

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА ЭТАПЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Шиклеева М. И., Бобрик Ю. В., Бобрик Д. Ю.

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бобрик Юрий Валериевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: yura.bobrik@mail.ru

For correspondence: Bobrik Yuriy Valerievich, MD, Professor of the Department of Medical Rehabilitation, Sports Medicine and Adaptive Physical Culture, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: yura.bobrik@mail.ru

Information about authors:

Shikleeva M. I., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>.

Bobrik Yu. V., <https://orcid.org/0000-0002-9057-1530>.

Bobrik D. Yu., <https://orcid.org/0009-0006-8046-2580>.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение роли интерлейкинов (ИЛ) в клиническом течении псориаза и эффективности применения ванн с минеральной водой «Аджи-Су» и озонотерапии для нормализации системного цитокинового профиля у больных на этапе санаторно-курортного лечения (СКЛ). Материал и методы. Проведено исследование плазменного содержания провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-36, фактора некроза опухоли (ФНО- α) и противовоспалительного ИЛ-10. В исследование включены: 75 амбулаторных больных обычным псориазом стационарной стадии, находившихся на диспансерном наблюдении; 103 пациента с лёгкой степенью тяжести заболевания, проходивших СКЛ на базе ГАУЗ РК «Черные воды» с применением бальнеотерапии (ванны с минеральной водой «Аджи-Су») и бальнеотерапии в сочетании с системной озонотерапией; 72 здоровых добровольца составили контрольную группу. Результаты. Установлено повышение плазменных уровней провоспалительных цитокинов у больных обычным псориазом по сравнению со здоровыми лицами. Высокие концентрации ИЛ-17, ФНО- α и низкий уровень ИЛ-10 коррелируют с утяжелением заболевания, сокращением продолжительности ремиссии и более выраженным снижением качества жизни. К 14-му дню СКЛ в обеих терапевтических подгруппах (103 человека) зарегистрировано статистически значимое снижение плазменных показателей ИЛ-17 и ФНО- α без значимых различий между группами ($p=0,897$). Одновременно отмечено статистически значимое повышение плазменного уровня ИЛ-10: на 47,4% ($p<0,001$) и на 37,0% ($p<0,001$) соответственно, без статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,071$). Выводы. Нарушение цитокинового баланса при стационарной стадии обычного псориаза характеризуется статистически значимым повышением плазменных концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Применение у больных псориазом бальнеотерапии (ванны с минеральной водой «Аджи-Су») как в монорежиме, так и в комбинации бальнеотерапии с системной озонотерапией в рамках СКЛ способствует нормализации плазменных уровней ИЛ-17, ФНО- α и ИЛ-10 у пациентов.

Ключевые слова: псориаз обыкновенный, цитокины, минеральная вода, санаторно-курортное лечение, озонотерапия.

DYNAMICS OF CYTOKINE PROFILE PARAMETERS IN PATIENTS WITH PSORIASIS AT THE STAGE OF SANATORIUM-RESORT TREATMENT

Shikleeva M. I., Bobrik Yu. V., Bobrik D. Yu.

Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The purpose of the study: to investigate interleukin (IL) involvement in psoriasis clinical manifestations and assess the therapeutic efficacy of «Adji-Su» mineral water baths and ozone therapy for normalizing systemic cytokine profiles during spa treatment (ST). Material and methods. Plasma levels of proinflammatory cytokines IL-6, IL-17, IL-23, IL-36, TNF- α and anti-inflammatory IL-10 were measured using solid-phase enzyme immunoassay in three groups: 75 outpatients with stationary-stage psoriasis vulgaris under dispensary observation; 103 patients with mild psoriasis vulgaris receiving spa treatment (ST) at the State Autonomous Healthcare Institution of the Republic of Crimea «Chernye Vody» using balneotherapy («Adji-Su» mineral water baths) alone or combined with systemic ozone therapy; and 72 healthy volunteers. Results. Blood plasma concentrations of proinflammatory cytokines IL-17 and IL-23 were 3-fold elevated in psoriasis vulgaris patients compared to healthy controls. Conversely, anti-inflammatory IL-10 levels were statistically significantly reduced. High IL-17

and TNF- α concentrations, along with low IL-10 levels, correlated strongly with disease exacerbation, shortened remission periods, and marked quality of life (QOL) deterioration. By day 14 of ST, both treatment subgroups demonstrated statistically significant plasma cytokine reductions without inter-group differences ($p = 0.897$). Additionally, both subgroups showed statistically significant plasma IL-10 increases: 47.4% ($p < 0.001$) and 37.0% ($p < 0.001$) respectively, with no significant inter-subgroup variation ($p = 0.071$). Conclusions. Cytokine profile alterations in stationary-stage psoriasis vulgaris are characterized by statistically significant elevations in proinflammatory cytokines IL-17, IL-23, TNF- α and reduced anti-inflammatory IL-10 plasma concentrations. Both combined balneotherapy with «Adji-Su» water plus systemic ozone therapy and balneotherapy alone during ST effectively normalize plasma IL-17, TNF- α and IL-10 levels.

Key words: psoriasis vulgaris, cytokines, mineral water, spa treatment, ozone therapy.

По данным мировой статистики, псориазом страдает 2,8–3% взрослого населения планеты. Данное заболевание занимает лидирующее место в структуре хронических дерматозов и представляет одну из значимых глобальных медицинских и социальных проблем в современной дерматологии [1; 2].

В современном подходе к лечению псориаза санаторно-курортное лечение (СКЛ) занимает центральное место не только как эффективный терапевтический метод, но и в роли важнейшего элемента комплексной терапии. Высокая эффективность данной методики объясняется позитивным влиянием природных факторов, включая бальнеотерапию на основе минеральных вод, а также комбинированными физическими воздействиями [3-6]. Исследования показывают, что в формировании и поддержании воспалительных процессов при псориазе существенную роль играют окислительный стресс и нарушения в регуляции цитокинов [7-9]. Данные молекулярные механизмы обосновывают применение комбинированной схемы бальнеотерапии (в частности, ванн с водой «Аджи-Су») и системной озонотерапии, поскольку они оказывают значительное антиоксидантное и противовоспалительное действие и способствуют лечению заболевания с разных сторон [7; 10-12].

Цель – исследование изменения уровней интерлейкинов у пациентов с псориазом и оценка влияния терапевтических свойств минеральных ванн «Аджи-Су» совместно с озонотерапией на системный цитокиновый профиль больных псориазом в рамках курортной реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол научного исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол № 4 от 15.05.2025).

В ходе исследования осуществлён проспективный сравнительный анализ. Исследование выполнялось в два этапа. На первом этапе в исследо-

вание методом сплошной выборки были последовательно отобраны 75 амбулаторных пациентов, состоящих на диспансерном учёте и страдающих периодическими обострениями псориаза – группа больных обыкновенным псориазом (ОП). В исследуемой группе 43 участника (57,3%) составили мужчины и 32 участника (42,7%) – женщины; их средний возраст составил 36,2 года с интервалом (34,3; 38,7). У всех пациентов был индекс массы тела 18,5-24,9 кг/м² и наблюдалась стабильная форма псориаза, продолжавшаяся более 12 месяцев. В течение последнего месяца обследуемые строго соблюдали назначения, исключая системные и фотохимиотерапии за последние три месяца.

В контрольной группе (ГК) находились 72 абсолютно здоровых человека, отобранных с учётом возраста, пола и индекса массы тела. Исследование проводилось в медицинском центре, возраст испытуемых варьировался от 18 до 40 лет (средний показатель составил 35,9 года (33,7; 38,2), а индекс массы тела находился в пределах 18,5-24,9 кг/м². На следующем этапе исследования обследовались 103 пациента, страдающие псориазом лёгкой степени тяжести. Отбор пациентов производился исходя из оценок по индексу тяжести и распространённости псориаза (PASI). Участники были случайным образом распределены в две группы. В основную подгруппу (ОП, n=52) вошли пациенты, проходившие лечение в санатории ГАУЗ РК «Черные воды». Лечение в данной группе включало бальнеотерапию с применением минеральной воды «Аджи-Су» и системную озонотерапию. Для контрольной подгруппы (КП, n=51), пациентов с аналогичными показателями, использовалась исключительно бальнеотерапия с водой того же источника. Общая продолжительность проведённой терапии составила 14 дней.

В рамках исследования был осуществлён замер уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкины 6, 17, 23, 36, а также фактор некроза опухоли-альфа) и противовоспалительного ИЛ -10 среди пациентов с лёгкими формами псориаза и контрольной группой. Анализ проводился с использованием иммунофермент-

ного метода на автоматическом анализаторе Multiscam FC (ThermoFisher Scientific, Финляндия) с применением наборов ELISA от компаний Immundiagnostik, Bender Medsystems и Biomedica. Клинические и лабораторные характеристики оценивались с помощью шкал PASI (индекс тяжести и распространённости псориаза), PsGA (глобальная оценка состояния псориаза) и DLQI (индикатор качества жизни при дерматологических заболеваниях). Измерения проводили перед началом терапии и по её завершении.

Для количественного анализа применялись средние значения и стандартные отклонения ($m \pm SD$) в случае нормального распределения, медианная величина и межквартильный диапазон (Me (25-й; 75-й) при асимметричном распределении. Данные отображались в абсолютных величинах и процентах. Различия в значениях оценивались с применением критерия χ^2 (хи-квадрат) и точного критерия Фишера.

Для анализа количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался U-тест Манна-Уитни, а данные с нормальным распределением подвергались оценке посредством t-критерия Стьюдента. Для оценки внутригрупповых изменений был применён критерий Уилкоксона, в то время как для анализа зависимостей между выборками использовался тот же t-критерий. Корреляционные связи определялись с использованием коэффициента корреляции Пирсона с установленным уровнем значимости $p < 0,05$. Все расчёты выполнялись с применением программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования произведённый анализ плазменных уровней цитокинов выявил значительные различия между пациентами с псориазом обыкновенным и лицами ГК. Концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-17 ($6,23 \pm 4,64$ пг/мл) и ИЛ-23 ($8,34 \pm 7,82$ пг/мл) превышали соответствующие значения в контрольной группе в 3,1 и в 2,7 раза соответственно ($2,00 \pm 0,74$ пг/мл, $p < 0,001$ и $3,12 \pm 3,11$ пг/мл, $p = 0,001$). Плазменный уровень ФНО- α также был статистически значимо повышен в 1,8 раза по сравнению с ГК ($1,99 \pm 1,51$ пг/мл против $1,12 \pm 0,41$ пг/мл, $p = 0,036$).

Провоспалительные ИЛ-6 и ИЛ-36 демонстрировали тенденцию к повышению у пациентов псориазом, однако различия с ГК не достигали статистической значимости ($3,87 \pm 2,30$ пг/мл против $2,71 \pm 1,72$ пг/мл, $p = 0,052$ и $26,60 \pm 10,64$ пг/мл против $20,71 \pm 9,41$ пг/мл, $p = 0,057$ соответственно). Противоположная картина наблюдалась для ИЛ-10: его плазменная концентрация была статисти-

чески значимо снижена в 2,0 раза относительно контрольной группы ($3,42 \pm 2,92$ пг/мл против $6,84 \pm 1,40$ пг/мл, $p = 0,002$). Данные по уровням исследованных цитокинов в плазме крови представлены на рис.1.

Изучение взаимосвязи изменений исследованных цитокинов с клиническими особенностями псориаза обыкновенного в стационарной стадии включало анализ тяжести течения (PASI), выраженности основных клинических симптомов заболевания (PsGA), частоты рецидивов, длительности ремиссии и качества жизни (DLQI). Корреляционный анализ выявил статистически значимые прямые тесные корреляции плазменных уровней ИЛ-17 и высокие корреляции уровней ФНО- α со средним интегральным индексом (СИИ) по PASI ($r = 0,92$ и $p = 0,001$; $r = 0,88$ и $p < 0,001$ соответственно); прямую тесную статистически значимую корреляцию между повышением плазменных уровней ИЛ-17 и СИИ по PsGA ($r = 0,91$ и $p = 0,001$); статистически значимую корреляцию между снижением плазменных уровней ИЛ-10 и частотой рецидивов ($r = -0,74$ и $p = 0,001$) и длительностью ремиссии ($r = 0,69$ и $p = 0,001$). Установлено, что СИИ по DLQI имеет прямые тесные корреляции с плазменными уровнями ИЛ-17 ($r = 0,91$ и $p = 0,001$) и ФНО- α ($r = 0,93$ и $p = 0,001$).

На втором этапе исследования произведённый анализ представленных данных (рис.2) показал, что в обеих подгруппах пациентов к 14-дню СКЛ имело место статистически значимое снижение плазменного показателя ИЛ-17: в ОП на 51,2 % – с $5,20 \pm 2,71$ пг/мл до $2,54 \pm 0,89$ пг/мл ($p = 0,001$), а в КП на 48,7 % – с $5,24 \pm 2,75$ пг/мл до $2,69 \pm 0,94$ пг/мл ($p = 0,003$), без статистически значимых различий между ними ($p = 0,897$). Плазменный показатель ФНО- α уменьшился на 40,0% – с $1,95 \pm 1,48$ пг/мл до $1,17 \pm 0,36$ пг/мл ($p = 0,011$) у пациентов ОП и на 47,0% – с $1,92 \pm 1,45$ пг/мл до $1,21 \pm 0,44$ пг/мл ($p = 0,021$) у пациентов КП. Различия по показателю ФНО- α после завершения СКЛ (на 14-й день) между ОП и КП отсутствовали ($p = 0,866$). Кроме того, в обеих подгруппах имело место статистически значимое повышение плазменного уровня ИЛ-10: в ОП на 47,4 % – с $4,22 \pm 1,99$ пг/мл до $6,22 \pm 2,28$ пг/мл ($p < 0,001$), а в КП на 37,0 % – с $4,17 \pm 1,91$ пг/мл до $6,02 \pm 2,97$ пг/мл ($p < 0,001$), без статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,071$). При этом у пациентов ОП1 и ПС1 плазменные уровни изученных цитокинов вернулись в пределы нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают, что изменения цитокинового профиля при псориазе характеризуются статистически значимым повышением плазменных уровней провоспалительных

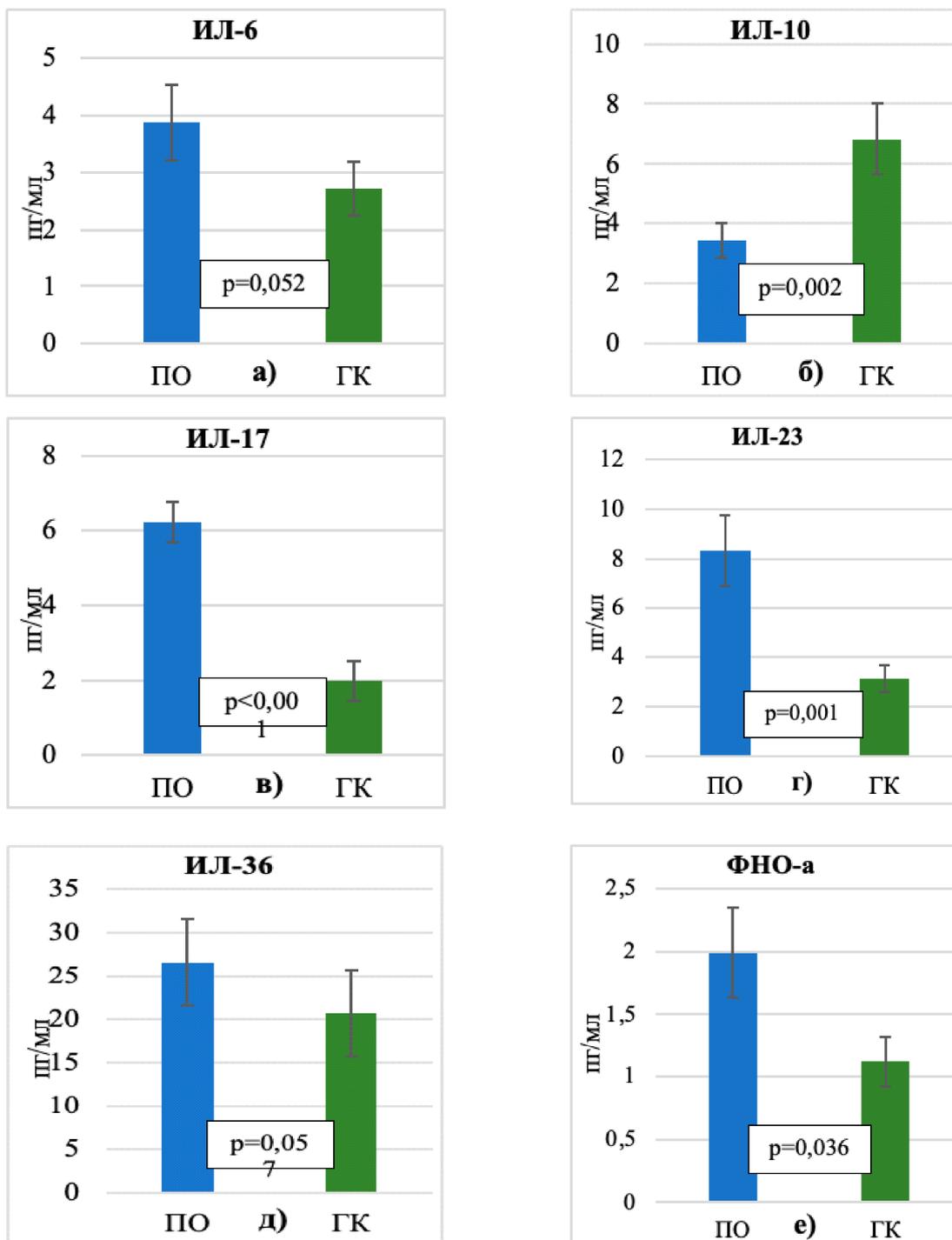


Рис. 1. Уровни в плазме крови исследованных цитокинов: ИЛ-6 (а), ИЛ-10 (б), ИЛ-17 (в), ИЛ-23 (г), ИЛ-36 (д) и ФНО-α (е) у пациентов с псориазом обыкновенным и лиц группы контроля.
 Fig.1. Plasma levels of the studied cytokines: IL-6 (a), IL-10 (b), IL-17 (c), IL-23 (d), IL-36 (d) and TNF-α (e) in patients with psoriasis vulgaris and control group individuals.

Примечание: ПО – псориаз обыкновенный, ГК – группа контроля.

Note: PV – psoriasis vulgaris, CG – control group.

цитокинов ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО-α и снижением противовоспалительного ИЛ-10, что согласуется с данными других исследователей [7; 8; 9]. Эти изменения тесно сопряжены с утяжелением забо-

левания, сокращением длительности ремиссии и более выраженным снижением КЖ.

Выявленная девиация цитокинового профиля представляет собой перспективную молекулярно-

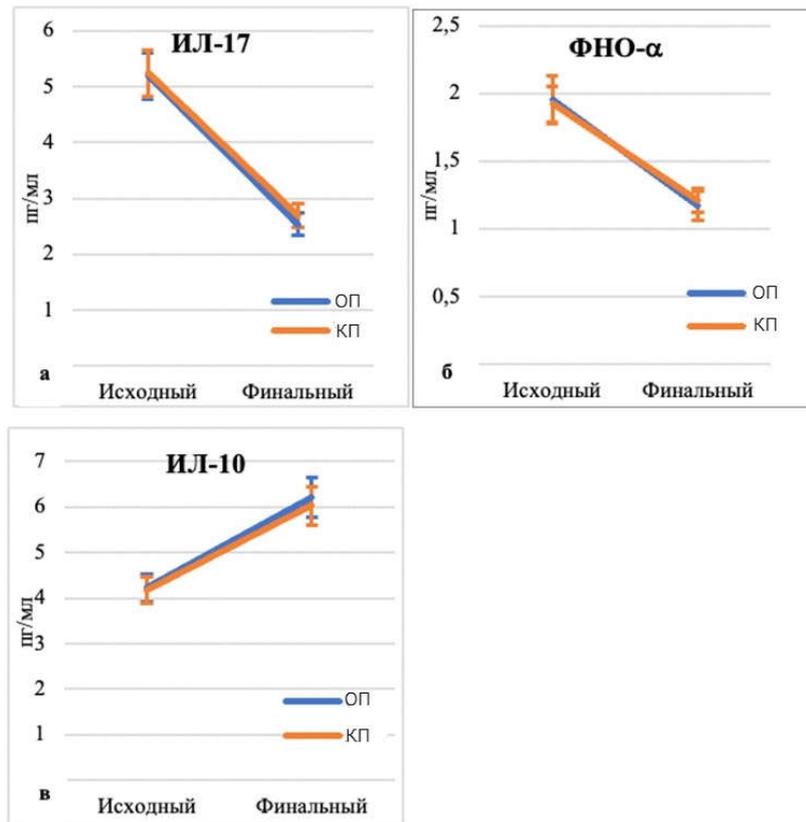


Рис.2. Динамика уровней в плазме крови ИЛ-17 (а), ИЛ-23 (б), ФНО-α (в) и ИЛ-10 (г) у пациентов основной подгруппы в сопоставлении с контрольной подгруппой к 14-у дню СКЛ (суррогатная комбинированная контрольная точка)

Fig. 2. Dynamics of plasma levels of IL-17 (a), IL-23 (b), TNF-α (c) and IL-10 (d) in patients of the main subgroup in comparison with the comparison subgroup by the 14th day of the SCL (surrogate combined control point)

Примечание: ОП – основная подгруппа, КП – контрольная подгруппа.

Note: OP – main subgroup, PS– comparison subgroup.

клеточную мишень для терапевтических стратегий с целью улучшения клинических симптомов и пролонгации длительности ремиссии, что способствует повышению КЖ у пациентов с псориазом обыкновенным. Динамика значений ИЛ-17, ФНО-α и ИЛ-10 может рассматриваться в качестве маркеров эффективности терапии больных.

Учитывая представленные результаты, можно адекватно применить доступные и безопасные методы, обладающие антиоксидантным и противовоспалительным действием, в числе которых бальнеотерапия и озонотерапия [10-12]. Данные исследования подтвердили: применение минеральной воды «Аджи-Су» в ходе бальнеотерапии, сопровождаясь системным курсом озонотерапии, производило сопоставимый эффект с использованием исключительно минеральной бальнеотерапии. Эффективность данных процедур в нормализации уровня интерлейкина-17 (ИЛ-17), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интер-

лейкина-10 (ИЛ-10) была отмечена у пациентов, страдающих легкой степенью псориаза.

ВЫВОДЫ

1. Девиация цитокинового профиля при стационарной стадии псориаза обыкновенного характеризуется статистически значимым повышением в плазме крови уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО-α и снижением противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

2. Высокие уровни ИЛ-17, ФНО-α и низкий уровень ИЛ-10 тесно сопряжены с утяжелением заболевания, сокращением длительности ремиссии и более выраженным снижением качества жизни.

3. Продемонстрирована эффективность комбинированного воздействия минеральных вод «Аджи-Су» совместно с системной озонотерапией, а также бальнеотерапии как самостоятельной терапии при лечении пациентов с легкими фор-

мами псориаза по уровню нормализации содержания плазменных цитокинов (ИЛ-17, ФНО- α и ИЛ-10).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матушевская Е. В., Коновалова М. В., Владимирова Е. В., Свирщевская Е. В. Патогенез и терапия псориаза и псориатического артрита. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(5):634-642.
2. Евстигнеева И. С., Куликов А. Г., Ярустовская О. В., Шахова А. С., Лутошкина М. Г. Физиотерапия псориаза. Современные методические подходы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018;95(1):53-58.
3. Cheleschi S., Gallo I., Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. *Int J Biometeorol* 64, 1247-1261 (2020).
4. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020;9:30-47. doi:10.3390/jcm9093047.
5. Bender T., Bariska J., Vághy R., Gomez R., Imre Kovács. Effect of balneotherapy on the antioxidant system--a controlled pilot study. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):86-9. doi:10.1016/j.arcmed.2006.08.007.
6. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):3047.
7. Liu L., Zeng L., Gao L., Zeng J., Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi:10.1111/iwj.14060.
8. Artemyeva S. I., Atabieva A. Ya., Bobko S. I., Smerdova M. A. Pruritus pathogenesis in dermatoses: prurigo, psoriasis, and squamous lichen planus. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2022;21(3):350-360. doi:10.17116/klinderma202221031350.
9. Elgharib I., Khashaba S. A., Elsaid H. H., Sharaf M. M. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2019 Feb; 58(2):205-209. doi:10.1111/ijd.14217.
10. Khalilzadeh S., Shirbeigi L., Naghizadeh A., Mehriardestani M., Shamohammadi S., Tabarraei M. Use of mineral waters in the treatment of psoriasis: Perspectives of Persian and conventional medicine. *Dermatol. Ther.* 2019;32:e12969.
11. Yanxiao G., Mei T., Gang G., Xiaochun W., Jianxiang L. Changes of 8-OHdG and TrxR in the Residents Who Bathe in Radon Hot Springs. *Dose Response.* 2019 Jan 7;17(1):1559325818820974. doi:10.1177/1559325818820974.
12. Dobrzyńska M. M., Gajowik A., Wieprzowski K. Radon – occurrence and impact on the health. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2023;74(1):5-14. doi: 10.32394/rpzh.2023.0242.

REFERENCES

1. Matushevskaya E. V., Konovalova M. V., Vladimirova E. V., Svirshchevskaya E. V. Pathogenesis and therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical dermatology and venereology.* 2019; 18(5): 634-642. (In Russ.).
2. Evstigneeva I. S., Kulikov A. G., Yarustovskaya O. V., Shakhova A. S., Lutoshkina M. G. Physiotherapy for psoriasis. Modern methodological approaches. *Issues of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture.* 2018; 95(1): 53-58. (In Russ.).
3. Cheleschi S., Gallo I., Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples. *Int J Biometeorol* 64, 1247-1261 (2020).
4. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2020;9:30-47. doi:10.3390/jcm9093047.
5. Bender T., Bariska J., Vághy R., Gomez R., Imre Kovács. Effect of balneotherapy on the antioxidant system--a controlled pilot study. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):86-9. doi:10.1016/j.arcmed.2006.08.007.
6. Cacciapuoti S., Luciano M. A., Megna M., Annunziata M. C., Napolitano M., Patruno C., Scala E., Colicchio R., Pagliuca C., Salvatore P., et al. The Role of Thermal Water in Chronic Skin Diseases Management: A Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(9):3047.
7. Liu L., Zeng L., Gao L., Zeng J., Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):2376-2385. doi:10.1111/iwj.14060.
8. Artemyeva S. I., Atabieva A. Ya., Bobko S. I., Smerdova M. A. Pruritus pathogenesis in dermatoses: prurigo, psoriasis, and squamous lichen

planus. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(3):350-360. doi:10.17116/klinderma202221031350.

9. Elgharib I., Khashaba S. A., Elsaid H. H., Sharaf M. M. Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019 Feb; 58(2):205-209. doi:10.1111/ijd.14217.

10. Khalilzadeh, S., Shirbeigi, L., Naghizadeh, A., Mehriardestani, M., Shamohammadi S., Tabarrai M. Use of mineral waters in the treatment of psoriasis:

Perspectives of Persian and conventional medicine. *Dermatol. Ther*. 2019;32:e12969.

11. Yanxiao G., Mei T., Gang G., Xiaochun W., Jianxiang L. Changes of 8-OHdG and TrxR in the Residents Who Bathe in Radon Hot Springs. *Dose Response*. 2019 Jan 7;17(1):1559325818820974. doi:10.1177/1559325818820974.

12. Dobrzyńska M. M., Gajowik A., Wieprzowski K. Radon – occurrence and impact on the health. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2023;74(1):5-14. doi: 10.32394/rpzh.2023.0242.