони діють через рецептори, які мають тирозинкіназну активність, і саме це й призводить до активації певного протеокіназного каскаду, який і передає сигнал від активованого рецептору на транскрипційні фактори «запуску» проходження клітин через певну упорядковану послідовність станів («клітинний цикл»). У подальшому певні додаткові умови спричиняють, як мінімум, один із трьох видів патофізіологічних феноменів – мітоз, диференціювання чи апоптоз. Взагалі (як і стосовно інших пептидних сигнальних молекул), термін TGF (Transforming Growth Factor) не є точним, так як (дослівно) – це фактори, які забезпечують (властиву пухлинним клітинам) проліферацію без прикріплення до субстрату, але тільки TGF α у цьому значенні відповідає термінології власне фактору росту, бо TGF β має не тирозин-, а серин-/тріонін-активність, а через вплив на N-клітини, як правило, пригнічує мітогенез. Тому, наявність TGF α розглядають як необхідну додаткову субстанцію для «проходження» (а не «входження») клітин по мітотичному циклу. У той же час, слід звернути увагу на те, що TGF не тільки експресуються в найрізноманітніших тканинах (у тому числі головному мозку та органах імунної системи), але й беруть участь у

процесах, які відбуваються при відновленні тканин після ушкодження, у тому числі стимуляції утворення елементів екстрацелюлярного матриксу і одночасному гальмуванні імунних реакцій. Особливо важливим відносно проблеми вугрової хвороби є те, що до сімейства TGF належать і такі сполуки, як «активіни» та «інгібіни» (ауто- та паракринні регулятори функції статевих залоз). Важливим є і те, що TGF на N-клітинах стимулюють не проліферацію, а диференціацію.

Виділення з цих (та інших) клітин у проблемній для розвитку акне ділянці шкіри інших пептидних сполук спричиняє низку подій, які в значній мірі пояснюють особливості клінічного перебігу вугрової хвороби: 1) під впливом інтерлейкіну-1 відбуваються гістопатологічні зміни як при комедонах (тобто, реалізується модуляція незапального комедогенезу); 2) під впливом фактора некрозу пухлин експресуються молекули адгезії ендотеліоцитів, а під впливом інтерферону до того ж і молекули головного комплексу гістосумісності, тобто модулюється запальний компонент розвитку акне; 3) під впливом таких факторів росту як епідермальний та трансформуючий формується структура глибоких форм акне; ці ж фактори росту впливають і на механізм спонтанного регресування, який нерідко спостерігається при акне, так як вони інгібують ліпогенез і змінюють диференціювання себоцитів. За гіпотезою M. M. Downie et al. [255], цитокіни та фактори росту спочатку ініціюють пошкодження при акне, а потім, розповсюджуючись вниз по сальній залозі, це призводить до атрофії та дедиференціації (тобто, перетворення себоцитів у кератиноцити; базальні себоцити можуть мігрувати до епідермісу, коли пошкоджуються епітеліоцити, які походять із сальної залози). Цей важливий молекулярний механізм у патогенезі вугрової хвороби реалізується за відомим «принципом леза Окама» – мінімізація кількості медіаторів, які контролюють розвиток хвороби, і відносно акне така мінімізація стосується чотирьох груп факторів цитокінової системи – інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, інтерферони, фактори росту (епідермальний, трансформуючий), які й індукують реакції залучення молекул адгезії (ICAM, E-селектин), головного комплексу

гістосумісності, інгібування ліпогенезу та ін., а також – специфічні процеси (гіперкорніфікацію і дедиференціацію, що відбуваються одночасно із формуванням комедону).

Узгодженість та етапність впливу різних факторів цитокінової системи (IL, TNF, інтеферони, GF) при розвитку акне можуть пояснюватися і загальними закономірностями сприйняття клітинних сигналів, які притаманні рецепції: 1) рецептори, як специфічний клас білкових молекул, зв'язують ту частину зовнішнього сигналу (фізіологічно активної молекули гістогормону); для однієї й тієї ж молекули може бути декілька типів рецепторів і, залежно від присутності того чи іншого рецептору, ліганд гістогормону створює зовсім різні групи ефектів (у той же час різні гістогормони можуть діяти через одні і ті ж рецептори); 2) після зв'язування рецептору з лігандом останній доставляється до місця дії цієї молекули (з током крові, через міжклітинний простір або при прямому міжклітинному контакті); 3) результатом «доставки» ліганду до місця його дії є певна клітинна реакція, яка й забезпечує кінцевий біологічний ефект цієї молекули (агоністичний – якщо ліганд та рецептор афінні, або антагоністичний – блокування дії, якщо ліганд та рецептор не відповідають один одному); 4) окрім афінності (високої спорідненості) мають значення і специфічність центрів зв'язування (яких буває декілька) ліганду та рецептору; ці надзвичайно важливі властивості центрів зв'язування забезпечуються механізмами стеричного співпадання та формуванням численних слабких нековалентних зв'язків між лігандом та рецептором; 5) інший, не менш важливий механізм впливу лігандів залежить від того, що рецептор – це білкова молекула, яка набагато більша за будь-який ліганд (у тому числі пептидного), що обумовлено необхідністю постійно змінювати свою конформацію внаслідок дії на них так званого «теплого шуму» від різних молекул; за певних умов настає рівновага, яка й забезпечує наступну (трансмембранну) передачу сигналу, і для цього в мембрані є так звані «адаптери» (для цитокінів, наприклад, G-білки); 6) забезпечення наступної взаємодії між транскрипційними ефектами здійснюється за допомогою «загального

учасника», наприклад – білка СВР (Creb Binding Protein); наявність у транскрипційних комплексах такого «загального учасника» спричиняє можливість конкурентних відносин між транскрипційними ефектами (наприклад, антагонізм), які все ж таки є взаємозалежними (двобічними). Таким чином, цитокіни різних функціональних груп впливають на особливості клінічних проявів вугрової хвороби – появу комедонів (IL-1), розвиток запалення шкіри в ділянці сальних залоз (TNF α , IFN γ), наявність ускладнених глибоких форм акне (TGF β 1), що обумовлено їх комплексним впливом на низку патофізіологічних процесів при цьому дерматозі (ініціація пошкодження клітин, атрофія, дедиференціація та ін.).

Отже, з урахуванням проведених досліджень, можна констатувати, що патогенез вугрової хвороби є достатньо складним, із залученням широкого спектру біологічно активних молекул, із яких до одного з головних молекулярних тригерів належить і нейропептид неопіоїдної природи субстанція Р, яка здатна набувати та реалізувати свої багатовекторні біологічні впливи та вказує, перш за все, на нейрогенний компонент патогенезу даного дерматозу. Розглядаючи патофізіологічні зміни, що відбуваються в організмі хворих на вугрову хворобу, можна виділити наступні. Відомо, що перші прояви акне з'являються у пубертатному періоді, передусім на фоні так званого «гормонального становлення» організму, що призводить до підвищеної функціональної активності сальних залоз, які і є разом із епідермісом волосяними фолікулами основними тергетами статевих гормонів. Статеві гормони при цьому призводять до активації вищезазначених структур шкіри через наявні в них т. з. андрогенові рецептори, а результатом таких рецепторних взаємодій є посилення процесів диференціювання клітин цих структур шкіри, у тому числі – й себоцитів, що у свою чергу призводить до посилення секреції себуму. Посилення процесу себогенезу, зі своєї сторони, призводить до зниження рівня альфа-лінолевої кислоти, якій відводиться основна роль модулятора-регулятора диференціювання епітеліоцитів вивідного протоку сально-волосяного комплексу, результатом чого є домінування

процесів проліферації та інверсної кератинізації (на відміну від процесів фізіологічної ексfolіації в сально-волосяних фолікулах за умов норми), що призводить до розвитку obtурації вивідних протоків полісебаційних структур і клінічно проявляється наявністю висипки незапального характеру – комедонів (закритих та відкритих). Така obtурація вивідних протоків сально-волосяних фолікулів призводить до зниження концентрації кисню, що створює максимально сприятливі умови для посиленого росту та розмноження типових анаеробних мутуалістів – мікроорганізмів роду *Propionibacterium (acnes та ін.)*, посилена колонізація якими створює додаткові умови для посилення росту та розмноження умовно патогенних та появу патогенних представників мікробного консорціуму шкіри, що клінічно проявляється появою гострозапальних елементів акне (папули, пустули, глибокі акне). У цей час з метою ліквідації патофізіологічних змін у шкірі розвивається запально-репаративний процес, спрямований на відновлення її морфофункціональних змін. Але, з урахуванням молодого віку пацієнтів, підвищеного ступеня психологічного їх реагування та масою факторів-провокаторів, факторів-посилувачів-генераторів створюються умови, за яких організму не вдається завдяки механізмам лише вродженої імунної відповіді нейтралізувати зміни в уражених структурах шкіри, і відбувається включення адаптивної її ланки, яка залучає цілий арсенал молекул, що реалізують свої біоефекти як локально за паракринним та/або аутокринним механізми, так і дистантно. При цьому слід зазначити, що основними підтримувачами та пролонгаторами патофізіологічних змін у шкірі можуть виступати численні фактори самого різноманітного генезу, включаючи аліментарні, супутня патологія, передусім – функціонального характеру з боку органів шлунково-кишкового тракту, так і психофізіологічні зміни у вигляді формування стану соціальної дезадаптованості – як власне відповідь на наявний видимий косметологічний дефект шкіри обличчя у таких пацієнтів, що і підтверджується результатами проведеного дослідження, а саме великий відсоток супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту (83,9 %) та наявність у всіх обстежених змін

психоемоційної сфери. Ці дані дозволяють констатувати наявність у хворих на вугрову хворобу т. з. коморбідних станів, які клінічно проявляються у вигляді синдрому подразненого кишечника (у 176 – 78,9 %) та дисморфофобії (у всіх 223 – 100 %). Такі стани набувають у подальшому властивостей патофізіологічних посилювачів, що обумовлено створенням т. з. додаткових осередків. А саме, у відповідь на стрес (що спостерігається практично у всіх пацієнтів даної категорії як реакція на косметологічні вади шкіри) відбувається посилення секреції ноцицептора стрес-індукованого нейропептиду субстанції P, яка у свою чергу через наявні в шкірі та сальних залозах рецептори до неї призводить до посилення себогенезу, з однієї сторони, виступає до того ж і як прозапальна молекула, здатна активувати та залучати до осередку ушкодження полісебаційних структур інші прозапальні молекули, такі як кініни, біогенні аміни, цитокіни, у тому числі – фактори росту та ін. З іншої сторони надмірний синтез субстанції P у хворих на вугрову хворобу обумовлений ще й за рахунок наявних у них ектосимбіотичних (мікробіота шкіри) та ендосимбіотичних (мікробіота порожнини товстого кишечника) дисбіозів, що обумовлено наявністю основного (шкіра) та додаткового (кишечник) джерела патогенасоційованих молекул (молекулярні структури мікробного походження, надлишок яких обумовлений зниженням колонізаційної резистентності відповідних біотопів за рахунок надмірного росту умовно патогенних та появою патогенних мікроорганізмів у мікроекологічних консорціумах відповідних екологічних ніш). Вони опосередковано, через TLR-рецептори, активують молекули вродженого імунного захисту – антимікробні ендогенні пептиди – альфа-дефензини (рівень яких за результатами проведених досліджень у сироватці крові хворих на вугрову хворобу був достовірно підвищеним, у середньому у 3,2 раза порівняно з даними осіб контрольної групи), стимулюють синтез субстанції P (при цьому антимікробні пептиди – досліджені альфа-дефензини виконують дуалістичну роль, здійснюючи лізис мікроорганізмів та стимулюючи синтез широкого спектру інших сигнальних молекул, як про- так і протизапального функціонального призначення). Отже,

відбувається формування патологічного кола захворювання, одним із провідних т. з. «замикачів» якого (згідно результатів проведених досліджень – даних статистичного аналізу, у тому числі кореляційного) виступає субстанція P, яка відображає психофізіологічний стан таких пацієнтів і вказує на наявність стрес-індукованого нейрогенного компонента патофізіологічних змін в організмі хворих при акне, а також виступає як маркер та агоніст запально-репаративного процесу. Тобто, субстанція P при вугровій хворобі є однією з провідних молекул із багатовекторними біологічними ефектами, яка бере участь практично на всіх рівнях перебігу захворювання, а саме у процесах ініціації (виникнення/загострення дерматозу), підтримки (хронічний перебіг), посилення та кумуляції як локальних (висипка), так і загальноорганізменних (дисморфофобії, депресивні стани) рівнях. Отже, в патогенезі вугрової хвороби при гострозапальній формі її клінічного перебігу основними/провідними ланками/компонентами патофізіологічних змін, які розвиваються в т. з. себорейних ділянках шкіри, є нейроімунні, а з урахуванням того, що шкіра є одним із найбільших органів єдиної нейроімуноендокринної регулюючої системи (завдяки наявності в ній структурно-функціональних її відділів – арсеналу клітин і, відповідно, молекул нейроімуноендокринних одиниць епідермісу та дерми), завдяки тісним взаємозалежним/взаєморегуляторним «сітковим» комунікаціям, процес запалення регулюється відповідними молекулами-модуляторами (нейропептидами, цитокінами, факторами росту, дефензинами, біоамінами, ейкозаноїдами та ін.), що і стримує/обмежує каскадність реакцій локального характеру (тобто – у шкірі), не дозволяючи йому виходити на системний рівень, незважаючи на довготривалий перебіг, про що свідчать отримані дані наявного дисбалансу в таких пацієнтів, перш за все порушень балансу молекул пептидної природи та встановлені взаємозв'язки як між самими дослідженими маркерами, так і їх значимий взаємозв'язок із ступенем вираженості клінічних проявів дерматозу. Це диктує необхідність врахування при призначенні комплексу лікувальних та профілактичних/реабілітаційних заходів, які б здійснювали модулюючий вплив

на дисбаланс досліджених нейропептидів (субстанції Р, бета-ендорфіну та лей-енкефаліну), які б давали змогу розімкнути наявне у хворих на вугрову хворобу патологічне коло захворювання, що і стало підґрунтям до розробки і впровадження нового методу лікування із використанням в системі стандартної методики послідовного призначення пептидомодулюючої (синтетичного аналогу ендорфінів та енкефалінів, гексапептиду – Даларгіну) терапії та топічного застосування фітоантимікробної препарату рослинного походження – Сангвіртрину (який, на відміну від синтетичних антимікробних засобів, проявляє бактеріостатичну дію на широкий спектр мікроорганізмів осередку запалення, у тому числі – на антибіотикорезистентні їх штами). Обґрунтуванням до включення в систему комплексу терапевтичних заходів Даларгіну і стали отримані дані проведеного імуноферментного дослідження вмісту в сироватці крові хворих на вугрову хворобу, а саме – достовірного зниження нейропептидів опіоїдної природи (ендорфінів та енкефалінів – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну), а також тією обставиною, що Даларгін, належить до лікарських засобів метаболічної дії [109] і, являючись природною для організму сполукою, добре переноситься хворими, не здійснює негативного і побічного впливу, маючи при цьому широкий спектр біологічної дії, серед яких надважливими є такі, як стрес-лімітуючий, адаптогенний, антиоксидантний та імунотропний його ефекти і здатність активувати процеси репарації в ряді тканин (у тому числі – й шкірі) [217], що з урахуванням особливостей патофізіологічних змін при даному дерматозі є доцільним та патогенетично обґрунтованим.

З метою оцінки терапевтичної ефективності запропонованої методики лікування хворих на вугрову хворобу всі хворі були розподілені на чотири терапевтичні групи: хворі першої групи отримували лікування за стандартною методикою (згідно Наказу МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання»); хворі другої групи в системі комплексного лікування отримували пептидомодулюючу терапію шляхом призначення

синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну (внутрішньом'язово вранці по 1 мл 1 раз на добу, курс лікування становив: при легкому клінічному перебігу дерматозу – 1 тиждень; середньому – 2 тижні, помірно тяжкому – 3 тижні); третьої – додатково до стандартного лікування отримували фітоантимікробну терапію шляхом призначення Сангвіртрину (місцево у вигляді змащувань осередків ушкодження шкіри – до регресу елементів акне); хворі четвертої (основної) групи на початковому етапі отримували пептидомодулюючу (Даларгін – за методикою, як і в другій групі) і фітоантимікробну терапію (Сангвіртрин – за методикою, як і в третій групі), а після завершення курсу пептидомодулюючої (Даларгін) терапії переходили на використання базисної терапії із продовженням місцевого використання Сангвіртрину.

Результати ефективності оцінювали традиційним методом за динамікою клінічних та лабораторних досліджень у найближчому та віддалених періодах спостереження за хворими. Так, оцінюючи клінічну ефективність комплексної методики лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвіртрин) терапії вже на четвертому тижні спостерігався найбільш виражений регрес елементів висипки на шкірі у пацієнтів даної групи порівняно з хворими, що отримували лише стандартну терапію, або Даларгін (друга група) та Сангвіртрин (третья група) окремо. При цьому, у хворих четвертої (основної) групи на четвертому тижні лікування у хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби кількість пустул зменшувалася в середньому на 52,8 %, у той час як у хворих першої групи (що отримували лише стандартне лікування) кількість пустульозної висипки зменшувалася на 40,5 %. Найбільш виражена динаміка спостерігалася на восьмому тижні лікування, коли у хворих із призначенням комплексного лікування із послідовним використанням Даларгіну та Сангвіртрину практично вдалося досягти повного регресу даних елементів акне (зменшення їх кількості порівняно з даними до початку терапії на 94,3 %), у той час як у хворих першої групи (лікування за стандартною методикою) їх кількість зменшувалася лише на 67,5 % ($p < 0,05$). Практично така ж тенденція спостерігалася і стосовно

папульозних елементів акне, при цьому значний регрес їх у хворих четвертої групи спостерігався вже на четвертому тижні лікування (зменшення їх кількості порівняно з даними до початку терапії – на 55,2 %), а практично повного регресу вдалося досягти також на восьмому тижні терапії (поодинокі елементи, кількість яких порівняно з початковими даними зменшувалася на 91,7 %), у той час як у пацієнтів першої групи кількість папул на четвертому тижні лікування зменшувалася лише на 39 %, і лише на восьмому – на 74,3 % ($p < 0,05$). Глибокі елементи у хворих обох груп регресували протягом усього періоду лікування, і найбільш виражений їх регрес спостерігався на восьмому тижні терапії, при цьому у хворих четвертої групи їх кількість зменшувалася на 70,4 %, у пацієнтів першої групи – на 57,6 % ($p < 0,05$). При помірно тяжкому клінічному перебігу вугрової хвороби динаміка висипки на шкірі відбувалася дещо повільніше, при цьому першими регресували пустульозні та папульозні елементи, у той час (як і у хворих із середнім клінічним перебігом захворювання) глибокі акне регресували протягом усього періоду терапії. Так, у хворих на вугрову хворобу з помірно тяжким клінічним її перебігом, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (пацієнти четвертої групи), на четвертому тижні кількість пустул зменшувалася на 51,9 %, папул – на 51,2 %, на восьмому – на 81,5 % та 73,3 %, відповідно. Добрі клінічні результати спостерігалися і у хворих другої групи, що отримували комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (Даларгін), що свідчить про достовірно більш виражену динаміку елементів висипки порівняно з пацієнтами першої групи (стандартне лікування). При цьому, на фоні практично однакової тенденції щодо етапності регресу висипки (першими регресували пустули, потім – папули, із наступним регресом глибоких елементів) більш швидше відбувалася інволюція пустульозної висипки у хворих другої групи (порівняно з пацієнтами першої групи), кількість яких при легкому клінічному перебігу дерматозу вже на четвертому тижні зменшувалася на 54,1 %, при середньому – на 51,0 %, при помірно тяжкому – на 40,8 %;

папульозної – на 40,1 %, 52,6 % і 39,8 %; глибоких акне – на 70,0 %, 68,4 % і 37,9 % (у пацієнтів із легким, середнім і помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу, відповідно). У хворих першої групи на четвертому тижні елементи висипки регресували повільніше, при цьому кількість пустул у хворих із легким перебігом дерматозу зменшувалася на 43,8 %, із середнім – на 40,5 %, із помірно тяжким – на 29,6 %, папул – на 30,6 %, 39,0 % та 29,1 %, глибоких акне – на 11,5 % і 9,1 %, що достовірно відрізнялося від результатів відповідних показників у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$) і свідчило про достеменно кращий ефект комплексу терапевтичних заходів, які отримували пацієнти другої групи (із додатковим призначенням пептидомодулюючої терапії), що ще в більшій мірі простежувалося на восьмому тижні лікування. Дещо більш швидкий регрес елементів гострозапальної висипки спостерігався і у хворих третьої групи, що отримували комплексне лікування з використанням фітоантимікробної терапії у вигляді топічного застосування на осередки ушкодження шкіри Сангвіртрину порівняно з хворими першої групи. При цьому на четвертому тижні лікування кількість пустул у хворих із легким клінічним перебігом дерматозу (по відношенню до їх кількості до початку терапії) зменшувалася на 48,7 %, папул – на 34,2 %, із середнім, відповідно, – на 40,8 % та 45,7 %, при цьому не дивлячись на дещо більш швидкий регрес морфологічних змін шкіри у пацієнтів третьої групи, достовірної різниці на четвертому тижні спостереження, порівняно з пацієнтами першої, все ж не спостерігалось. Практично така ж тенденція відмічалася і на восьмому тижні лікування ($p > 0,05$). У той же час, різниця між кількісними показниками динаміки елементів висипки як на четвертому, так і на восьмому тижнях спостереження, була достовірною між результатами другої та третьої і четвертої, третьої та другої і четвертої, третьої та четвертої груп ($p < 0,05$), що свідчить про достеменно більш високу ефективність лікування хворих на вугрову хворобу із призначенням комплексної терапії з використанням пептидомодулюючої (Даларгін), і особливо – в її поєднанні із фітоантимікробною терапією (Сангвіртрин).

Таким чином, після проведення терапії найбільш добрі клінічні результати, а саме регрес гострозапальної висипки на шкірі, спостерігалися у хворих четвертої терапевтичної групи (комплексне лікування із послідовним призначенням Даларгіну та Сангвіртрину), знижуючи у середньому кількість пустульозних елементів (порівняно з показниками до лікування) на 94,3 % при середньому клінічному перебігу дерматозу та на 81,5 % – при помірно тяжкому; папульозних – на 91,7 % при середньому та на 73,3 % – при помірно тяжкому та глибоких акне – на 70,4 % і 83,1 %, відповідно. При цьому одночасно спостерігалось і значне покращення з боку психофізіологічного стану хворих, що за даними психологічного дослідження свідчить про відсутність та/або зменшення вираженості ступеня проявів депресивних станів у даної категорії пацієнтів. Так, у хворих четвертої (основної) групи середній бал ступеня вираженості депресивних станів знижувався із $(2,07 \pm 0,6)$ до $(1,01 \pm 0,7)$ у. б., при цьому відсутність депресивних станів констатовано у 24,1 % пацієнтів, зниження ступеня вираженості їх проявів – у 72,2 %), у той час як у хворих першої групи він знижувався із $(2,03 \pm 0,6)$ до $(1,65 \pm 0,7)$ у. б. (при цьому відсутність депресивних станів констатовано у 10,5 % пацієнтів, зниження ступеня вираженості їх проявів – у 26,3 %) – $p < 0,01$. Добрий позитивний ефект на стан психоемоційної сфери хворих на вугрову хворобу спостерігався і у пацієнтів другої групи, де відсутність депресивних станів констатовано у 28,6 % пацієнтів, зниження ступеня вираженості їх проявів – у 40,0 %, що також достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від результатів у пацієнтів першої групи. Менш виражений позитивний ефект спостерігався у хворих третьої групи, де відсутність депресивних станів констатовано у 16,1 %, а зниження ступеня їх вираженості – у 32,1 % ($p < 0,05$). Отримані дані щодо динаміки депресивних станів у хворих на вугрову хворобу і підтверджують стрес-лімітуючий ефект Даларгіну у даної категорії пацієнтів, оскільки найбільший відсоток нормалізації психоемоційного стану спостерігався саме в результаті лікування, де даний препарат і було включено в комплекс терапевтичних заходів, що зі свого боку й обґрунтовує доцільність його

використання при вугровій хворобі в якості засобу, здатного коригувати психофізіологічний стан таких пацієнтів.

У результаті проведеного лікування найбільш добрі найближчі його наслідки спостерігалися у хворих четвертої (основної) групи, що забезпечило досягнення клінічного одужання (клінічної ремісії) та значного поліпшення у 94,9 % пацієнтів (при 58,5 % у групі порівняння, яка отримувала лікування за стандартною методикою).

Ефективність запропонованої методики підтверджується і результатами контрольних лабораторних мікробіологічних та імуноферментних досліджень. Аналіз даних дослідження мікробіоти шкіри після проведеної терапії за усіма методами показав позитивну динаміку в цілому, але результати у залежності від комплексу проведених терапевтичних заходів у пацієнтів різних груп відрізнялися. При цьому практично повне відновлення мікробного консорціума шкіри спостерігалось у хворих четвертої групи, яким в системі комплексного їх лікування призначали послідовно пептидомодулюючу та фітоантимікробну терапію. При цьому в усіх групах спостерігалось загалом збільшення висівання мікроорганізмів у вигляді їх асоціацій зі зменшенням частоти виділення штамів *Propionibacterium acnes* (у першій групі даний представник мікробного консорціума верифікувався на 50,0 % рідше, ніж до початку терапії, у хворих другої, третьої та четвертої груп – на 73,0 %, 60,0 % та 75,0 %, відповідно) з одночасним зменшенням їх кількісних значень. На фоні цього констатовано також зниження кількості виділених штамів *Staphylococcus aureus*, який найчастіше висівався у хворих першої групи, при цьому кількість його штамів була найнижчою у хворих четвертої групи (порівняно з даними до початку терапії кількість штамів знижувалася на 68,7 %), у той час як у хворих другої та третьої груп кількість штамів зменшувалася, відповідно на 65,5 % та 58,3 % (проти 44,4 % – у першій; $p < 0,05$) із одночасним зниженням його кількості в осередках ураження. Це свідчить про суттєве зростання показника колонізаційної резистентності, на що в свою чергу вказує також збільшення популяційного рівня представників постійної (фізіологічної, непатогенної,

резидентної) мікробіоти шкіри, зокрема *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* та *Corynebacterium minutissimum*. Тобто, поряд із практичним відновленням кількісно-видового складу мікробіоти шкіри у пацієнтів четвертої (основної) групи, мала місце також виражена тенденція до формування мікробних консорціумів, переважно за рахунок коагулазонегативних видів роду *Staphylococcus*, у пацієнтів першої другої та третьої груп, що сприяло відновленню їх динамічної рівноваги за рахунок витіснення надмірного популяційного складу транзиторних представників (кількісні показники яких у цих трох групах хоча й знижувалися достовірно порівняно з початковими до лікування її показниками, але все ж залишалися бути вищими за фізіологічні значення), що клінічно проявлялося і менш динамічним регресом гострозапальних елементів висипки на шкірі у даної категорії хворих.

Така спрямованість простежується і у відношенні мікробіоценозу порожнини товстого кишечника, тобто практичне відновлення до фізіологічних параметрів як кількісного, так і видового складу спостерігалось у хворих, які отримували комплексне лікування із послідовним використанням синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну та фітоантимікробного засобу Сангвіртрину, що на тлі зростання популяційного рівня бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* характеризувалося зниженням до фізіологічних значень кількості факультативних умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* та грибів роду *Candida*. У хворих, що отримували лише стандартну терапію, повне відновлення мікробного консорціуму порожнини товстого кишечника спостерігалось лише при легкому клінічному перебігу вугрової хвороби, у той час як у пацієнтів із середнім клінічним перебігом захворювання хоча й спостерігалася тенденція до нормалізації, однак рівні облігатних анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* залишалися достовірно зниженим. У пацієнтів, що в системі комплексного лікування додатково отримували пептидомодулюючу терапію (друга група), позитивна динаміка щодо відновлення кількісно-видового складу мікробіоти

порожнини товстого кишечника була більш вираженою у хворих із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби з достовірним зростанням кількісних значень анаеробних бактерій роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* і аеробів роду *Escherichia* (*Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю) та повним відновленням бактерій роду *Enterococcus* із одночасним зниженням до показників осіб контрольної групи умовно патогенних кишкових бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* і практично незмінними кількісними показниками грибів роду *Candida*; при помірно тяжкому клінічному перебігу вугрової хвороби даної (другої) терапевтичної групи вищезазначені (достовірно змінені до лікування) показники мікробіоти порожнини товстого кишечника хоча й мали достовірно виражену тенденцію до відновлення, але все ж не досягали значень осіб контрольної групи. При цьому слід зазначити, що у хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом дещо змінені до початку терапії кількісні показники основних представників мікробіоти порожнини товстого кишечника після проведеного лікування відновлювалися повністю як у першій (стандартне лікування), так і у другій (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії) та третій (комплексне лікування із використанням фітоантимікробної терапії) групах (що пов'язано передусім із менш вираженими т. з. початковими, до лікування, їх змінами). У хворих третьої групи із середнім клінічним перебігом вугрової хвороби достовірна ($p < 0,05$) позитивна динаміка змінених до лікування кількісно-видових параметрів мікробіоти порожнини товстого кишечника спостерігалася відносно всіх її представників, але фізіологічних значень при цьому досягали лише облигатні аероби роду *Enterococcus*. У хворих із помірно тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби другої та четвертої груп спостерігалася виражена тенденція до нормалізації змінених до початку терапії кількісно-видових параметрів мікробіоти порожнини товстого кишечника; при цьому достовірна різниця між динамікою даних двох груп спостерігалася у відношенні зростання рівня бактерій роду *Lactobacillus* та *Escherichia* (*Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю) та повним відновленням кількості облигатних

аеробів роду *Enterococcus* у пацієнтів обох терапевтичних груп (як другої, так і четвертої). Факультативні мікроорганізми (умовно патогенні кишкові бактерії сімейства *Enterobacteriaceae* і гриби роду *Candida*) при цьому повністю нормалізувалися також у хворих четвертої групи та максимально наближалися до значень осіб контрольної групи – другої групи, що дає підстави констатувати практичне відновлення кишкової колонізаційної резистентності при комплексному лікуванні із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвірїтрин) терапії, нейтралізуючи при цьому додаткове джерело патогенасоційованих молекул, що безумовно обтяжують клінічний перебіг дерматозу.

Нормалізація зрушень екто- та ендосимбіотичних консорціумів тісно пов'язана із вмістом у крові досліджених антимікробних пептидів, рівень яких після проведеної терапії із використанням різних методів знижувався до фізіологічних значень лише при комплексному лікуванні із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної (Сангвірїтрин) терапії, у той час як, не дивлячись на виражену тенденцію до нормалізації, у пацієнтів другої групи вони залишалися достовірно підвищеними, що мало місце і у хворих першої та третьої груп, вміст альфа-дефензинів у пацієнтів цих груп знижувався незначно (що достовірно відрізнялося від динаміки їх вмісту у крові хворих другої та четвертої груп).

На найбільш виражені позитивні результати комплексного лікування хворих на вугрову хворобу із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної терапії (Сангвірїтрин) вказували також контрольні дослідження рівнів вмісту у крові нейропептидів, а саме зниження до фізіологічних значень достовірно підвищеного вмісту у сироватці крові хворих субстанції Р із одночасним зростанням знижених початкових (до лікування) рівнів вмісту у крові нейропептидів опіоїдної природи – бета-ендорфіну та лей-енкефаліну, причому як у хворих із середнім, так і помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу. Практично така ж тенденція спостерігалася і у хворих, яким в системі комплексного лікування призначалася

пептидомодулююча терапія (пацієнти другої групи), що також характеризувалося вираженою позитивною динамікою – відновленням (у хворих із легким клінічним перебігом захворювання) та вираженою тенденцією до нормалізації (із середнім та помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу) дослідженого пептиду неопіоїдної природи субстанції Р. Відновлення вмісту у крові бета-ендорфіну спостерігалось у разі проведення комплексного лікування із використанням пептидомодулюючої терапії (друга група) та її поєданого послідовного призначення із фітоантимікробною терапією (четверта група) у хворих на вугрову хворобу з легким та середнім клінічним її перебігом, у той час як при помірно тяжкому ці показники хоча й підвищувалися в достовірній мірі ($p < 0,05$) у хворих другої групи, але значень контрольної групи не досягали; максимальне наближення до норми спостерігалось у хворих четвертої (основної) групи. Практично така ж динаміка спостерігалася і стосовно вмісту у крові лей-енкефаліну, рівні якого нормалізувалися повністю у хворих із легким та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби у пацієнтів другої та четвертої груп, максимального наближення (тобто, практичної нормалізації) при помірно тяжкому перебігу дерматозу досягали лише при комплексному лікуванні із послідовним використанням пептидомодулюючої та фітоантимікробної терапії (четверта, основна, група). При цьому рівні вмісту у крові досліджених нейропептидів залишалися достовірно зміненими у хворих першої та третьої груп (не дивлячись на дещо кращу динаміку вмісту у крові цих нейропептидів у пацієнтів третьої групи, достовірної різниці між даними першої групи не спостерігалось). Це свідчить про модулюючий вплив включеного в систему комплексного лікування синтетичного аналогу ендорфінів та енкефалінів – гексапептиду, природного метаболіту Даларгіну (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетату). Такий ефект обумовлений реалізацією багатотаргетного впливу на організм людини синтетичного гексапептиду Даларгіну, який здатен компенсувати відносну ендогенну недостатність опіатного пептиду лей-енкефаліну, однією із головних функцій якого є стрес-лімітуюча. Даний лікарський засіб опосередковано

здатний розмикати патологічне коло захворювання, виступаючи в якості модулятора каскадних взаємодій клітинних ансамблів, що формуються та посилено функціонують в осередках ушкодження, шляхом його здатності нормалізувати в ділянках ушкодження крово- та лімфотік, відновлювати фізіологічний баланс катехоламінів, активуючи процеси регенерації в шкірі, стимулює інгібіторну активність протеаз, проявляючи, таким чином, інгібуючий вплив на синтез та секрецію прозапальних молекул нейроімуноендокриноцитами. За своїм функціональним призначенням опіодні пептиди (у тому числі й лей-енкефалін), як і специфічні опіатні рецептори, належать до одних із надважливих молекул комунікаторів між нервовою, ендокринною та імунною система (забезпечуючи нерозривність їх функціонування як в умовах фізіологічних, так і патофізіологічних процесів в організмі людини).

Динаміка вмісту у крові пептидних цитокінових регуляторних молекул також була різною у пацієнтів залежно від методики проведеного їм лікування та тяжкості клінічного перебігу вугрової хвороби. При цьому у хворих першої групи рівні вмісту в сироватці крові досліджених сполук змінювалися незначно і, як і у хворих третьої групи, залишалися достовірно зміненими. Так, вміст у крові прозапальних цитокінів TNF α та IL-6 у хворих на вугрову хворобу після проведеної терапії з використанням стандартного лікування пацієнтів першої групи змінювалися незначно як при легкому, так і при середньому клінічному перебігу дерматозу, залишаючись достовірно підвищеними порівняно з даними осіб контрольної групи. Практично така ж динаміка спостерігалася і у хворих на вугрову хворобу, що отримували комплексне лікування із призначенням фітоантимікробної терапії (третья група), незважаючи на дещо вираженіше зниження достовірно підвищених до лікування показників вмісту в сироватці крові TNF α та IL-6 ($p > 0,05$). У пацієнтів другої та четвертої груп із середнім клінічним перебігом захворювання рівні вмісту у крові досліджених умовно прозапальних цитокінів нормалізувалися, максимальне наближення ж до показників осіб контрольної групи спостерігалася у хворих на вугрову хворобу

з помірно тяжким клінічним перебігом, а практичної нормалізації вони досягали у пацієнтів четвертої (основної) групи, що отримували комплексне лікування із послідовним використанням пептидомодулюючої (Даларгін) та фітоантимікробної терапії (Сангвіртрин). Така динаміка була характерною і стосовно вмісту в сироватці крові $TGF\beta 1$, найбільш виражене зниження якого спостерігалось у пацієнтів другої групи (комплексне лікування із використанням пептидомодулюючої терапії), а нормалізація – у пацієнтів, яким в системі комплексного лікування призначалася послідовно пептидомодулююча та фітоантимікробна терапія (четверта, основна, група). При цьому у пацієнтів першої та третьої груп (призначення стандартного лікування та на його фоні фітоантимікробної терапії), незважаючи на деяке їх зниження, показники вмісту у сироватці крові залишалися достеменно збільшеними (порівняно з даними відповідного показника осіб контрольної групи).

Вміст у сироватці крові $IFN\gamma$ хворих на вугрову хворобу з легким клінічним перебігом першої групи (стандартна методика лікування), який до початку терапії був дещо підвищеним, відновлювався до показників осіб контрольної групи, у той же час у пацієнтів із середнім клінічним перебігом дерматозу, рівень якого до початку терапії був навпаки зниженим, після проведеного стандартного лікування зростав незначно, залишаючись достовірно зниженими порівняно з відповідними показниками осіб контрольної групи і не мав достовірної динаміки.

Більш добрі результати спостерігалися після проведеного комплексного лікування із призначенням пептидомодулюючої терапії (застосування синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну), тобто у хворих другої групи. При цьому повне відновлення фізіологічного балансу вмісту у крові $IFN\gamma$ відмічалось у хворих із легким (зниження до показників норми) та середнім клінічним перебігом вугрової хвороби (зростання рівня у крові $IFN\gamma$ до показників норми). У хворих даної терапевтичної (другої) групи з помірно тяжким перебігом дерматозу знижені початкові (до лікування) показники

вмісту у крові $IFN\gamma$ достовірно зростали, максимально наближаючись до значень відповідного показника осіб контрольної групи. Нормалізація ж вмісту у крові $IFN\gamma$ спостерігалася майже у всіх пацієнтів (тобто, як із середнім, так і помірно тяжким клінічним перебігом дерматозу) після проведеного комплексного лікування із послідовним призначенням пептидомодулюючої (синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну) та фітоантимікробної терапії (засобу рослинного походження Сангвіртрину) – четверта група. У пацієнтів третьої групи вираженої динаміки змінених до лікування рівнів вмісту у крові $IFN\gamma$ не спостерігалось, тобто відмічалася дещо краща, але практично така ж закономірність як і у пацієнтів, що отримували лише стандартну терапію (перша група). При цьому достовірних змін вмісту у крові при порівнянні показників до та після лікування у цих групах у хворих із середнім клінічним перебігом акне не спостерігалось, а при легкому перебігу дерматозу як у пацієнтів третьої, так і першої груп дещо підвищені до лікування показники вмісту у крові $IFN\gamma$ нормалізувалися (відповідали значенням осіб контрольної групи).

Отже, призначення в системі комплексної терапії в якості системного засобу послідовно синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну разом із одночасним топічним застосуванням антибактеріального засобу рослинного походження Сангвіртрину практично у повній мірі забезпечує відновлення змінених до початку лікування показників цитокінів різного функціонального призначення ($TNF\alpha$, IL-6, $TGF\beta 1$, $IFN\gamma$), що підтверджує вищезазначений політаргетний вплив цього препарату, який до того ж ще й потенціюється «м'якою» антибактеріальною дією препарату рослинного походження.

Така різновекторність впливу розробленої методики комплексного лікування хворих на вугрову хворобу обумовлена здатністю до відновлення змінених показників мікробних біотопів (шкіри і порожнини товстого кишечника), фізіологічного балансу основних комунікаторів нейроімуноендокринних молекулярних/клітинних взаємодій і показників інтегральної вродженої (альфа-дефензинів) та адаптивної (цитокінів) ланок

імунної відповіді. Це дозволяє нормалізувати стан психоемоційної сфери пацієнтів та відновлювати морфофункціональні параметри шкіри (регрес елементів акне). Отже, дана методика забезпечує добрі не тільки найближчі, але й віддалені результати лікування, що проявляється одужанням пацієнтів (зокрема, досягненням клінічного одужання/клінічної ремісії та значного поліпшення у 94,9 % пацієнтів при 58,5 % у групі порівняння), скороченням кількості рецидивів (порівняно зі стандартною терапією) у 2,5 рази ($p < 0,05 - 0,01$) та забезпечує профілактику розвитку більш тяжкого перебігу дерматозу (не відмічалось переходу дерматозу в більш тяжкий ступінь у пацієнтів четвертої групи, у той час як у 24,4 % хворих першої спостерігався більш тяжкий її перебіг із розвитком тяжкої нодулярної та нодулярно-кистозної форм дерматозу). Усе це свідчить про патогенетичну обґрунтованість та високу ефективність розробленого комплексного методу лікування хворих на вугрову хворобу, що полягає у послідовному призначенні синтетичного аналогу лей-енкефаліну – гексапептиду (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат – Даларгін) та фітоантимікробного засобу (суміші бісульфатів сангвінаріну та холеритрину з рослин родини макових – Сангвірїтрин) – на початкових етапах із наступною базисною терапією разом із Сангвірїтрином, що дозволяє рекомендувати його до активного впровадження у практичну діяльність лікарів відповідного профілю.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної проблеми сучасної дерматовенерології, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на вугрову хворобу шляхом удосконалення комплексної патогенетичної терапії на підставі вивчення клінічних проявів та показників нейроімунних механізмів гомеостазу.

1. У зв'язку з високою розповсюдженістю вугрової хвороби в осіб молодого віку, збільшенням частоти тяжких форм захворювання з розвитком соціофобічних станів, недостатньо з'ясованими патогенетичними механізмами дерматозу, зростанням випадків резистентності до стандартної терапії, актуальним є поглиблення досліджень патогенетичних механізмів та розробка диференційованих методів лікування захворювання з урахуванням провідних патогенетичних ланок.

2. У всіх обстежених 223 хворих на вугрову хворобу встановлено наявність дисморфофобії та високу частоту депресивних станів (93,3 %), ступінь вираженості яких залежить від тяжкості клінічних проявів дерматозу ($r=0,778$ та $r=0,817$), а також від ступеня вираженості клінічних проявів синдрому подразненого кишечника, який діагностовано у 78,9 % хворих ($r=0,574$).

3. Встановлено, що у хворих на вугрову хворобу мають місце достовірні зміни показників кількісно-видового складу мікробіоти шкіри (переважно у вигляді асоціацій штамів роду *Staphylococcus* на фоні колонізації *Propionibacterium acnes* – у 67,5 %) та товстого кишечника – зниження рівня нормобіоти (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* – у 1,6, 1,5, 1,3 раза, відповідно), зростання – умовно-патогенних кишкових бактерій (сімейства *Enterobacteriaceae* і грибів роду *Candida* – у 2,6 і 2,1 раза, відповідно), що свідчить про стан зниженої колонізаційної резистентності відповідних біотопів організму хворих.

4. Виявлено достовірне зростання (у 3,2 раза) вмісту альфа-дефензинів у

сироватці крові хворих на вугрову хворобу, що свідчить про активацію нейтрофільної реакції у хворих на акне.

5. Встановлено, що у хворих на вугрову хворобу достовірно підвищується рівень субстанції P у сироватці крові на тлі зниження рівнів пептидів опіоїдної природи – бета-ендорфіну (у 1,7 раза) та лей-енкефаліну (у 1,6 раза), що свідчить про наявність дисбалансу стрес-реалізуючих (субстанції P) та стрес-лімітуючих (бета-ендорфін, лей-енкефалін) молекулярних маркерів і відображає наявність нейрогенного компонента процесу запалення шкіри та зрушення в організмі хворих адаптаційних механізмів захисту.

6. У хворих на вугрову хворобу виявлено достовірні зміни вмісту в сироватці крові цитокінів різного функціонального спрямування (підвищення рівнів IL-6, TNF α , TGF β 1 та зниження – IFN γ), вираженість яких тісно взаємозалежна зі ступенем тяжкості клінічного перебігу дерматозу.

7. Встановлено взаємозв'язки між змінами кількісно-видових показників мікробіоти шкіри і вмістом у сироватці крові альфа-дефензинів, а також – змінами мікробіоти товстого кишечника і вмісту у сироватці крові TGF β 1, що свідчить про можливий регуляторний вплив цих пептидних молекул на формування та зрушення кутанних та оральних толерантних механізмів захисту організму хворих і, відповідно, на клінічні прояви захворювання на шкірі та розвиток синдрому подразненого кишечника у хворих.

8. Розроблено, патогенетично обґрунтовано та впроваджено комплексний метод лікування хворих на неускладнену вугрову хворобу, що полягає у послідовному призначенні синтетичного аналогу лей-енкефаліну гексапептиду тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат (Даларгін) та фітоантимікробного засобу Сангвірітрин (суміші бісульфатів сангвінаріну та холеритрину з рослин родини макових), який забезпечує покращення стану шкіри (клінічне одужання і значне поліпшення у 1,6 раза частіше за стандартну терапію) та відновлення до фізіологічних значень вмісту в сироватці крові альфа-дефензинів, субстанції P, бета-ендорфіну, лей-енкефаліну, IL-6, TNF α , TGF β 1, IFN γ та показників мікробіоти шкіри і товстого кишечника.

9. Встановлено клінічну ефективність розробленої та впровадженої методики лікування хворих на вугрову хворобу (поетапне призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну Даларгіну та фітоантимікробного засобу Сангвіртрину) у віддаленому періоді спостереження, що полягає у достовірному (при порівнянні зі стандартною терапією) зниженні частоти виникнення рецидивів (у 2,5 рази) та попереджає розвиток більш тяжких форм дерматозу.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на вугрову хворобу рекомендується доповнювати спектр діагностичних заходів із визначенням наявності/відсутності дисморфофобії, депресивних станів та синдрому подразненого кишечника.

2. У системі комплексного лікування хворих на вугрову хворобу рекомендується послідовне призначення синтетичного аналогу лей-енкефаліну – гексапептиду (тирозин-2-аланіл-гліцин-фенілаланіл-лейцин-аргініну діацетат – Даларгін) внутрішньом'язово вранці по 1 мл 1 раз на добу (курс лікування 1–3 тижні залежно від ступеня тяжкості клінічного перебігу дерматозу) та фітоантимікробного засобу (суміші бісульфатів сангвінаріну та холеритрину із рослин родини макових – Сангвірїтрин) у вигляді змащування осередків ушкодження шкіри вранці та ввечері – на початкових етапах із наступним використанням разом із базисною терапією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Катионные антимикробные пептиды Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 3). *Здоровье ребенка*. 2012. № 1 (36). С. 87-93.
2. Авдеева Л. В., Алейникова Т. Л., Андрианова Л. Е. Биохимия. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2013. 768 с.
3. Агафонова Н. А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению. *Гастроэнтерология*. 2015. Ч. 1, № 2 (103). С. 55-58.
4. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, 2005. 160 с.
5. Айзятулов Р. Ф. Современные особенности патогенеза, клиники, лечения и профилактики акне. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 1. С. 12-15.
6. Алессио Редаэлли. Ботулотоксин А в эстетической медицине: показания для терапии лица и тела. Основные принципы и клиническая практика: второе изд. пров. и обновл. Cartografica Toskana S. r. l. Ponte Buggianese. Pistoia, 2013. 286 с.
7. Альбанова В. И., Забненкова О. В. L70. Угри: учебное пособие для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 240 с.
8. Альтернативные методы коррекции нарушений микробиоты кожи при угревой болезни / Г. П. Пеклина, В. А. Бочаров, М. Н. Лебедюк, В. В. Бочарова. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2015. № 2 (8). С. 74-79.
9. Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. Эффективность средств ухода за кожей у больных акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 2. С. 67-71.

10. Арипова М.Л., Хардикова С.А. Психоэмоциональное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноином. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 5. С. 122-127.
11. Асхаков М. С., Исхакова З. А. Терапия юношеских акне. *Вестник молодого ученого*. 2014. № 1-2. С. 33-36.
12. Ахтямов С. Н., Бутов Ю. С. Практическая дерматокосметология. М.: Медицина, 2003. 400 с.
13. Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика. Пер. с англ.; ред. докт. мед. наук, проф. Н. Н. Потекаева. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 688 с.
14. Белозоров А. П. Аутовоспалительные механизмы, связанные с инфламмосомапатиями, в патогенезе некоторых заболеваний кожи. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 2 (76). С. 8-11.
15. Белоусова Т. А., Горячкина М. В. Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора. *Эффективная фармакотерапия*. 2014. № 4. С. 24-31.
16. Беляев Г. М. Современное представление о патогенезе псориатической артропатии и лечение этих больных. *Дерматология и венерология*. 2010. №1 (47). С. 7-30.
17. Бём М. Нейропептиды как регуляторы работы сальных желез. *Косметика и медицина*. 2012. № 4. С. 14-21.
18. Бережная Н. М. Toll-like рецепторы и онкогенез. *Онкология*. 2013. Т. 15, № 2. С. 76-87.
19. Біловол А. М., Берегова А. А. Акне в лікувальній практиці. *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. Ред. В. П. Федотова, А. И. Макаручука. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 465-494.
20. Болатчиев А. Д., Батурин В. А. Дефензины. Роль в патологии человека и перспективы применения. *Вестник молодого ученого*. 2016. № 4 (15). С. 17-22.

21. Болотна Л. А., Волкославська В. М., Губко Л. М. Адаптовані клінічні настанови з діагностики та лікування акне. К., 2012. 113 с.
22. Болотная Л. А. Акне. *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. Ред. В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 317-335.
23. Болотная Л. А., Сариян Е. И. Препараты метаболической терапии в лечении акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 1. С. 97-102.
24. Бондар С. А. Використання комплексного методу ендоекологічної реабілітації у хворих на хронічні поширені дерматози. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 4(63). С. 101-102.
25. Бондаренко Г. М., Мавров Г. І., Осінська Т. В., Унучко С. В., Губенко Т. В., Щербакова Ю. В., Соболев Н. В. Перинатальна інвазія *trichomonas vaginalis*, як проблема репродуктивної медицини. *Журнал Національної Академії медичних наук України*. 2016. Т. 22. № 3-4. С. 368-376.
26. Боровая А. С., Олисова О. Ю. Применение системного изотретиноина в лечении вульгарных угрей. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 5. С. 47-52.
27. Боуэ У., Логан А. Угревая болезнь, пробиотики и центральная нервная система - назад в будущее? *Косметика и медицина*. 2013. № 3. С. 24-39.
28. Бочаров В. А., Бочарова В. В. Місце дієтотерапії в комплексному лікуванні вугрової хвороби. *Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук: Збірник тез наукових робіт Міжнародної науково-практичної конференції, 5-6 червня 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 20-23.*
29. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В. Взаємозалежності порушень молекулярних систем ноци- та антиноцицепції в патогенезі хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2016. № 3 (24). С. 68-75.
30. Бочаров В. А., Гладчук В. Є., Бочарова В. В. Роль мікробних

асоціацій в розвитку інфекцій з ушкодженням шкіри. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1 (20). С. 22-25.

31. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Генетические аспекты развития дисморфофобии и депрессии при хронических дерматозах. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2016. № 12 (2). С. 109-114.

32. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Патогенетические аспекты клинической синдромологии «косметологического», «вегетативного» и «соматического» генеза при хронических дерматозах. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2016. N. 2 (2). С. 31-38.

33. Бочарова В. В. Детермінантні складові стресової реакції в патогенезі вугрової хвороби. *Досягнення біології та медицини*. 2018. № 1 (31). С. 22-26.

34. Бочарова В. В. Клініко-патогенетичне значення трансформуючого фактора росту-бета при вугровій хворобі. *Вісник морської медицини*. 2018. № 1 (79). С. 37-40. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1307414>.

35. Бочарова В. В. Кореляційні зв'язки порушень систем пептидних сигнальних молекул і клінічних проявів вугрової хвороби. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2017. № 1-4. С. 38-42.

36. Бочарова В. В. Корреляционные связи клинических и молекулярных показателей психоноцицептивной дисрегуляции у больных угревой болезнью. *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: материалы VIII Международной научно-практической конференции, 18-19 апреля 2016 г., North Charleston, USA. North Charleston, 2016. Т. 1. С. 29-31.*

37. Бочарова В. В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни. *Дерматология та венерология*. 2015. № 2 (68). С. 42-48.

38. Бочарова В. В. Новий напрямок комплексного лікування хворих на вугрову хворобу та оцінка його клінічної ефективності. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5 (169). С. 15-19.

39. Бочарова В. В. Особливості природної резистентності при вугровій хворобі. *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності:*

пошуки молодих учених: Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція студентів, аспірантів та молодих учених, м. Одеса, 24 квітня 2015 р. Одеса, 2015. Ч. II. С. 26-28.

40. Бочарова В. В., Гладчук В. Є., Куц Л. В. Структурно-функціональні обґрунтування пептидомодулюючої терапії вугрової хвороби. *International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine»: Conference proceedings, October 20-21, 2017. Lublin, 2017. P. 15-18.*

41. Бочарова В. В., Куц Л. В. Значення механізмів оральної та кутанної толерантності для патогенезу хронічних дерматозів. Тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, м. Львів, 22-23 листопада 2017 р. *Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2017. № 4 (67). С. 91.*

42. Бочарова В. В., Куц Л. В. Опіюїдні механізми хронізації перебігу дерматозів. *The development of medical sciences: problems and solutions: The international research and practical conference, Brno, the Czech Republic, April 27-28, 2018. Brno, the Czech Republic, 2018. P. 26-28.*

43. Бочарова В. В., Куц Л. В. Порушення нейропептидної регуляції як чинники «ноцицептивного» та «імунного» парадоксів при хронічних дерматозах. *Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 10-11 листопада 2017 р. Дерматологія та венерологія. 2017. № 3 (77).*

44. Бочарова В. В., Лебедюк М. М. Удосконалення місцевої терапії вугрової хвороби. *Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Чернівці, 01-02 червня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 46-47.*

45. Бочарова В. В. Патогенетичне обґрунтування нейропептидо-

модулюючої терапії вугрової хвороби. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 4 (78). С. 17-20.

46. Бочарова В. В. Стан ендогенних антимікробних пептидів у хворих на вугрову хворобу. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 2 (80). С. 26-29.

47. Бочарова-Мараховська Г. В., Свистунов І. В., Онищенко О. М. та ін. Дисморфофобії в косметологічній практиці. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. Випуск ХХІІІ. № 2. С. 65-68.

48. Брин В. Б. Физиология человека в схемах и таблицах: Учебное пособие. СПб.: Лань, 2016. 608 с.

49. Бронфман С. А., Шерина Т. Ф., Иванова Л. П., Кудаева Л. М. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной коррекции аллопатическими и нелекарственными методами. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2016. Т. 10. № 1. С. 235-240. doi: 10.12737/18599.

50. Бурцева Г. Н., Сергеев А. Ю., Арзуманян В. Г., Сергеев Ю. Ю. Перифолликулярная микробиота кожи при акне. Часть I. Общие характеристики колонизации и резистентность к системным антибиотикам. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2013. № 2. С. 84-87.

51. Бутарева М. М., Знаменская Л. Ф., Каппушева И. А. Принципы комбинированной терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011. № 6. С. 13-17.

52. Бухина А. С., Пинегин Б. В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2008. № 2. С. 31-40.

53. Вильсон С., Тищенко А. Л., Горский В. С. Оценка способности лимфоцитов к активации на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана у пациентов с акне. *Аллергология и иммунология*. 2015. № 3. С. 269-271.

54. Возіанова С. В., Дасюк І. Й., Дасюк Т. Є. Сучасний погляд на

патогенез акне та лікування середньотяжких і тяжких форм. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 4. С. 8-11.

55. Волкова Е. Н., Григорьева А. А., Берзегова Л. В., Кожина К. В., Лоран М. С. MESO-XANTHIN F199™: новые возможности инъекционной коррекции симптомов акне и постакне. *Косметика & медицина*. 2017. № 2. С. 88-90.

56. Волкославська В. М. Про динаміку деяких показників стану шкірно-венерологічної допомоги за 2000 – 2015 рр. в Україні. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 3(73). С. 61-68.

57. Волошина Н.О. Оцінка якості життя у хворих на вульгарні вугри (акне). *Буковинський медичний вісник*. 2014. Т. 18. № 3. С. 39-42.

58. Вранчик А., Форлани Р., Деева И., Радионов Е. Коррекция симптомов акне: новые идеи. *Kosmetik International*. 2015. № 5. С. 56-62.

59. Галкина Е. М., Утц С. Р. Фототерапия акне с помощью лазерного излучения синего диапазона (405 нм). *Практическая медицина*. 2013. № 1-4 (73). С. 72-76.

60. Галникіна С. О. Сучасні можливості контролю вугрової хвороби. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 1. С. 73-78.

61. Гистология. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 672 с.

62. Гладчук В. Є., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Репараційна складова інфекційного запального процесу шкіри та її модуляція. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17. № 3. С. 19-22.

63. Глазунова И. Б. Влияние даларгина на эффективность лечения больных атопическим дерматитом и состояние регуляторных систем организма : дис. ... канд мед. наук. Курск, 2011. 120 с.

64. Голоусенко И. Выбор лечения акне у женщин. *Врач*. 2015. № 2. С. 72-74.

65. Горбунцов В. В., Дюдюн А. Д. Принципы и методы диагностики кожных заболеваний. Синдромный подход при диагностике заболеваний кожи.

Клинические лекции по дерматовенерологии и косметологии. Под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаруча. Т. 3. Запорожье-Днепропетровск : Просвіта, 2014. С. 282-297.

66. Горячкина М. В., Белоусова Т. А. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2013. № 5 (69). С. 61-65.

67. Гревцева А. Солнечное излучение в патогенезе акне. *Kosmetik International.* 2016. № 4. С. 78-82.

68. Григорьев К. И. Угревая болезнь. Уход за кожей и основы медицинской помощи. *Медицинская сестра.* 2016. № 8. С. 3-9.

69. Гришин Д. В., Соколов Н. Н. Дефензины – естественные пептидные антибиотики высших эукариот. *Биомедицинская химия.* 2014. № 4. С. 438-447.

70. Громова О., Гончарова Е., Торшин И., Гилельс А. Систематический анализ данных экспериментальных и клинических исследований по эффективности и безопасности применения витаминов и микроэлементов для достижения положительного эффекта при эстетической коррекции состояния кожи и ее придатков. *Эстетическая медицина.* 2014. Т. XIII. № 1. С. 125-134.

71. Губина-Вакулик Г. И., Бронова И. М. Патогенетическая терапия акне и патоморфологические аспекты изменений кожи в процессе саногенеза. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2017. Т. 17, № 2(58). С. 98-107.

72. Губський Ю. І. Біологічна хімія. Київ-Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 656 с.

73. Гусаков Н. И. Акне. М.: Новый камелот, 2004. 76 с.

74. Дерматовенерология: Национальное руководство. Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1119 с.

75. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие

для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. К.: ООО Полиграф плюс, 2010. 552 с.

76. Дудникова Э. В., Бадьян А. С. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению. *Медицинский вестник Юга России*. 2015. № 2. С. 9-14.

77. Дудченко М. О., Васильева К. В., Попова И. Б., Ємченко Я. О. Досвід застосування гіпоалергенного крему Physiogel у фанатів сонячного та штучного загару. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2011. № 1-4. С. 171-172.

78. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. Ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 736 с.

79. Ермолаева Е. И., Виноградова Т. В., Пампура А. Н. Содержание антимикробных пептидов в сыворотке у детей с атопическим дерматитом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. № 4. С. 89-92.

80. Жукова И. Ботулотоксин типа А: особенности применения у пациентов старшей возрастной группы. *Эстетическая медицина*. 2017. № 3. С. 293-298.

81. Жукова О. В., Поршина О. В., Серов Д. Н., Федотова К. Ю. Клиническая эффективность наружного мультикомпонентного средства в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. № 4. С. 72-75.

82. Жураева С. Результаты использования химических пилингов и мезотерапии в комплексном лечении тяжелых форм акне. *Эстетическая медицина*. 2016. № 3. С. 346-351.

83. Зайнуллина О. Н., Хисматуллина З. Р., Хайретдинова Т. Б. Особенности лечения дисбиоза кишечника у подростков с акне. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013. Т. 8. № 1. С. 49-53.

84. Захарова Г. І. Вивчення особливостей емоційно-вольової сфери у пацієнтів, які страждають на вугрову хворобу. *Архив психиатрии*. 2013. № 3. С. 94.

85. Захарова И. Н., Климов Л. Я., Касьянова А. Н., Ягупова А. В., Курьянинова В. А., Долбня С. В., Батулин В. А., Бобрышев Д. В., Анисимов Г. С., Масальский С. С., Болатчиев А. Д. . Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты. *Педиатрия*. 2017. № 4. С. 171-179.
86. Ильчевская Е. А., Криницына Ю. М., Сергеева И. Г. Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов с экскориированными акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017. № 5. С. 64-69.
87. Индилова Н. Роль алиментарного фактора в течение угревой болезни. *Эстетическая медицина*. 2017. № 4. С. 471-476.
88. Ионеску М. А., Фейолей М., Эно Д., Волькенштейн П., Роберт Ж., Лефёвр Л. Акне, микробиом и врожденный иммунитет. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016; Т. 19. № 5. 279-282. doi:10.18821/1560-9588-2016-19-5-279-282
89. Исаев Р. Т. Особенности микробиоценоза угревых элементов у больных угревой болезнью. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2012. Т. 7. № 4. С. 152-155.
90. Калашникова Н. Г. Лазерное лечение акне: обоснование применения, методы и тенденции. *Косметика & Медицина*. 2017. № 2. С. 30-37.
91. Калюжна Л. Д., Петренко А. В. Досвід використання антибактеріальної топічної терапії при акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 4 (55). С. 62-65.
92. Калюжна Л. Д., Петренко А. В. Тяжкі форми акне: можливості лікування. *Український медичний часопис*. 2014. № 6. С. 67-69.
93. Камелина Л. И. Биоревитализация в современной практике врача-косметолога. *Метаморфозы*. 2012. № 1. С. 16-19.
94. Каминская Т. В., Маруев М. Б., Раковецкая О. Г., Корнюшина Н. И., Зотова Е. Б., Шкурина О. А., Ромашкина И. А., Новикова Ж. А., Пыпырин Д. В., Носова Т. И. Современные аспекты комбинированной наружной терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016. № 4. С. 65-72.

95. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
96. Караулов А. В., Быков С. А., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: Бином, 2012. 328 с.
97. Карвацька Ю. П., Денисенко О. І. Стан системного імунітету у хворих на вульгарні вугрі з різним ступенем змін біоценозу порожнини товстої кишки. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 1 (52). С. 35-40.
98. Карев В. А. Нейроэндокринная система и адаптация. URL: http://www.medapton.narod.ru/opioid_system.htm.
99. Картелишев А. В., Демина О. М. Цитокин-корректирующее звено в механизмах действия комбинированной низкоинтенсивной лазерной и фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2017. № 2. С. 12-17.
100. Касян В. Н. Комбинированные гормональные контрацептивы с фолатами: преимущество в лечении акне. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 10. С. 130-135.
101. Катунина О. Р., Чикин В. В., Знаменская Л. Ф., Иноятова Л. А. Роль нейромедиаторов в развитии воспаления в коже больных atopическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 5. С. 91-101.
102. Катханова О. А., Катханов А. М. Акне с позиции дерматолога и косметолога. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 4. С. 75-82.
103. Киргизова О., Романова И. Биорегуляционный подход в дерматокосметологии. *Врач*. 2017. № 12. С. 84.
104. Клименкова Н. В., Шиманская И. Г. Современные подходы к лечению акне и постакне. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017. № 3. Р. 59-68.
105. Клинико-морфологические параллели вульгарных и розовых угрей / В. А. Бочаров, Г. П. Пеклина, В. В. Бочарова, А. Е. Романовский, С. В. Мокиенко. *Науковий огляд*. 2015. № 4 (14). С. 83-91.

106. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування. Вінниця: Консоль, 2005. 32 с.
107. Ковтун А.И., Коновчук В.Н., Кокалко Н.Н. и др. Коррекция оксидантного стресса даларгином в условиях применения гипербарической оксигенации. *Медицина неотложных состояний*. 2016. № 4 (75). С. 47-54.
108. Коган Б. Г., Свирид-Дзядикевич О. С. Досвід системного застосування комплексу натуральних рослинних засобів у лікуванні жінок, хворих на акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 2 (65). С. 51-58.
109. Компендиум 2007 – лекарственные препараты. Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. К.: МОРИОН, 2007. 2270 с.
110. Кондратьева Ю. С., Кокина О. А. Опыт использования в дерматологии азелаиновой кислоты. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 3. С. 139-144.
111. Коновалова М. В., Зубарева А. А., Луценко Г. В., Свирцевская Е. В. Антимикробные пептиды в норме и при патологиях (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2018. № 3. С. 236-243.
112. Коновалова Т. С. Показники імунологічного статусу організму в чоловіків, хворих на вугрову хворобу. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 2 (53). С. 47-57.
113. Копецкая Ю. Криотерапия угревой болезни. *Косметолог*. 2013. № 1. С. 24-26.
114. Корецкая Е. Ю. Дифференцированные показания и методика комплексной терапии при угревой болезни, осложненной малассезиозом кожи. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2014. № 1. С. 52-57.
115. Кормилицына А. В., Калинина Н. М. Роль провоспалительных цитокинов в инициации и течении угревой болезни: современный взгляд. *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7. № (1). С. 21-26.
116. Короленко В. В. Перспективні імунні механізми лікування

пацієнтів з акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 4. С. 79-82.

117. Корсун В. Ф., Корсун Е. В., Корсун Д. А. Избавляемся от себореи. Фитотерапия кожных заболеваний. М.: Центрполиграф, 2010. 256 с.

118. Корюкина Е. Б., Селиванов Д. И. Комплексная терапия акне с применением средств линии лечебной косметики *topisrem* для жирной и комбинированной кожи. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2016. Т. 3. С. 14-17.

119. Кохан М. М., Кениксфест Ю. В., Полищук А. И. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 2. С. 81-86.

120. Кошевенко Ю. Н. Кожа человека. Том 2. Варианты патогенного воздействия на структуру и функции кожи, причины, патофизиологические основы и принципы лечения ее болезней. М.: Медицина, 2008. 754 с.

121. Кривоногова П. Л., Биткина О. А., Мартусевич А. К. Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные. *Медицинский альманах*. 2017. № 2(47). С. 122-126.

122. Круглова Л. С., Жукова О. В. Аддитивная терапия акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016. № 1. С. 39-46.

123. Кубанова А. А., Вавилов А. М., Волнухин В. А., Гаджигороева А. Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Compendium. Под общ. ред. А. А. Кубановой. М.: Литтерра, 2007. 512 с.

124. Кубанова А. А., Смольяникова В. А., Чикин В. В., Карамова А. Э. Нейротрофины и нейропептиды как медиаторы воспаления при хронических дерматозах. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 6. С. 57-61.

125. Кутасевич Я. Ф., Бронова И. М. Базовая и адьювантная терапия при тяжелых формах акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 2 (57). С. 74-79.

126. Кутасевич Я. Ф., Савоськина В. А., Джораева С. Н., Щербакова Ю. В., Бронова И. М. Дерматоскопические признаки регресса элементов акне в процессе саногенеза. *European Medical Journal "League Medica"*. 2017. № 2. P. 11-14.
127. Кутасевич Я. Ф., Маштакова И. А., Олейник И. А. Место системных ретиноидов в лечении розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2013. № 1 (48). С. 113-117.
128. Куц Л. В., Бочарова В. В. Ад'ювантні механізми імунотропної терапії хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2014. Т. 2, № 1. С. 144-150.
129. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними організмами: Методичні рекомендації. К., 2000. 22 с.
130. Лебедюк М. М., Кравченко В. Г., Запольський М. Е., Лебедюк К. М. Експериментальне дослідження і клінічна оцінка противірусних властивостей «Цидиполу» – антисептичного лікарського засобу з широким спектром фармакологічної дії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 1 (64). С. 99-105.
131. Лебедюк М. Н., Бочарова В. В. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования). *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. / под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаручука. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 336-345.
132. Лісняк А. П., Мурзіна Е. О. Сучасні підходи до ведення пацієнтів з симптомокомплексом постакне. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 3. С. 62-65.
133. Мавров И. И., Болотная Л. А., Сербина И. М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: руководство для врачей, интернов, студентов. Харьков: Факт, 2007. 792 с.
134. Мавров Г. І., Волкославська В. М., Гутнев О. Л. Діагностика та лікування в дерматовенерології. К., 2011. – 278 с.

135. Мамедова Л.Н., Тарасова Г. Н. Клинико-патогенетическая характеристика TLR. *Медицинский вестник Юга России*. 2012. № 1. С. 12-15.
136. Мамчур В. И., Левых А. Э. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы). *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15 (2). Ч. 3 (58). С. 315-321.
137. Марголина А. А., Эрнандес Е. И. Новая косметология. Косметические средства: ингредиенты, рецептуры, применение. М.: ООО ИД «Косметика и медицина», 2015. 580 с.
138. Масюкова С. А., Санакоева Э. Г. Современные возможности эффективной терапии акне: место изотретиноина. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015. № 4. С. 17-20.
139. Матюшенко Е. Н. Дисморфофобия в дерматологической практике (аспекты клиники, типологии и терапии): дис. ... канд мед. наук. Москва, 2013. 171 с.
140. Михайлова Н. П., Кочурова И. В., Базарный В. В. Иммунотропные эффекты гиалуроновой кислоты в дерматологии. *Мезотерапия*. 2012. № 12 (1). С. 12-28.
141. Михайлузов Р. Н. Факторы роста – перспективные технологии воздействия на раневой процесс. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 5 (68). С. 90-98.
142. Моїсеєнко Т. М. Перспективи розробки протимікробних засобів на основі рослинної сировини для лікування вугрової хвороби. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2017. № 3. С. 9-14.
143. Монахов С. А. Рациональная терапия акне. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 4 (63). С. 70-81.
144. Монахов С. А., Иванов О. Л. Акне: методическое пособие для врачей. М., 2010. 112 с.
145. Монтегю-Кинг Д. Угревая болезнь: вечно актуальная проблема. *Les Nouvelles Esthétiques*. 2013. № 4. С. С.72-78.

146. Мордовцева В. В., Соколова Ю. П., Масюкова С. А. Значение диеты в дерматологии: диета и акне. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014. № 1. С. 100-103.
147. Москалев А. В., Рудой А. С., Апчел А. В., Зуева В. О., Казымова О. Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора β и иммунопатология. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2016. № 2 (54). С. 206-216.
148. Нагурна Я. В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 3 (77). С. 27-31.
149. Наумова Л. А., Сулик Я. О. Дифференцированная терапия угревой болезни у женщин молодого и зрелого возраста с учетом выявленных гормональных нарушений. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 1 (60). С. 17-25.
150. Нобл У. К. Микробиология кожи человека. М.: Медицина, 1986. 496 с.
151. Носачева О. А., Каркашадзе Г. А., Намазова-Баранова Л. С. Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью. *Педиатрическая фармакология*. 2012. № 4. С. 42-47.
152. Обаджи З. Профилактика и лечение акне. *Kosmetik International*. 2017. № 2. С. 88-96.
153. Огурцов А. Н. Биологические мембраны. Х.: НТУ «ХПИ», 2012. 368 с.
154. Огурцова Г. М. Комплексне лікування хворих на вугрову хворобу з урахуванням гормонального фону та мікробіоценозу шкіри: автореф. дис. ... канд мед. наук. Харків, 2005. 22 с.
155. Олисова О. Ю., Каюмова Л. Н., Смирнов К. В., Шуппо О. А., Арсентьев Н. С. Общая криотерапия с использованием криокапсулы ICQUEEN при различных дерматозах. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. № 1. С. 15-20.

156. Основы клинической иммунологии. Ред. Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с.
157. Острцова М. Н., Снарская Е. С., Ткаченко С. Б., Алленова А. С. Особенности применения препарата гиалуронидазы для лечения и профилактики постакне. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017. № 4. С. 209-213.
158. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2006. 384 с.
159. Пархоменко Л. К., Страшок Л. А., Завеля Е. М., Исакова М. Ю., Єщенко А. В. «Недитячі» проблеми підлітків: юнацькі вугрі. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. Т. 11. № 2. С. 47-53.
160. Пастернак Е. Ю. Липосомальные пилинговые системы salipeel lic: лечение акне «2 в 1». *Косметика и медицина*. 2017. № 2. С. 92-93.
161. Патент на корисну модель № 130470 Україна, МПК А61К36/00, А61К8/41, А61К8/64. Спосіб комплексного лікування вугрової хвороби / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. № u201806207; заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.
162. Пеклина Г. П., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Клинические и лабораторные обоснования применения гиалуроновой кислоты в косметологии. *Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету: збірник*. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2014. Вип. 21. Ч. I. С. 273-279.
163. Пелипенко Л. В., Сергиенко А. В., Ивашев М. Н. Эффекты трансформирующего фактора роста бета-1. *Международ. журн. эксперимент. образ.* 2015. № 3. С. 558-559.
164. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б. Терапия больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 3. С. 141-146.
165. Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., Исаева С. Г. Современные аспекты патофизиологии наружной терапии акне. *Пластическая хирургия и*

косметология. 2012. № 3. С. 461-465.

166. Петраш А. Лазерная терапия угревой болезни. *Косметолог*. 2012. № 4. С. 102.

167. Петренко А. В. Алгоритм лікування акне з урахуванням патогенетичних складових. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 2 (65). С. 44-48.

168. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 168 с.

169. Петрищева И. В., Цыбиков Н. Н., Фефелова Е. В. и др. Уровень эндотелина (1-21) и альфа-дефензина (1-3) при атопическом дерматите и при обострении и ремиссии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. № 1. С. 68-70.

170. Пилькевич Н. Б., Виноградов А. А., Боярчук Е. Д. Основы микробиологии. Луганск: Альма-матер, 2008. 192 с.

171. Плевиг Г. Как возникает угревая болезнь. *Дерматолог*. 2013. Т. 4. № 1. С. 6-12.

172. Поздеев О. К. Медицинская микробиология. Под ред. В. И. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 768 с.

173. Полтораки А. Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки. *Journal of Biomedical Technologies*. 2014. № 1. С. 52-57.

174. Попова О. В., Кузнецов С. И. Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психосоматическая коррекция в практике врача-терапевта. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011. № 3. С. 122-125.

175. Потатуркина-Нестерова Н. И., Фалова О. Е., Немова И. С., Онищенко Н. С. Микробиота кожи в норме и при патологии. Под ред. Н. И. Потатуркиной-Нестеровой. Ульяновск: УлГТУ, 2014. 113 с.

176. Проценко Т. В., Проценко О. А., Бутурлинова А. С., Лукьянченко Е. Н. Инновационные аспекты в патогенезе и терапии акне.

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2015. Спецвипуск 1. С. 29-32.

177. Разнатовский К. И., Барина А. Н. Себорея и вульгарные угри. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. СПб: Политехника-сервис, 2011. 159 с.

178. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика – методики и тесты. М.: Бахрах-М, 2011. 672 с.

179. Родин А. Ю., Заклякова Т. Н. Значимость полиненасыщенных жирных кислот в комплексной терапии акне. *Фарматека.* 2015. № 10. С. 70-73.

180. Роль мікробних факторів та дефензинів в механізмах розвитку екзематозного хейліту / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, В. А. Бочаров, Л. В. Куц. *Науковий огляд.* 2017. № 7 (39). С. 6-17.

181. Романіна Д. М., Гладишев В. В., Бурлака Б. С. Вивчення реологічних властивостей м'якої лікарської форми празіквантелу для зовнішнього застосування. *Фармацевтичний журнал.* 2016. № 1. С. 39-44.

182. Рюмин Д. В., Шашлова Т. А., Савельева Е. М. Современные возможности лечения акне. *Клиническая дерматология и венерология.* 2013. № 4. С. 62-66.

183. Рябова В. В., Кошкин С. В., Зайцева Г. А., Евсеева А. Л. Характер изменений иммунологических показателей у пациентов с тяжелыми формами акне. *Вятский медицинский вестник.* 2017. № 4. С.23-27.

184. Савоськина В. А. Современные тенденции в лечении резистентных форм акне. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2017. № 6 (103). С. 5-11.

185. Сакания Л. Р., Плиева К. Т., Корсунская И. М. Комплаентность терапии заболеваний, сопровождающихся папуло-пустулезными высыпаниями. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016. № 4. С. 108-110.

186. Самма Кит, Фред Турек. Хронобиология. *В мире науки.* 2015. № 4. С. 56-63.

187. Самцов А. В. Акне и Акнеформные дерматозы. М.: ООО «ЮТКОМ», 2009. 288 с.

188. Санакоева Э. Г. Заболеваемость акне лиц молодого возраста в различных социально значимых коллективах. *Военно-медицинский журнал*. 2014. Т. 335. № 10. С. 66-67.
189. Сариан Е. И. Хронодетерминированные подходы к терапии больных хроническими дерматозами. Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Четвертая Российская научно-практическая конференция с международным участием, 21-22 октября, 2010 р., Санкт-Петербург. С-Пб, 2010. С. 95-107.
190. Сафонова Л. А. Акне: современные подходы к терапии. *Новая аптека*. 2015. № 5. С. 8-10.
191. Свечникова Е. В., Дубина Л. Х., Кожина К. В. Современные представления о постакне. Новые возможности коррекции. *Медицинский альманах*. 2018 № 3(54). С. 137-140.
192. Свирид-Дзядикевич О. С. Вугрова хвороба: сучасні погляди на патогенез і лікування та визначення перспективних напрямів підвищення ефективності терапії. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2016. № 4 (63). С. 41-49.
193. Свищерская Е. В., Матушевская Е. В. Новые аспекты в патогенезе и терапии акне. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2011. № 2. С. 89-91.
194. Сизон О. О., Дашко М. О. Показники системного імунітету та фагоцитозу у хворих на вугрову хворобу з різним ступенем змін мікробіоти порожнини товстої кишки. *Львівський медичний часопис*. 2017. Т. 23. № 3. С. 45-52.
195. Силина Л. В., Писменная Е. В., Колбина М. С. Топические антибиотики в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 2. С. 115-120.
196. Синдром раздраженного кишечника: Глобальная перспектива: World Gastroenterology Organisation, 2015. 31 с.
197. Синха П., Шривастава Ш., Мишра Н., Ядав Н. Лечение акне:

I. Стандартные методы и растительные экстракты. *Косметика & Медицина*. 2014. № 4. С. 20-28.

198. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. Кожные и венерические болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 544 с.

199. Смирнова И. О., Карачевцева М. А., Михайлов С. М., Куликова Е. А., Колова И. С. Оказание медицинской помощи пациентам с акне. Результаты экспертизы качества медицинской помощи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 1. С. 76-84.

200. Солошенко Э. Н., Кондакова А. К., Шевченко З. М. Инсулиноподобный фактор роста-1 и углеводный обмен у больных распространенным псориазом. *Дерматологія та венерологія*. 2012. № 1. С. 50-55.

201. Стаценко А. В., Божченко А. А., Горбунов Ю. Г., Хайрутдинов В. Р. Клинический опыт применения наружного метронидазола в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 3. С. 128-133.

202. Степаненко В. И., Шупенько Н. М., Сызон О. О., Коган Б. Г., Клименко А. В., Федорич Л. Я. Себорея, угревая болезнь (акне) и акнеформные заболевания. *Дерматология, венерология*. Ред. проф. В. И. Степаненко. К.: КИМ, 2012. С. 370-382.

203. Степаненко В. І., Іванов С. В., Наумова Л. О. та ін. Удосконалення сучасних методів лікування вугрової хвороби. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 1 (56). С. 40-49.

204. Стремоухов А. А., Киреева Н. В. Дисбиоз кишечника и дерматозы: диагностика и лечение сочетанной патологии. *СВОП*. 2010. № 8. С. 20-57.

205. Судаков К. В. Нормальная физиология. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2006. 920 с.

206. Таркина Т. В., Азанбаева Д. Ж., Батпенова Г. Р., Котлярова Т. В. Наружная терапия клинических разновидностей акне цинк-эритромициновым комплексом и его эффективной комбинацией с 0,1 % адапаленом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. № 6. С. 115-119.

207. Тимченко А. Н. Основы биоритмологии. Х.: ХНУ имени В. Н. Каразина, 2012. 148 с.
208. Тихонов О. И., Бобро С. Г., Шпичак О. С. Аналіз українського ринку лікарських препаратів для лікування акне легкого та середнього ступеня тяжкості. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2016. Т. 2. № 4. С. 71-78.
209. Толстая А. И., Зильберберг Н. В. Патогенетический механизм воздействия аблятивного фракционного фототермолиза на барьерные свойства кожи. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-6. С. 1151-1155.
210. Хайрутдинов В. Р., Стеценко А. В., Самцов А. В. Топические лекарственные формы, используемые в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2016. № 4. С. 75-79.
211. Хардикова С. А., Казанцева Е. В., Арипова М. Л. Открытое сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения 15 % геля азелаиновой кислоты, 0,1 % геля адапалена, 1 % геля клиндамицина в комбинированной терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степеней тяжести. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016. № 2. С. 53-58.
212. Хисматуллина З. Р., Мухамадеева О. Р. Новый комплексный метод наружной терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. № 4. С. 57-61.
213. Хлебникова А. Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 5. С. 116-121.
214. Хрянин А. А., Решетников О. В. Эффективность субантимикробной дозы доксициклина в терапии акне средней степени тяжести: обзор зарубежных исследований. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 3. С. 134-139.
215. Хэбиф Т. П. Клиническая дерматология. Акнеподобные и папулосквамозные дерматозы. Пер. с англ. В. П. Адаскевича. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 224 с.
216. Чеботарев В. В., Тамразова О. Б., Чеботарева Н. В., Одинец А. В. Дерматовенерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 584 с.

217. Чердаков В. Ю. Фармакологические эффекты регуляторных пептидов при травмах кожи и костей : дис. ... канд мед. наук. Курск, 2014. 147 с.
218. Черкашина А. В. Аналіз асортименту лікарських засобів для лікування акне на фармацевтичному ринку України. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 6-11.
219. Чикин В. В., Жилова М. Б., Смолянникова В. А., Нефедова М. А. Динамика показателей экспрессии белков факторов роста у больных псориазом на фоне фототерапии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 3. С. 87-95.
220. Чинники хронізації ушкоджень губ і слизової оболонки рота при дерматозах / В.В. Бочарова, М. М. Лебедюк, Л. В. Куц, В. А. Бочаров, Л. П. Зубкова. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. Вип. 4 (60). Ч. 1. С. 201-205.
221. Чуйко Н. Патогенез угревой болезни: что нового? *Косметолог*. 2016. № 4. С. 86-88.
222. Шавловская О. А. Психодерматология: взгляд на проблему. *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015. № 4. С. 27-32.
223. Шахбатян А. Комплексная коррекция постакне: фракционный RF термолиз и введение ТАП с предварительной инцизией рубца. *Эстетическая медицина*. 2017. № 1. С. 31-36.
224. Широкова И., Сидорова И. Диагноз – акне. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2014. № 11. С. 48-53.
225. Шнайдер Д. А., Утц С. Р., Заярский Д. А., Нечаева О. В., Гуськова О. П. Оценка влияния косметического средства «Меллисол» на течение акне легкой и средней степени тяжести. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017. Т. 13. № (3). С. 612-616.
226. Шупенько Е. Н., Степаненко В. И. Угревая болезнь: анализ современного состояния проблемы и перспективные направления дальнейших исследований. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2011. № 1. С. 24-33.

227. Щербакова Ю. В., Мавров Г. І., Джораєва С. К., Гончаренко В. В. Чутливість збудників захворювань уrogenітального тракту до антибактеріальних препаратів та склад біотопу у пацієнтів з інфекціями, що передаються статевим шляхом. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 1(71). С. 49-56.
228. Юсупова Л. А., Юнусова Е. И., Гараева З. Ш., Мавлютова Г. И. Особенности патогенеза и терапии больных акне. *Лечащий врач*. 2017. № 7. С. 71-75.
229. Якубі Ранда, Федотов В. П. Динамики показників водно-ліпідної мантії та мікробіоцинозу шкіри, обміну кальцію у хворих на вугрову хворобу з супутньою кандидозною інфекцією шкіри. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. № 3. С. 156-160.
230. Яурова А. С. Взаимосвязь жизнестойкости и самоотношения у подростков с акне (угревой болезнью). *Педиатр*. 2017. Т. 8. № 5. С. 110-116. doi: 10.17816/PED85110-116
231. Agak G. W., Qin M., Nobe J., Kim M. H., Krutzik S. R., Tristan G. R., Elashoff D., Garban H. J., Kim J. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated vitamin A and vitamin D. *J. Invest. Dermatol.* 2014. V. 134. Iss. 2. P. 366-373. doi: 10.1038/jid.2013.334
232. Agamia N. F., Abdallah D. M., Sorour O., Mourad B., Younan D. N. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br. J. Dermatol.* 2016. V. 174. P. 1299-1307.
233. Alharithy R. Adolescent's acne: Scarring inside out! *Journal of the Saudi Society of Dermatology and Dermatologic Surgery*. 2011. V. 15. P. 43-46. doi: 10.1016/j.jssdds.2011.04.008
234. Bagatin E., Timpano D. L., Guadanhim L. R. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from Sao Paulo, Brazil. *An. Bras. Dermatol.* 2014. Vol. 89(3). P. 428-435.

235. Baran. R., Howard I. Maibach. Textbook of Cosmetic Dermatology. New York: Informa Healthcare, 2011. 558 p.
236. Bergler-Czop B., Hadasik K., Brzezinska-Wcislo L. Acne inversa: Difficulties in diagnostics and therapy. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2015. V. 32. P. 296–301.
237. Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Brit. J. Dermatol.* 2013. Vol. 168 (3). P. 474-485.
238. Bigliardi P. L., Bigliardi-Qi M., Sumanovski L. et al. Expression of Opiate Receptor and Endorphin in Peripheral Nerve Endings in the Epidermis. *Dermatology.* 2001. Vol. 203. P. 89-107.
239. Bocharova V. V. Bioenergy Aspects in the Treatment of Acne. *Bioenergetics in Medicine and Biology.* 2018. V. 1(2). P. 19-33. doi: 10.26886/2523-6938.1(2)2018.2
240. Bocharova V. V. Integrated treatment of acne patients with peptide modulative and phytoantibacterial therapy. *Dermatovenerology and Cosmetology.* 2018. Issue 2 (3). P. 52-71. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.4
241. Bocharova V. V. Interdependence of Violations of Cytokine Peptide Signal Molecules in Patients with Acne. *Dermatovenerology and Cosmetology.* 2018. Issue 1 (2). P. 27-41. doi: 10.26886/2523-6946.1(2)2018.3
242. Boen M., Brownell J., Patel P., Tsoukas M. M. The Role of Photodynamic Therapy in Acne: An Evidence-Based Review. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017. Vol. 18(3). P. 311-321.
243. Bologna Jean L., Joseph L. Jorizzo, Julie V. Schaffer. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012, 2776 p.
244. Bowe W. P., Patel N. B., Logan A. C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Beneficial Microbes.* 2014. V. 5 (2). P. 185-199.
245. Burris J., Rietkerk W., Woolf K. Acne: the role of medical nutrition therapy. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2013. V. 113 (3). P. 416-430.
246. Cerman A. A., Aktas E., Altunay I. K., Arici J. E., Tulunay A., Ozturk F.

Y. Dietary glyceemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. V. 75. P. 155-162.

247. Chen X., Song H., Chen S. et al. Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2015. Vol. 10 (3). P. 1194-1198.

248. Christensen H. M., Frystyk J., Faber J. [et al.] α -Defensins and outcome in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012. V. 52. P. 9-11.

249. Dayal S., Amrani A., Sahu P., Jain V. K. Jessner's solution vs. 30 % salicylic acid peels: a comparative study of the efficacy and safety in mild-to-moderate acne vulgaris. *Cosmet. Dermatol.* 2017. V. 16(1). P. 43-51.

250. Deb Willis. *Cosmetology and Dermatology.* New York: Hayle Medical, 2016. 247 p.

251. Demina O. M., Kartelishvili A. V., Karpova E. I., Denischuk O. I. Role of Cytokines in the Pathogenesis of Acne. *International Journal of Biomedicine.* 2017. V. 7(1). P. 37-40. doi: 10.21103/Article7(1)_OA3

252. Desbois A. P., Lawlor K. C. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Marine Drugs.* 2013. V. 11. P. 4544-4557.

253. Deshpande A. J. Efficacy and Safety Evaluation of High-density Intense Pulsed Light in the Treatment of Grades II and IV Acne Vulgaris as Monotherapy in Dark-skinned Women of Child Bearing Age. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* 2018. V. 11(4). P. 43-48.

254. Dispenza M. C., Wolpert E. B., Gilliland K. L., Dai J. P., Cong Z., Nelson A. M. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2012. № 132(9). P. 2198-2205.

255. Downie M. M., Sanders D. A., Kealey T. Modelling the remission of individual acne lesions in vitro. *Br. J. Dermatol.* 2002. V. 147. P. 869-878.

256. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(Suppl 5): 8–12.

257. Dréno B., Bettoli V., Araviiskaia E., Sanchez Viera M., Bouloc A. The influence of exposome on acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018. V. 32(5). P. 812-819. doi:10.1111/jdv.14820
258. Eichenfield L. F., Krakowski A. C., Piggott C. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013. Vol. 131. Suppl. 3. P. 163-86.
259. El-Ramly A.Z., Fawzi M.M.T., Mahmoud S.B. et al. Assessment of serum levels of cathelicidin and vitamin D in acne vulgaris. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2016. V. 13, N. 2. P. 99-105.
260. Express-bioenergetic diagnostics of accompanying diseases in acne / V. V. Bocharova, L. P. Zubkova, V. Ye. Gladchuk, V. A. Bocharov. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 8 (17). P. 63-74.
261. Fabbrocini G., Bertona M., Picazo O., Pareja-Galeano H., Monfrecola G., Emanuele E. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef. Microbes*. 2016. V. 7. P. 625-630.
262. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B. H., Nguyen L., Du C., Liu M., et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J. Invest. Dermatol.* 2013. V. 133(9). P. 2152-2160. doi: 10.1038/jid.2013.21
263. Furci L. Baldan R. Bianchini et al. New role human α -defensin 5 in the fight against hypervirulent. *Clostridium difficile strains*. 2015. V. 83, N. 3. P. 986-995.
264. Georgia F., Ernest T. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatologic Therapy*. 2016. V. 29, N. 5. P. 377-384.
265. Habif Thomas P. Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2016, 1008 p.
266. Hawley Louise B., Richard J. Ziegler, Benjamin Clarke. Microbiology and Immunology. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Heath, 2014. 347 p.

267. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat. Immunol.* 2015. Vol. 16, N. 4. P. 343-353. doi: 10.1038/ni.3123
268. Iwata H., Shimada K. *Formulas, Ingredients and Production of Cosmetics: Technology of Skin and Hair-Care Products in Japan.* Tokyo [etc.: Springer], 2013. 221 p.
269. Jahns A. C., Lundskog B., Ganceviciene R. et al. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2012. V. 167. P. 50-58.
270. Kaimal S., Thappa D. M. Diet in dermatology: revisited. *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2010. V. 76 (2). P. 103-115.
271. Kawashima M., Hashimoto H., Alio Sáenz A. B., Ono M., Yamada M. Is benzoyl peroxide 3 % topical gel effective and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. *J. Dermatol.* 2014. V. 41. P. 795-801.
272. Kazandjieva J., Tsankov N. Drug-induced acne. *Clin. Dermatol.* 2017. V. 35. P. 156-162.
273. Kelhala H.-L., Palatsi R., Fyhrquist N., Lehtimäki S., Vayrynen J. P., Kallioinen M., Kubin M. E., Greco D., Tasanen K., Alenius H., Bertino B., Carvalan I., Mehul B., Deret S., Reiniche P., Martel P., Marty C., Voegel S., Lauerma A. IL-17/Th 17 Pathway Is Activated in Acne Lesions. *PloS ONE.* 2014. V. 9(8). e105238. doi:10.1371/journal.pone.0105238
274. Kenneth A. Walters, Michael S. Roberts. *Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development: Therapeutic and Novel Approaches.* New York: Informa Healthcare, 2008. 628 p.
275. Kim H., Moon S. Y., Sohn M. Y., Lee W. J. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Ann. Dermatol.* 2017. V. 29. P. 20-25.
276. Kistowska M., Meier B., Proust T., Feldmeyer L., Cozzio A., Kuendig T., Contassot E., French L. E. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2015. V. 135(1). P. 110-118. doi:

10.1038/jid.2014.290

277. Klaus Wolff, Richard Johnson. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology: Sixth Edition [6 ed.]*. New York: McGraw-Hill McGraw-Hill Professional, 2009, 1153 p.

278. Kumari R., Thappa D. M. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013. V.79. P. 291-299.

279. Lavers I. Diagnosis and management of acne vulgaris. *Nurse Prescr.* 2014. V. 12. P. 330-336.

280. Layton A., Zeichner J. Top ten list of clinical pearls in the treatment of acne vulgaris. *Advances in acne management.* 2016. N. 2. P. 147-152.

281. Lortscher D., Admani S., Satur N., Eichenfield L. F. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J. Drugs. Dermatol.* 2016. V. 15. P. 670-674.

282. Lovaszi M., Szegedi A., Zouboulis C. C., Töröcsik D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermato-Endocrinology.* 2017. doi:10.1080/19381980.2017.1375636

283. Magdy A. R., Magdy El.-B., Carmen I. F. et al. Is there an association between TNFR2 M196R polymorphism and acne vulgaris in Egyptian patients? *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society.* 2016. V. 13, N. 3. P. 137-142.

284. Mahmood S. N., Bowe W. P. Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit. *J. Drugs. Dermatol.* 2014. V. 13. P. 428-435.

285. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Postepy. Dermatol. Alergol.* 2016. V. 33(1). P. 6-12.

286. Melnik B. C., John S. M., Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta. Derm. Venereol.* 2013. V. 93. P. 644-649.

287. Melnik B. C., Zouboulis C. C. Potential role of FoxO₁ and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp. Dermatol.* 2013. V. 22 (5). P.

311-315.

288. Menha A. I., Manal E. H., Hanan H. S. et al. Evaluation of biomarkers of oxidant–antioxidant balance in patients with acne vulgaris. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2015. V. 12, N. 2. P. 136-141.

289. Moortgat P., Anthonissen M., Meirte J., Van Daele U., Maertens K. The physical and physiological effects of vacuum massage on the different skin layers: a current status of the literature. *Burns. & Trauma*. 2016. V. 4. P. 34-39. doi:10.1186/s41038-016-0053-9

290. Mozeika E., Pilmane M., Kisis J. Role of Human Skin Antimicrobial Peptides in Psoriasis. *Acta Chirurgica Latviensis*. 2010. Vol. 10 (2). P. 69-75. doi: 10.2478/v10163-011-0014-0

291. Murillo N., Raoult D. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea. *Future Microbiol.* 2013. V. 8. P. 209-222.

292. Nestor M. S., Swenson N., Macri A. Physical Modalities (Devices) in the Management of Acne. *Dermatol. Clin.* 2016. V. 34(2). P. 215-23.

293. Nguyen C. M., Koo J., Cordoro K. M. Psychodermatologic Effects of Atopic Dermatitis and Acne: A Review on Self-Esteem and Identity. *Pediatr. Dermatol.* 2016. V. 33(2). P. 129-35.

294. Orion E., Wolf R. Psychological factors in skin diseases: stress and skin factors and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013. V. 31 (6). P. 707-711.

295. Patidar M. V., Deshmukh A. R., Khedkar M. I. Efficacy of intense pulsed light therapy in the management of facial acne vulgaris: comparison of two different fluencies. *Indian J. Dermatol.* 2016. V. 61(5). P. 545-549.

296. Pei-Feng L., Yao-Dung H., Ya-Ching L. et al. Propionibacterium acnes in the Pathogenesis and Immunotherapy of Acne Vulgaris. *Current Drug Metabolism*. 2015. V. 16, N. 4. P. 245-254.

297. Percival S. L., Emanuel C., Cutting K. F., Williams D. W. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int. Wound J.* 2012. V. 9 (1). P. 14-32.

298. Perkins A. C., Cheng C. E., Hillebrand G. G., Miyamoto K., Kimball A.

B. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25(2). P. 1054–1060.

299. Pham D. M., Boussouira B., Moyal D., Nguyen Q. L. Oxidization of squalene, a human skin lipid: a new and reliable marker of environmental pollution studies. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015. V. 37. P. 357-365.

300. Pretsch A., Nagl M., Schwendinger K., Kreiseder B., Wiederstein M., Pretsch D. et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activities of endophytic fungi *Talaromyces wortmannii* extracts against acne-inducing bacteria. *PloS One.* 2014. № 9 (6). e97929 doi: 10.1371/journal.pone.0097929

301. Qin M., Landriscina A., Rosen J. M., Wei G., Kao S., Olcott W., Agak G. W., Paz K. B., Bonventre J., Clendaniel A., Harper S., Adler B. L., Krausz A. E., Friedman J. M., Nosanchuk J. D., Kim J., Friedman A. J. Nitric oxide-releasing nanoparticles prevent propionibacterium acnes-induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. *J. Invest. Dermatol.* 2015. V. 135 (11). P. 2723-2731. doi: 10.1038/jid.2015.277

302. Rai R., Natarajan K. Laser and light based treatments of acne. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013. V. 79(3). P. 300-309.

303. Regulatory systems of structural-functional units of skin in norm and pathology / V. A. Bocharov, L. P. Zubkova, V. V. Bocharova, L. V. Kuts. *Dermatovenerology and Cosmetology.* 2017. Issue 1 (1). P. 4-15. doi: 10.26886/2523-6946.1(1)2017.1

304. Riahi R. R., Bush A. E., Cohen P. R. Topical Retinoids: Therapeutic Mechanisms in the Treatment of Photodamaged Skin. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2016. V. 17(3). P. 265-76.

305. Rosario A. M., Monteiro R. A comparative study to assess the safety and efficacy of 12 % glycolic acid v/s 10 % azelaic acid in the treatment of post acne hyperpigmentation. *Int. J. Sci. Res. Publ.* 2015. V. 5. P. 5-34.

306. Sacchidanand, S. A., Lahiri, K., Godse, K., Patwardhan, N. G., Ganjoo,

A., Kharkar, R. ... D'souza, L. Synchronizing Pharmacotherapy in Acne with Review of Clinical Care. *Indian Journal of Dermatology*. 2017. V. 62(4). P. 341–357. http://doi.org/10.4103/ijd.IJD_41_17

307. Sardana K., Verma G. Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment. *Indian Journal Dermatology*, 2017. V. 62. P. 392-394.

308. Scheider G., Heuft G., Hockmann J. Determinants of social anxiety and social avoidance in psoriasis outpatients. *J. European Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. V. 27 (3). P. 383-386.

309. Schrom K., Nagy T., Mostow E. Depression screening using health questionnaires in patients receiving oral isotretinoin for acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol. 75(1). P. 237-239.

310. Scudiero O., Nigro E., Cantisani M. Design and activity of a cyclic mini- α -defensin analog: a novel antimicrobial tool. *Int. J. Nanomedicine*. 2015. Vol. 10. P. 6523-6539.

311. Selway J. L., Kurczab T., Kealey T., Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatology*. 2013. V. 13:10 doi:10.1186/1471-5945-13-10.

312. Silverberg J. I., Silverberg N. B. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population based study. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170. P. 1136-1142.

313. Simpson R. C., Grindlay D. J., Williams H. C. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-2011. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011. V. 36 (8). P. 840-843.

314. Sinnott S. J., Bhate K., Margolis D. J., Langan S. M. Antibiotics and acne: an emerging iceberg of antibiotic resistance? *Br. J. Dermatol.* 2016. V. 175(6). P. 1127–1128.

315. Stepanenko V. I. Female acne a consequence of hormone disruption. *Int. Scien. J. "Fundamental and applied researches in practice of leading scientific schools"*. 2015. V. 3 (9). P. 194 – 201.

316. Szabo K., Erdei L., Bolla B. S., Tax G., Biro T., Kemeny L. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br. J. Dermatol.* 2017. V. 176: 344-351.
317. Tai K. P., Le V. V., Selsted M. E. Ouellette Hydrophobic determinants of α -defensin bactericidal activity. *Infect. Immun.* 2014. Vol. 82(6). P. 2195-2202.
318. Tan J. K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 172. P. 3-12.
319. Tanghetti E. A. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. *J Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013. V. 6(9). P. 27-35.
320. Tarun J, Susan J, Suria J, Susan VJ, Criton S. Evaluation of pH of bathing soaps and shampoos for skin and hair care. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 442–444.
321. Taylor M., Porter R., Gonzalez M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- α down-regulation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 2014. Vol. 16(2). P. 96-103. doi:10.3109/14764172.2013.864198
322. The functional gastrointestinal disorders. Ed. D. A. Drossman. 3rd ed. McLean (USA): Degnon Associates, 2006. 1048 p.
323. The role of signaling molecules in the development of cheilitis caused by UV irradiation and seborrheic eczema / V. V. Bocharova, M. N. Lebedyuk, V. A. Bocharov, L. V. Kuts. *Innovative Solutions in Modern Science.* 2017. N. 7 (16). P. 17-27.
324. Thiboutot D. M. Inflammasome activation by *Propionibacterium acnes*: the story of IL-1 in acne continues to unfold. *J. Invest. Dermatol.* 2014. V 134(3). P. 595-597. doi: 10.1038/jid.2013.528
325. Thomsen N. A., Hammer K. A., Riley T. V., Van Belkum A., Carson C. F. Effect of habituation to tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil on the subsequent susceptibility of *Staphylococcus* spp. to antimicrobials, triclosan, tea tree oil, terpinen-4-ol and carvacrol. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013. V. 41 (4). P. 343-351.
326. Toyoda M., Nakamura M., Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur. J. Dermatol.* 2002. V. 12(5). P. 422-427.
327. Ullah G., Noor S. M., Bhatti Z., Ahmad M., Bangash A. R. Comparison of

oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. 2014. V. 26. P.64-67.

328. Vaschetto R., Grinstein J., Del Sorbo L. Role of human neutrophil peptides in the initial interaction between lung epithelial cells and CD4+ lymphocytes. *J. of Leukocyte Biology*. 2007. V. 81. P. 1022-1031.

329. Veith W. B., Silverberg N. B. The association of acne vulgaris with diet. *Cutis*. 2011. V. 88 (2). P.84-91.

330. Vongraviopap S., Asawanonda P. Dark chocolate exacerbates acne. *Int. J. Dermatol*. 2016. V. 55. P. 587-591.

331. Walsh T. R, Efthimiou J., Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet. Infect. Dis*. 2016. V. 16(3). P. e23-33.

332. Wang G. Human Antimicrobial Peptides and proteins. *Pharmaceuticals*. 2014. Vol. 7. N. 5. P. 545-594. doi:10.3390/ph7050545

333. Whitney K. M., C. M. Ditre Management strategies for acne vulgaris. *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol*. 2011. V. 4. P. 41-53.

334. Wiznia L. E., Stevenson M. L., Nagler A. R. Laser treatments of active acne. *Lasers Med. Sci*. 2017. Vol. 32(7). P. 1647-1658.

335. Wolf R., Parish L. C. Effect of soaps and detergents on epidermal barrier function. *Clin. Dermatol*. 2012. V. 30. P. 297-300.

336. Wolkenstein P., Misery L., Amici J. M., Maghia R., Branchoux S., Cazeau C. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*. 2015. V. 230. P. 34-39.

337. Wójcik A., Kubiak M., Rotsztein H. Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm. Alergol*. 2013. N. 3. P. 140-145.

338. Xu J.H., Lu Q.J., Huang J.H., Hao F., Sun Q.N., Fang H., Gu J., Dong X.Q., Zheng J., Luo D., Li F.Q., Wang G., Gu H., Tian H.Q., Yang H.L., Xi L.Y., Li M., Zheng M., Wu Y., Tu Y.T., He Y.L., Zhao G., Sheng W.X., Li J., Hamedani

A.G. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1 %/benzoyl peroxide 5 % once-daily gel versus clindamycin 1 % twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016. V. 30(7). P. 1176-82.

339. Yamasaki K., Gallo R. L. Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2011. V. 15. P. 12-15.

340. Yentzer B. A., Wood A. A., Sagrafsky M. J., O'Neill J. L., Clark A. R., Williams L. L., Feldman S. R. An Internet-based survey and improvement of acne treatment outcomes. *Arch. Dermatol.* 2011. V. 147(10). P. 1223-1224.

341. Zaenglein A. L., Pathy A. L., Schlosser B. J. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol. 74(5). P. 945-973.

342. Zari S., Alrahmani D. The association between stress and acne among female medical students in Jeddah, Saudi Arabia. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2017. V. 10. P. 503-506. doi:10.2147/CCID.S148499

343. Zeichner J. A. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options. *J. Drugs Dermatology.* 2016. V. 15 (Suppl. 1). P. s11-s16.

344. Zhao X., Wu H., Lu H. LAMP: A Database Linking Antimicrobial Peptides. *PloS One.* 2013. Vol. 8. N. 6. P. 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0066557

345. Zouboulis C. C. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp. Dermatol.* 2004. V. 13 (Suppl. 4). P. 31-5.

346. Zouboulis C. C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alteration of sebum composition initiate acne lesions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 28. P. 527-532. doi: 10.1111/jdv.12298

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Комунальної установи
«Запорізький обласний
шкірно-венерологічний
клінічний диспансер
Запорізької обласної ради»
к. мед. н. Коваленко Ю. Б.



(керівник установи, в якій проведено впровадження)
«30» серпня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Етіогенетичне обґрунтування нейропептидомодулюючої терапії вугрової хвороби.
(вказати проєктивні дані впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(вказати розробника, її посадовий статус, П.І.Н. авторів)
1. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія. 2017. № 4 (78), С. 17-20.
2. Базова установа, яка проводить впровадження: КУ «Запорізький обласний шкірно-венерологічний клінічний диспансер Запорізької обласної ради»
3. Терміни впровадження: грудень 2017 – серпень 2018 рр.
Загальна кількість спостережень – 93.
4. Форма впровадження: лікування хворих на вугрову хворобу
5. Ефективність впровадження: скорочення термінів регресу висипки на шкірі, одужання хворих.
Позитивних – 92. Негативних - . Невизначені – 1.
6. Зауваження, додатки: відсутні

«30» серпня 2018 р.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар
Вінницького обласного клінічного
шкірно-венерологічного диспансеру
к.мед.н. Третяков М.С.

«04» вересня 2018 р.

А К Т В П Р О В А Д Ж Е Н Н Я

1. Патогенетичне обґрунтування нейроенгідомодулюючої терапії вугрової хвороби.
патогенетичне обґрунтування
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
установа розробник: одеський національний медичний університет
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія, 2017, № 4 (78), С. 17-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер.
5. Терміни впровадження: грудень 2017 р. – вересень 2018 р.
6. Форма впровадження: лікування хворих на вугрову хворобу.
7. Ефективність впровадження: скорочення термінів лікування та одужання хворих на вугрову хворобу.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«04» вересня 2018 р.


завідуюча
відділенням Мазорчук П.Б.
відділення дерматології та венерології

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Полтавського обласного клінічного
шкірно-венерологічного диспансеру

Попова І. Б.

(підпис лікаря, в разі проведення впровадження)

«05» вересня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодулюючої терапії вугрової хвороби.
(форма проєкції для впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(установа розробки, її контактні дані, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія, 2017, № 4 (78), С. 17-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер.
5. Терміни впровадження: грудень 2017 – вересень 2018 р.
6. Форма впровадження: лікування вугрової хвороби.
7. Ефективність впровадження: скорочення термінів лікування та одужання хворих на вугрову хворобу.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«05» вересня 2018 р.

(підпис лікаря та керівника)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Херсонського обласного

шкірно-венерологічного диспансеру

Рибакко М. Ф.

(підписується в своїй професійній атестації)

«05» вересня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодуючої терапії вугрової хвороби.
(імя пропозитії для впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(установа розробник, її повноважний індекс, П.І.П. автора)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія, 2017, № 4 (78), С. 17-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Херсонський обласний шкірно-венерологічний диспансер.
5. Терміни впровадження: грудень 2017 – вересень 2018 р.
6. Форма впровадження: лікування вугрової хвороби.
7. Ефективність впровадження: скорочення термінів лікування на 7-10 днів та одужання хворих на вугрову хворобу.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«05» вересня 2018 р. Завідувач оргметодвідділом ОШВД Савченко В.Б
(підписується за впровадженням)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

Миколаївського обласного
шкірно-венерологічного диспансеру

Максимова І. С.

територіальне управління в галузі провадження впровадження

«07» вересня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодуючої терапії вугрової хвороби.
також проведено для впровадження
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(устаткова розробка, її автором і автором, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія. 2017. № 4 (78). С. 17-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Миколаївський обласний шкірно-венерологічний диспансер.
5. Терміни впровадження: грудень 2017 – вересень 2018 р.
6. Форма впровадження: лікування вугрової хвороби.
7. Ефективність впровадження: скорочення тривалості терапії та одужання хворих на вугрову хворобу.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«07» вересня 2018 р.

територіальний та територіальний

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар
КЗ "Обласний шкірно-венерологічний
диспансер" м. Дніпро.


« 07 » 12 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодулюючої терапії вугрової хвороби.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(установча розробка, в якійській інстанції, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія. 2017, № 4 (78). С. 17-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КЗ "Обласний шкірно-венерологічний диспансер" Дніпро.
5. Терміни впровадження: грудень 2017 р. – серпень 2018 р.
6. Форма впровадження: лікування хворих на вугрову хворобу.
7. Ефективність впровадження: скорочення термінів лікування та одужання хворих на вугрову хворобу.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

« 07 » 12 2018 р.


(підписаний для впровадження)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КНП «Одеський обласний
 шкірно-венерологічний диспансер»
 Одеської обласної Ради»
 Ю. мед. н. Фучижки І. С.
 «30» серпня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Патогенетичне обґрунтування нейропептидомодулюючої терапії вугрової хвороби.
(позитивний для впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(устна розробка, в позитивній індекс; ІІІП, авторів)
3. Джерело інформації: Дерматологія та венерологія, 2017, № 4 (78), С. 17-20.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Одеський обласний шкірно-венерологічний диспансер Одеської обласної Ради».
5. Терміни впровадження: грудень 2017 р. – серпень 2018 р.
6. Форма впровадження: лікування хворих на вугрову хворобу.
7. Ефективність впровадження: скорочення термінів регресу висипки на шкірі та одужання хворих на вугрову хворобу.
 Позитивних: 85. Негативних: -. Без ефекту: -. Всього: 85.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«30» серпня 2018 р.


(позитивний для впровадження)

Т. П. Грабельникова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової та лікувальної роботи
 ДЗ «Дніпропетровська медична академія
 МОЗ України»
 професор Мамчур В. І.

(освічена особа, з обов'язковою кваліфікацією)

« 07 » 09 20 18 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования).
(назва проєкту/ теми впровадження)
1. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2: Лебедюк М. М., Бочарова В. В.
(установа розробки, її головний спеціаліст, П.І.П. авторів)
2. Джерело інформації: Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине: Кол. Мон. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5, С. 336-345.
3. Базова установа, яка проводить впровадження: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра шкірних та венеричних хвороб.
4. Терміни впровадження: грудень 2017 – вересень 2018 рр.
5. Форма впровадження: впровадження в педагогічний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб.
6. Ефективність впровадження: підвищення теоретичних знань клінічних ординаторів, лікарів-інтернів, студентів з питань етіопатогенезу та лікування вугрової хвороби.
7. Зауваження, додатки: відсутні.

« 07 » 09 20 18 р.

(освічена особа з обов'язковою кваліфікацією)

В. І. Мамчур
 професор Мамчур В. І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи

Вінницького національного
медичного університету

імені М. І. Пирогова

д. мед. н., проф. Гумінської Ю. Й.



(підписи установи, кваліфікаційного впровадження)

«07» вересня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования).
(назва проєкту/дія впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2: Лебедюк М. М., Бочарова В. В.
(установа розробки, її контактні дані, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине: моногр. (кол. авторів). Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 336-345.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова.
5. Терміни впровадження: грудень 2017 – вересень 2018 рр.
6. Форма впровадження: впровадження в педагогічний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб.
7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань етіопатогенезу та терапії вугрової хвороби.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

«07» вересня 2018 р.


(підпис відповідального за впровадження)

доцент кафедри

шкірних та венеричних хвороб

к. мед. н., доцент Гармаш Л. П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи

Запорізького державного

медичного університету

д.мед.н., професор Візир В.А.



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Детермінантні складові стресової реакції в патогенезі вугрової хвороби.
(назва пропозиції для впровадження)
2. Установа-розробник: Одеський національний медичний університет, 65082, м. Одеса, пр. Валіховський-2; Бочарова В. В.
(установи розробник, її повний назва, П.І.П. авторів)
3. Джерело інформації: Досягнення біології та медицини. 2018. № 1 (31). С. 22-26.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Запорізький державний медичний університет.
5. Терміни впровадження: квітень – вересень 2018 р.
6. Форма впровадження: впровадження в педагогічний процес на кафедрі дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини ФПО.
7. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патогенезу та терапевтичних заходів вугрової хвороби.
8. Зауваження, додатки: відсутні.

Доцент кафедри дерматовенерології та
косметології з курсом дерматовенерології
і естетичної медицини ФПО ЗДМУ

доцент, д. мед. н.

(підписаний за впровадженням)

Г.І. Макуріна

«05» вересня 2018 р.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
ТА ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Список публікацій за темою дисертації:

1. Бочарова В. В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 2 (68). С. 42-48.
2. Бочарова В. В. Патогенетичне обґрунтування нейропептидо-модулюючої терапії вугрової хвороби. *Дерматологія та венерологія*. 2017. № 4 (78). С. 17-20.
3. Бочарова В. В. Кореляційні зв'язки порушень систем пептидних сигнальних молекул і клінічних проявів вугрової хвороби. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2017. № 1-4. С. 38-42.
4. Бочарова В. В. Детермінантні складові стресової реакції в патогенезі вугрової хвороби. *Досягнення біології та медицини*. 2018. № 1 (31). С. 22-26.
5. Бочарова В. В. Стан ендогенних антимікробних пептидів у хворих на вугрову хворобу. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 2 (80). С. 26-29.
6. Бочарова В. В. Клініко-патогенетичне значення трансформуючого фактора росту-бета при вугровій хворобі. *Вісник морської медицини*. 2018. № 1 (79). С. 37-40. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1307414>.
7. Бочарова В. В. Новий напрямок комплексного лікування хворих на вугрову хворобу та оцінка його клінічної ефективності. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 5 (169). С. 15-19.
8. Бочаров В. А., Гладчук В. Є., Бочарова В. В. Роль мікробних асоціацій в розвитку інфекцій з ушкодженням шкіри. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2014. № 1 (20). С. 22-25.
9. Гладчук В. Є., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Репараційна складова інфекційного запального процесу шкіри та її модуляція. *Український медичний альманах*. 2014. Т. 17. № 3. С. 19-22.
10. Чинники хронізації ушкоджень губ і слизової оболонки рота при

дерматозах / В.В. Бочарова, М. М. Лебедюк, Л. В. Куц, В. А. Бочаров, Л. П. Зубкова. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17. Вип. 4 (60). Ч. 1. С 201-205.

11. Bocharova V. V. Interdependence of Violations of Cytokine Peptide Signal Molecules in Patients with Acne. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 1 (2). P. 27-41. doi: 10.26886/2523-6946.1(2)2018.3.

12. Bocharova V. V. Bioenergy Aspects in the Treatment of Acne. *Bioenergetics in Medicine and Biology*. 2018. V. 1(2). P. 19-33. doi: 10.26886/2523-6938.1(2)2018.2

13. Bocharova V. V. Integrated treatment of acne patients with peptide modulative and phytoantibacterial therapy. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2018. Issue 2 (3). P. 52-71. doi: 10.26886/2523-6946.2(3)2018.4

14. Regulatory systems of structural-functional units of skin in norm and pathology / V. A. Bocharov, L. P. Zubkova, V. V. Bocharova, L. V. Kuts. *Dermatovenerology and Cosmetology*. 2017. Issue 1 (1). P. 4-15. doi: 10.26886/2523-6946.1(1)2017.1.

15. Куц Л. В., Бочарова В. В. Ад'ювантні механізми імунотропної терапії хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2014. Т. 2, № 1. С. 144-150.

16. Клинико-морфологические параллели вульгарных и розовых угрей / В. А. Бочаров, Г. П. Пеклина, В. В. Бочарова, А. Е. Романовский, С. В. Мокиенко. *Науковий огляд*. 2015. № 4 (14). С 83-91.

17. Бочаров В. А., Бочарова В. В., Куц Л. В. Взаємозалежності порушень молекулярних систем ноци- та антиноцицепції в патогенезі хронічних дерматозів. *Науковий огляд*. 2016. № 3 (24). С 68-75.

18. Роль мікробних факторів та дефензинів в механізмах розвитку екзематозного хейліту / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, В. А. Бочаров, Л. В. Куц. *Науковий огляд*. 2017. № 7 (39). С. 6-17.

19. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Патогенетические аспекты клинической синдромологии «косметологического», «вегетативного» и «соматического» генеза при хронических дерматозах. *Innovative Solutions in*

Modern Science. 2016. N. 2 (2). С. 31-38.

20. The role of signaling molecules in the development of cheilitis caused by UV irradiation and seborrheic eczema / V. V. Bocharova, M. N. Lebedyuk, V. A. Bocharov, L. V. Kuts. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 7 (16). P. 17-27.

21. Express-bioenergetic diagnostics of accompanying diseases in acne / V. V. Bocharova, L. P. Zubkova, V. Ye. Gladchuk, V. A. Bocharov. *Innovative Solutions in Modern Science*. 2017. N. 8 (17). P. 63-74.

22. Альтернативные методы коррекции нарушений микробиоты кожи при угревой болезни / Г. П. Пеклина, В. А. Бочаров, М. Н. Лебедюк, В. В. Бочарова. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2015. № 2 (8). С. 74-79.

23. Бочаров В. А., Куц Л. В., Бочарова В. В. Генетические аспекты развития дисморфофобии и депрессии при хронических дерматозах. *Естественно-гуманитарные исследования: Международный журнал*. 2016. № 12 (2). С. 109-114.

24. Бочарова В. В. Корреляционные связи клинических и молекулярных показателей психоноцицептивной дисрегуляции у больных угревой болезнью. *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: материалы VIII Международной научно-практической конференции, 18-19 апреля 2016 г., North Charleston, USA. North Charleston, 2016. Т. 1. С. 29-31.*

25. Лебедюк М. Н., Бочарова В. В. Угревая болезнь (проблемные аспекты, собственные исследования). *Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине*. Кол. моногр. / под ред. В. П. Федотова, А. И. Макаrchука. Запорожье: Просвіта, 2017. Т. 5. С. 336-345.

26. Патент на корисну модель № 130470 Україна, МПК А61К36/00, А61К8/41, А61К8/64. Спосіб комплексного лікування вугрової хвороби / В. В. Бочарова, М. М. Лебедюк, заявник і патентовласник Одеський національний медичний університет. № u201806207; заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

27. Пеклина Г. П., Бочаров В. А., Бочарова В. В. Клинические и лабораторные обоснования применения гиалуроновой кислоты в косметологии. *Наукові записки Міжнародного гуманітарного університету*: збірник. Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2014. Вип. 21. Ч. I. С. 273-279.

28. Бочарова В. В. Особливості природної резистентності при вугровій хворобі. *Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених*: Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференція студентів, аспірантів та молодих учених, м. Одеса, 24 квітня 2015 р. Одеса, 2015. Ч. II. С. 26-28.

29. Бочаров В. А., Бочарова В. В. Місце дієтотерапії в комплексному лікуванні вугрової хвороби. *Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук*: Збірник тез наукових робіт Міжнародної науково-практичної конференції, 5-6 червня 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 20-23.

30. Бочарова В. В., Лебедюк М. М. Удосконалення місцевої терапії вугрової хвороби. *Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини*: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Чернівці, 01-02 червня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 46-47.

31. Бочарова В. В., Гладчук В. Є., Куц Л. В. Структурно-функціональні обґрунтування пептидомодулюючої терапії вугрової хвороби. *International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine»*: Conference proceedings, October 20-21, 2017. Lublin, 2017. P. 15-18.

32. Бочарова В. В., Куц Л. В. Порухення нейропептидної регуляції як чинники «ноцицептивного» та «імуного» парадоксів при хронічних дерматозах. *Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 10-11 листопада 2017 р.

Дерматологія та венерологія. 2017. № 3 (77). С. 96.

33. Бочарова В. В., Куц Л. В. Значення механізмів оральної та кутанної толерантності для патогенезу хронічних дерматозів. Тези III (X) з'їзду Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів, м. Львів, 22-23 листопада 2017 р. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2017. № 4 (67). С. 91.

34. Бочарова В. В., Куц Л. В. Опіодні механізми хронізації перебігу дерматозів. *The development of medical sciences: problems and solutions: The international research and practical conference*, Brno, the Czech Republic, April 27-28, 2018. Brno, the Czech Republic, 2018. P. 26-28.

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. Науково-практична конференція «Сучасні методи організації і технології в розвитку вітчизняної дерматовенерології», м. Вінниця, 11-12 вересня 2013 р., усна доповідь: Бочаров В.А., Гладчук В.Є., Куц Л.В., Бочарова В.В. «Молекулярні механізми гістосумісності при дерматозах».

2. VII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання естетичної медицини та зв'язок з суміжними спеціальностями», м. Запоріжжя, 24-25 квітня 2013 р., усна доповідь: Бочаров В.А., Бочарова В.В., Бочаров Д.В. «Значення «неврогенного» запалення, «толерантності» та «праймінга» в розвитку дерматозів».

3. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології», м. Одеса, 19 вересня 2014 р., усна доповідь: Зубкова Л.П., Бочаров В.А., Бочаров Д.В., Маслова Н.А., Бочарова В.В. «Біоелементози в косметології».

4. I Міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених «Гуманітарний та інноваційний ракурс професійної майстерності: пошуки молодих учених», м. Одеса, 24 квітня 2015 р., усна доповідь: Бочарова В.В. «Особливості природної резистентності при вугровій хворобі».

5. VII з'їзд спеціалістів естетичної медицини, м. Одеса, 19-21 травня 2016 р., усна доповідь: Бочарова В.В. «Применение активного кислотного комплекса в профессиональной терапии акне/постакне».

6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування коморбідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини», м. Чернівці, 01-02 червня 2017 р., усна доповідь: Лебедюк М.М., Бочарова В.В. «Удосконалення місцевої терапії вугрової хвороби».

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, профілактики та інноваційні технології лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, поширених дерматозів, основні організаційні задачі», м. Харків, 10-11 листопада 2017 р., усна доповідь: Куц Л.В., Бочарова В.В. «Порушення нейропептидної регуляції, як чинники «ноцицептивного» та «імунного» парадоксів при хронічних дерматозах».

8. Всеукраїнська наукова конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 17 листопада 2017 р., усна доповідь: Бочарова В.В., Куц Л.В., Бочаров В.А., Зубкова Л.П. «Чинники хронізації дерматозів та ушкодження губ і слизових оболонок при них».