

DOI 10.26886/2520-7474.3(41)2020.2

UDC 616.53-007.282

**THE ROLE OF EMBRYONIC GENETIC FACTORS IN THE
DEVELOPMENT OF MANIFESTATIONS OF ROSACEA**

Sarayreh Anas Atalla Salem

<https://orcid.org/0000-0002-4485-3828>

e-mail: anas_sarayreh@yahoo.com

Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy

The subject of the study – rosacea. The purpose of the work is to determine the embryonic genetic factors that can contribute to the emergence and development of rosacea. The data showing the importance of the genetic determination of the development of the disease in some women with rosacea are presented. Correlation analysis suggests that rosacea-like manifestations on the skin can occur with chromosomal abnormalities during embryogenesis. Embryonic genetic factors affect the distinctive characteristics of the “anatomical patterns” of rosacea (structural and functional features of the skin of the face, blood vessels, and the sebaceous hair complex of this area), the further course of the neurogenic component of the skin inflammation process.

Keywords : rosacea, embryonic genetic factors, anatomical patterns.

Сарайрех Анас Аталла Салем. Роль эмбрионально-генетических факторов в развитии проявлений розацеа / Медицинский институт Сумского государственного университета, Украина, Сумы

Предмет исследования – розацеа. Цель работы – определить эмбрионально-генетические факторы, которые могут способствовать возникновению и развитию розацеа. Приведены данные, свидетельствующие о значении генетической детерминации развития заболевания у части женщин, больных

розацеа. Корреляционный анализ свидетельствует о том, что розацеаподобные проявления на коже могут возникать при хромосомных аномалиях в период эмбриогенеза. Эмбрионально-генетические факторы влияют на отличительные характеристики «анатомических паттернов» розацеа (структурно-функциональные особенности кожи лица, сосудов и сально-волосяного комплекса этой области) дальнейшее течение нейrogenного компонента процесса воспаления кожи.

Ключевые слова: розацеа, эмбрионально-генетические факторы, анатомические паттерны.

Вступ. Численні ланки етіології та патогенезу розацеа є не з'ясованими, і ця проблема в останні роки неодноразово розглядалася як актуальна на багатьох міжнародних форумах і в публікаціях дерматовенерологів з різних точок зору. Зокрема, на 26 Конгресі Європейської академії дерматологів та венерологів (Женева, 2017), підкреслювалась поєднаність проблематики цього захворювання із іншими захворюваннями шкіри та внутрішніх органів, нервової, судинної, ендокринної, імунної систем і наголошувалось, що на його прояви в значній мірі впливають аліментарні та інші зовнішні фактори, вік, стать, попередні процедури по догляду за шкірою, тютюнопаління та інші [10, с. 635-637; 13, с. 175].

Генетична детермінація клінічних проявів розацеа доведена в певній мірі низкою досліджень не тільки в дерматології, але і в інших клінічних дисциплінах та експериментально-дослідних роботах. Зокрема встановлено, що в ході ембриогенезу у хворих з хромосомними аномаліями можуть з'являтися такі ураження шкіри як гіпереластоз, надмірна кількість телеангіектазій, тобто – такі ж, які мають місце і при розацеа. Навіть розташування термінальних судин

шкіри обличчя вважають генетично детермінованим. Більш того виявлені і регуляторні гени, які при всіх формах розацеа впливають на перебіг нейрогенного компоненту запалення шкіри, хоча взагалі проблема генетичної детермінації є дискутабельною і потребує детального вивчення [4; 6, с. 117].

Не виключено, що крім вищесказаного, можуть мати значення і ембріональні особливості основного місця локалізації клінічних проявів розацеа на шкірі – обличчя, а також інших «ключових» структур «анатомічних паттернів» розацеа [3, 5], що повинно враховуватися і при лікуванні хворих [2].

Мета роботи – визначити ембріонально-генетичні фактори, які сприяють виникненню та/або розвитку розацеа у жінок.

Матеріали та методи. Обстежено клінічно і загальними лабораторними методами 47 жінок, хворих на розацеа, віком від 25 до 47 років із давністю захворювання від 4 до 8 років, які раніше лікувалися стандартними методами, але у них спостерігалися рецидиви захворювання.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у 17 із 47 жінок, хворих на розацеа (36,2%), був обтяжений генетичний анамнез у відношенні схильності до розвитку розацеаподібних проявів на шкірі у їх батьків, причому одночасно такі порушення спостерігалися у обох із них у 4 із 17 (23,5%) і, зазвичай, це були такі ознаки як фолікулярний гіперкератоз, алопеція, надмірне оволосіння, наявність телеангіектазій. По материнській лінії у 9 із 17 (52,9%) відмічався обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (за гінекологічною та/або гормонзалежною патологією, а також – за ускладненнями перебігу вагітності та/або пологів).

Окрім такого «розацеаасоційованого» обтяженого генетичного анамнезу при аналізі даних обстежених пацієнток, враховували інші

чинники, які б негативно впливали на здоров'я батьків до періоду вагітності матері (тютюнопаління, надмірне вживання алкоголю) і з 47 пацієнток такі фактори відмічалися у 23 (48,9%).

Третім завданням по встановленню можливих негативних факторів у відповідності з метою дослідження, було з'ясування наявності супутньої патології у батьків, яка найбільш часто спостерігалася і у хворих на розацеа – органів травлення, вегето-судинних розладів, що відмічали батьки у 21 (44,7%) хворих жінок.

Аналізуючи отримані дані, слід звернути особливу увагу на те, що відмінності епідермісу на обличчі проявляються вже на перших місяцях ембріонального розвитку, так як клітини його однорядного зародкового шару мають циліндричну форму і розташовані вертикально, на відміну від аналогічних клітин на більшій поверхні плоду, які мають кубічну форму. Тут також дещо раніше ніж в інших місцях розвиваються і потові залози. Важливе значення може мати і той факт, що на внутрішній поверхні крил носу (тобто, однією з частого первинного місця ушкодження при розацеа) первинні зародки волосся з'являються вже в 2,5 місяці ембріонального розвитку, а на шкірі середньої частини обличчя в цей період волосяні фолікули не групуються на відміну від інших ділянок. Сальні залози у області обличчя розвиваються найбільш інтенсивно і вже на шостому місяці стають багатодольчастими і починають функціонувати, як тільки їх секреторні клітини перетворюються в секрет, відбувається формування вивідних протоків в кожній дольці, які і відкриваються в розширену (накопиченим секретом сальної залози) частину волосяного фолікулу. В цій частині секретом сальної залози стінка волосяного фолікула потоншується і відтісняється від кореня, тому $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ частина фолікулу знаходиться в товщі цього секрету. Між ембріональним розвитком цих двох придатків шкіри в зоні обличчя є тісний взаємозв'язок, тому що швидкий розвиток

і раннє функціонування сальної залози спочатку затримує ріст волосяного фолікулу, потім викликає глибокі зміни в ньому, а після ембріональної заміни волосся зникають умови для росту нового волосся, і сальні залози першої закладки звільняються від волосся. Друга закладка сальних залоз відбувається на п'ятому, а третя – на шостому місяці ембріонального розвитку, але навіть до кінця цього періоду не з усіх зачатків третьої закладки розвиваються сальні залози, і якщо відбувається диференціація клітин, утворюються однодольчаті сальні залози без вивідних протоків, які відкриваються в найбільш мілкі пушкові волосини шкіри обличчя. [1].

Особлива роль може належати саме судинам, але при цьому мають значення і всі структурні компоненти сально-волосяного комплексу та структур сполучної тканини, локалізованих в цій області, які також мають свої особливості ембріонального розвитку [14, с. 140-145], так як різні структури сполучної тканини мають значення як для судин, так і для сально-волосяного комплексу, і вони з'являються в різні місяці внутрішньоутробного життя: на першому – клітини, на другому – між цими клітинами утворюються ніжні аргентофільні волокна, на третьому – сполучнотканинний верхній відділ дерми виглядає більш компактно, ніж нижній та починають розвиватися еластичні та колагенові волокна. Пучки колагенових волокон в 6-7-місячному віці переплітаються між собою, а еластичні волокна утворюють ніжні сітки у 4-місячному віці, і в кінці ембріонального періоду приймають хвилеподібний вид та складають мілкі пучки. Кількість диференційованих фіброцитів збільшується з віком ембріону, але навіть в його кінці зберігаються їх недиференційовані форми, причому, що може бути важливим для патогенезу розацеа, переважно біля кровеносних судин сосочків дерми та придатків епідермісу. У 5-місячного плоду в дермі є вже дві сітки кровеносних судин –

підсосочкова та глибока, і на останньому місяці ембріонального розвитку всі вени залишаються бути розширеними та переповненими кров'ю. Враховуючи, що при розацеа має місце зглажування межі між епідермісом та дермою, важливо пам'ятати, що наявність виростів епідермісу, перші з яких з'являються у 3-місячного плоду, відноситься до особливих властивостей верхнього шару шкіри, тому що вони наближають клітини епідермісу до судин дерми, і в цей же період стають зачатками волосяних фолікулів.

Це основне місце локалізації розацеа (обличчя), особливо в ділянках носу та щік, має й певні вікові детермінації можливого розвитку захворювання, тому що розпочинаючи з 16-річного віку еластичні волокна в цій зоні розпочинають набувати вигляду або заплутаного клубка, або різноманітних глибок, що впливає на діяльність придатків епідермісу (сально-волосяного фолікулу та потових залоз) і може лежати в основі подальшого формування синдрому так званого «актинічного еластозу» [1]. У той же час в останні роки відношення до цього феномену дещо змінюється і його зазначають як «хибний еластоз», тому що патогістологічно в його основі лежить атрофія, а не гіперплазія, а з волокнами сполучної тканини (не тільки еластичними, але й колагеновими) відбувається зерниста дегенерація або розпад. Ці прояви також мають вікову та топографічну детермінацію, і саме в зоні обличчя а також декольте вони й розпочинаються частіше у 40-річних осіб (переважно жінок). Крім того, не тільки власне волокна сполучної тканини, але й її аморфна позаклітинна речовина зазнає суттєвих біохімічних змін, перш за все це стосується співвідношення фракцій мукополісахаридів. Тобто, всі компоненти екстрацелюлярного матриксу можуть стати патофізіологічною мішенню для ушкодження при розацеа, причому

початок відповідних біохімічних змін може бути пов'язаний із ембріогенетичними чинниками.

Передбачається, що це «спрацьовує» один із саногенетичних механізмів ремоделювання, який залежить не тільки від утворення, але й руйнування різноманітних структур шкіри в проблемних зонах, і в яких приймають участь її клітини різноманітного функціонального призначення. Тому надзвичайно велика увага приділяється факторам взаємодії між клітинами, які є задіяними в патогенезі розацеа – цитокіни, пептиди та інші [7, с. 665-674; 12, с. 38-46] і можуть бути чинниками ускладненого перебігу дерматозу. Зокрема, окрім цитокінів за фізіологічних умов імунна система контролювано продукує і такі антимікробні молекули як кателіцидини у відповідь на стимули з навколишнього середовища (у тому числі – й УФО), але при розацеа їх продукція значно збільшується, причому деякі форми з них мають вазоактивну та прозапальну дію та збільшують каскадно і продукцію локальних протеаз та надмірну кількість пептидів, що при експериментальному введенні таких молекул тваринам супроводжується появою розацеаподібної висипки. Спотворення реактування на УФО-подразнення також погіршує перебіг захворювання, так як при цьому пошкоджуються судини та екстрацелюлярний матрикс шляхом генерації реактивних кисневих сполук та метолопротеїназ і, як наслідок, розвитку запалення шкіри. В сучасній дерматології велике значення приділяється молекулярним факторам відношення клітин шкіри не тільки між собою та з екстрацелюлярним матриксом [8, с. 21], але і їх участі в таких проявах розацеа як запалення шкіри, ролі в розвитку еластозу. Велика увага у цьому відношенні надається і інгібіторам сигнальних молекул, зокрема – інгібіторам тирозинкінази та RAS/RAF/MEK/ERK і EGFR-сигналів [9, с. 11-18; 11, с. 166-175; 15, с. 153-161].

Те, що ембріогенетичні чинники мають значення в патогенезі розацеа вже використовується в практичній дерматокосметології і застосовуються рекомбінантні поліпептиди людини (зокрема – P199) в якості стимулятора поділу та диференціації клітин епідермісу та дерми, який може впливати позитивно на функціональні властивості шкіри при її старінні, так як дозволяє поповнювати її клітинні структури завдяки ін'єкційному введенню в шкіру [14].

При такій методиці «спрацьовує» загальноорганізменний принцип «каскадності» ефектів, який притаманний не тільки для вищезазначених пептидних сигнальних молекул, але й для міжклітинних відносин безпосередньо – стимульовані клітини шляхом диференціації в фібробласти не тільки відновлюють виснажений відповідний пул клітин, але й модулюють синтез основних біохімічних мішеней патогенезу розацеа – колагенів різних типів, еластину, глікозаміногліканів та ін.

Важливість цього принципу каскадності стосовно міжклітинних відносин стосується також ембріонально-генетичних ефектів, так як з'ясовано, що мононуклеари периферичної крові завдяки феномену трансдиференціювання можуть трансформуватися в ендотеліоцити завдяки стовбуровим клітинам, які циркулюють в крові і можуть вбудовуватися в ушкоджені ділянки судинного русла для ініціації цього процесу з метою утворення нових мікросудин, або завдяки ангиогенезу, або артеріогенезу (тобто, шляхом розвитку нових капілярів чи розвитку колатеральних судин). Це надзвичайно важливий процес, який є необхідним для оптимізації транспортної функції крові в умовах ішемізації тканини, в результаті чого розвиваються прояви специфічного феномену (т. з. «shear-стрес»), коли незважаючи на незначну силу осциляторних стресових сигналів першими реагують саме ендотеліоцити, які спроможні до «оцінки» сигналів і підвищують

експресію проокисних ферментів, одночасно знижуючи – протиокисних. Ця «shear-асоційована» оклюзія судин у свою чергу посилює інший специфічний процес редокс-сигналізації, і тим самим активує відомий в сучасних наукових дослідженнях фактор транскрипції NF-κB, який власне і відіграє суттєву роль у тому, що процес запалення на шкірі при розацеа має локальний характер (підвищується експресія молекул адгезії, звільнюються фактори хемотаксису в зоні запалення). Це ще в більшій мірі підвищує чутливість ендотеліоцитів до гіпоксії, причому цей процес реалізується двома шляхами – нуклеарним та мітохондріальним. Нуклеарний шлях (киснезалежний) у свою чергу пов'язаний із фактором транскрипції HIF-1α, що через низку біохімічних реакцій може призводити до протеосомної деструкції. І в цьому механізмі важливе місце займає генний контроль, тому що в результаті редукції процесу гідроксилування HIF-1α накопичується та відбувається його транслокація в ядро з активацією певних генів (VEGF, EPO та ін.). Конститутивно залежним є інгібування NO, який продукується мітохондріями ендотеліоцитів за фізіологічних умов. При гіпоксії навпаки, ініціюється накопичення NO та редукція транспорту електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій, в результаті чого утворюються вільні радикали і ініціюється вищеназваний процес редокс-сигналізації з наступною активацією функцій цих клітин та звільненням ними хемокінів, цитокінів, факторів росту, що ще в більшій мірі посилює локальне запалення саме в зоні ушкодження судинного ендотелію, що й спостерігається при розацеа.

Локальне запалення у свою чергу забезпечує участь моноцитів як в процесі утворення судинних колатералей, так і в промоції ангиогенезу, до того ж такий вплив моноцитів на ріст капілярів, у свою чергу, сприяє звільненню цитокінів та факторів росту, які володіють виразною

ангіогенною властивістю. Не виключено, що цей механізм має місце і при формуванні телеангіектазій при розацеа.

Заслугує увагу те, що вищевказана популяція васкулогенних ендотеліоцитоподібних стовбурових клітин, які представлені як фракція мононукларних клітин периферичної крові (CD34⁺ та CD34⁻) при їх внесенні в культуру надають ріст не тільки таким клітинним популяціям як моноцит/макрофаг, ендотеліоцит, але й – міоцитам (!). В процесі диференціювання ембріональних стовбурових клітин в зрілі ендотеліоцити та міоцити стінки кровоносних судин «критичне» значення має рівень вмісту рецепторної молекули VEGF-R2 Fik-1/KDR-рецепторного комплексу. Циркулюючи ендотеліоцитоподібні стовбурові клітини кісткового мозку активують не тільки функціонуючий ендотелій, але й екстрацелюлярний матрикс. При цьому важливу модулюючу роль відіграють тромбоцити, які прилипають до ушкоджених клітин ендотелію та/або незахищеного екстрацелюлярного матриксу, де експресують P-селектин (який забезпечує адгезивність поверхні для ендотеліоцитоподібних стовбурових клітин), а останні або проліферують та трансдиференціюються, або – протидіють прозапальним впливам факторів мікрооточення на ендотелій.

Таким чином, факторами, які можуть у майбутньому спричиняти розвиток розацеа у частини жінок, є різноманітні порушення з боку нервової, судинної, ендокринної, імунної систем та внутрішніх органів (травлення, статевих та ін.) їх батьків, а також наявність у них з боку шкіри та її придатків розацеаподібних проявів.

Висновки. Встановлено обтяжливий генетичний анамнез у 36,2% обстежених жінок, хворих на розацеа, та обтяжливий анамнез з боку екзогенних інтоксикацій у них (у 48,9%) та/або ендогенних чинників (супутні захворювання до періоду вагітності у матері) у 44,7%, що може свідчити про значущість цих чинників в появі та розвитку розацеа у

певної категорії пацієнток. Це диктує необхідність ретельного відношення до обстеження хворих на розацеа і визначає один із перспективних напрямків дослідження етіопатогенезу захворювання.

Література:

1. Бауманн Л. (2013). Косметическая дерматология. Принципы и практика. Пер. с англ.; ред. докт. мед. наук, проф. Н. Н. Потекаева. 2-е изд. М. МЕДпресс-информ, 688 с.
2. Головченко Д. Я., Пурышкина О. Д., Сологуб Л. В. (2016). К вопросу комплексного лечения розацеа. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. № 1 (60). С. 115.
3. Денис Е. О., Пакурина Т. Б., Коляда А. К., Тестер Э. (2018). Влияние полипептида WhartonJelly Peptide P199 на функциональное состояние фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток кожи. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. № 1 (68). С. 48-52.
4. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. (2012). в 3 т. К. Вольф, Л. А. Голсмит, С. И. Кац и др.; пер. с англ.; Под общ. ред. акад. А. А. Кубановой. Т. 2. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний, 842 с.
5. Кветной И., Смирнова И. (2014). MESO-WHARTON: Исследование экспрессии сигнальных молекул пептида P199. *Нувель Естетик*. № 3 (58). С. 1-4.
6. Рыжко П. П., Рощенюк Л. В., Штыров И. Н. (2017). К вопросу эволюции кожи. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. № 3 (66). С. 117.
7. Kwon H., Lee Y. S., Kim M. O. (2014). Smad-induced alterations of matrix metabolism by a myristoyl tetra peptide. *Cell Biochem. Funct.* V. 32 (8). P. 665-674.

8. Lima T., Pedriali Moraes C. A. (2018). Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals. *Cosmetics*. V. 5 (1). P. 21.
9. Manousaridis I., Mavridou S., Goerdts S. (2013). Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* V. 27. P. 11-18.
10. Powell E. C. (2015). Understanding rosacea. *Brit. J. Dermatol.* V. 1 (173). P. 635-637.
11. Salminen A., Kaarniranta K., Kauppinen A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*. V. 4 (3). P. 166-175.
12. Shekhvatova A. S., Durnova A. O. Kvetnoi L. M. (2013). The expression of signaling molecules under the influence of P199 peptide in Meso-Wharton preparation, injects. *Metody Kosmetol.* V.4. P. 38-46.
13. van Bijnen E. M., Paget W. J., den Heijer C. D. (2014). Primary care treatment guidelines for skin infections in European congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BCM. Fam. Pract.* V. 15. P. 175. doi: 10.1186/s12875-014-0175-8
14. Wojcik A., Kubiak M., Rotsztejn H. (2013). Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm. Alergol.* N. 3. P. 140-145.
15. Zhuang Y., Lyga J. (2014). Inflammaging in skin and other tissues the roles of complement system and macrophage. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. V. 13 (3). P. 153-161.

References:

1. Baumann L. (2013). *Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. [McGraw-Hill Medical], in translated Potekhaev, N.N. (Ed.), Moscow: MEDpress-inform. [in Russian]

2. Golovchenko, D.Ja., Puryshkina, O.D. and Sologub, L.V. (2016). K voprosu kompleksnogo lechenija rozacea [On the issue of complex treatment of rosacea]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 1(60), 115. [in Russian]
3. Denis, E.O., Pakurina, T.B., Koljada, A.K. and Tester, Je. (2018). Vlijanie polipeptida WhartonJelly Peptide P199 na funkcional'noe sostojanie fibroblastov i mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kozhi [The effect of the WhartonJelly Peptide P199 polypeptide on the functional state of fibroblasts and mesenchymal stem cells of the skin]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 1(68), 48-52. [in Russian]
4. *Dermatologija Ficpatrika v klinicheskoj praktike* [Dermatology Fitzpatrick in clinical practice]. (2012). Vol'f, K., Golsmit, L.A., Kac, C.I. et al. (Ed.); translated, Kubanova, A.A. (Ed.), T. 2, Moskva: BINOM, Laboratorija znanij. [in Russian]
5. Kvetnoj, I. and Smirnova, I. (2014). MESO-WHARTON: Issledovanie jekspressii signal'nyh molekul peptida R199 [MESO-WHARTON: The study of the expression of signal molecules of the peptide P199]. *Nuvel' Jestetik*, 3(58), 1-4. [in Russian]
6. Ryzhko, P.P., Roshhenjuk, L.V. and Shtyrov, I.N. (2017). K voprosu jevoljucii kozhi [On the issue of skin evolution]. *Ukrainian Journal of Dermatology, Venerology, Cosmetology*, 3(66), 117. [in Russian]
7. Kwon, H., Lee, Y.S. and Kim, M.O. (2014). Smad-induced alterations of matrix metabolism by a myristoyl tetra peptide. *Cell Biochem. Funct.*, 32(8), 665-674.
8. Lima, T., Pedriali Moraes, C.A. (2018). Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals. *Cosmetics*, 5(1), 21.
9. Manousaridis, I., Mavridou, S., Goerd S. (2013).. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling aa pathway and their management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 27, 11-18.

10. Powell, E.C. (2015). Understanding rosacea. *Brit. J. Dermatol.*, 1(173), 635-637.
11. Salminen, A., Kaarniranta, K. and Kauppinen, A. (2012). Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging*, 4(3), 166-175.
12. Shekhvatova, A.S., Durnova, A.O. and Kvetnoi, L.M. (2013). The expression of signaling molecules under the influence of P199 peptide in Meso-Wharton preparation, injects. *Metody Kosmetol.*, 4, 38-46.
13. van Bijnen, E.M., Paget, W.J. and den Heijer, C.D. (2014). Primary care treatment guidelines for skin infections in European congruence with antimicrobial resistance found in commensal *Staphylococcus aureus* in the community. *BCM. Fam. Pract.*, 15, 175. doi: 10.1186/s12875-014-0175-8
14. Wojcik, A., Kubiak, M. and Rotsztejn, H. (2013). Influence of azelaic and mandelic acid peels on sebum secretion in ageing women. *Postep Derm. Alergol.*, 3, 140-145.
15. Zhuang, Y. and Lyga, J. (2014). Inflammaging in skin and other tissues the roles of complement system and macrophage. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 13(3), 153-161.