

Н.Н. Мурашкин^{1, 2}, Э.Т. Амбарчян¹, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НМИЦ здоровья детей; профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-08-89, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 19.02.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Атопический дерматит является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризуется рецидивирующим течением и прогрессирующим снижением качества жизни. Последние исследования в этой области демонстрируют многогранность патогенеза атопического дерматита. Взаимодействие таких факторов, как эпидермальная дисфункция, нарушения иммунной системы и последствия генетических мутаций, способствует не только развитию болезни, но и ее прогрессированию и хроническому течению. В статье представлены различные звенья этиопатогенеза атопического дерматита, описана роль липидов, благодаря чему перед специалистами открываются новые «мишени» для терапевтического воздействия.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, эпидермальный барьер, микробиом.

(Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите: современные концепции патогенеза заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 85–88. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1859)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Атопический дерматит является распространенным воспалительным заболеванием кожи, которое поражает все большее число детей младенческого возраста [1]. В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости атопическим дерматитом в развитых странах. В 2016 г. заболеваемость атопическим дерматитом у детей в США увеличилась на 17,2%, в Европе — на 15,6% [2]. В России показатель заболеваемости атопическим дерматитом в тот же период времени составил от 6,2 до 15,5% в зависимости от региона [3].

По некоторым данным, атопический дерматит в первый год жизни развивается примерно у 60% детей, до 5 лет жизни — у 85% [2]. J. Kim и соавт. [4], обобщив результаты 45 исследований, в которых участвовало более 110 тыс. пациентов из 15 стран, показали, что у детей старше 8 лет в 80% случаев уже отсутствовали симптомы атопического дерматита, и лишь менее чем у 5% признаки болезни сохранялись через 20 лет наблюдения. Вместе с тем у детей с дебютом атопического дерматита до двухлетнего возраста отмечен более низкий риск хронизации дерматоза в отличие от пациентов,

Nikolay N. Murashkin^{1, 2}, Eduard T. Ambarchian¹, Alexander I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The Role of Epidermal Barrier Impairments in Atopic Dermatitis: Modern Concepts of Disease Pathogenesis

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease characterized by a recurring course and progressive decrease in the quality of life. Recent studies in this area demonstrate the multifaceted pathogenesis of atopic dermatitis. Interaction of such factors as epidermal dysfunction, immune system disorders, and the consequences of genetic mutations contributes not only to the development of the disease but also to its progression and chronic course. The article presents various components of the etiopathogenesis of atopic dermatitis, describes the role of lipids, thereby the new therapeutic targets are revealed to specialists.

Key words: children, atopic dermatitis, epidermal barrier, microbiome.

(For citation: Murashkin Nikolay N., Ambarchian Eduard T., Materikin Alexander I., Epishev Roman V. The Role of Epidermal Barrier Impairments in Atopic Dermatitis: Modern Concepts of Disease Pathogenesis. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2018; 17 (1): 85–88. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1859)

у которых первые патологические проявления возникли в более старшем возрасте [4].

Кожный покров ребенка с первых минут жизни постоянно подвергается воздействию внешних факторов. Нарушение барьерной функции кожи приводит к транскутанному проникновению внешних аллергенов, что индуцирует каскад иммуновоспалительных реакций в коже. J. Spergel и A. Paller, изучая механизмы развития atopического марша, показали связь нарушения барьерной функции кожи с развитием аллергических заболеваний, таких как atopический дерматит, астма, пищевая аллергия и аллергический ринит [5]. В исследовании D. Gustafsson и соавт. у 87% детей с atopическим дерматитом течение заболевания стабилизировалось к 7-летнему возрасту, характеризуясь менее выраженным поражением кожного покрова и более длительными периодами ремиссии. Однако к этому возрасту у 43% детей уже развивалась астма, у 45% — аллергический ринит [6]. Эти результаты находят подтверждение в исследовании D. Pegoni и соавт.: среди детей, страдающих atopическим дерматитом, в возрасте от 3 до 5 лет аллергический ринит развился в 32% случаев, симптомы бронхиальной астмы — в 24% [7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

С учетом значительного увеличения распространенности хронических аллергических заболеваний, в том числе atopического дерматита, усилия исследователей в последние годы направлены на изучение возможных методов профилактики дерматоза. В этой связи большая роль в развитии заболевания отводится взаимодействию генетических факторов и факторов окружающей среды. Подобные наблюдения приблизили к пониманию влияния экспосома* на патогенез atopических заболеваний, теорию которого обосновал C. Wild в 2005 г. [8]. Концепция представляется совокупностью воздействий экологических факторов, образа жизни, социально-экономического статуса, уровня социальной среды, а также биологических реакций, начиная с периода зачатия плода. Одним из примеров влияния экспосома является увеличение распространенности аллергических заболеваний, особенно в США и Западной Европе, в период, когда значительно изменилась экология, глобально улучшились санитарные условия и повысился уровень иммунизации общества. Накапливаются доказательства влияния экспосома на микробиом человека, особенно в ранний период жизни, в результате чего меняется риск возникновения иммуноопосредованных заболеваний, каким является atopический дерматит [9].

В последнее время появляется все больше работ об изучении роли микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом. Установлено, что при прохождении через родовые пути у ребенка формируется микробиом кожи, содержащий лактобактерии и другие микроорганизмы, который стимулирует иммунный ответ [10]. Результаты метаанализа, выполненного J. Penders и соавт., показывают, что младенцы, рожденные путем кесарева сечения, были склонны к колонизированию кишечника флорой, богатой стафилококками, коринебактериями, клостри-

диями. И именно этих детей отличал более высокий риск аллергических заболеваний в отличие от детей, родившихся вагинальным путем [11].

Уже сегодня проведенные исследования отражают особенности микробиома кишечника младенцев с atopией. В частности, известно, что младенцев с высоким риском atopического дерматита и аллергического ринита характеризует скудное разнообразие микроорганизмов. У детей, страдающих atopическим дерматитом, была выявлена меньшая колонизация кишечника лакто-/бифидобактериями, бактероидами и повышенная — клостридиями [12]. Обильное обсеменение различными видами лактобактерий представляет собой алергопротективный фактор, в то время как избытие клостридий ассоциируется с atopическими заболеваниями [13]. Стоит отметить, что метод вскармливания ребенка также влияет на риск возникновения atopических заболеваний у ребенка: так, при грудном вскармливании у младенцев в микробиоме кишечника обнаружен высокий уровень бифидобактерий и низкий уровень клостридий [14].

В исследованиях по изучению микробиома кожи выявлено, что *Staphylococcus aureus* составляет менее 5% микробиома у здоровых людей, тогда как у пациентов с atopическим дерматитом отмечено преобладание золотистого стафилококка, которое еще более выражено в области очагов поражения кожи и прямо коррелирует с тяжестью заболевания [15]. Изменения в микробиоме кожи часто наблюдаются одновременно с повышением pH поверхности кожи, вследствие чего возникает активация сериновых протеаз, приводящая к деградации рогового слоя и нарушениям его функции [16–18].

Особое внимание специалисты уделяют изучению генетических факторов в этиологии atopического дерматита. Генетические исследования выявили более 40 полиморфизмов, ассоциированных с риском развития atopического дерматита [19]. Особый интерес представляет кластер генов на хромосоме 1q21, которые участвуют в регуляции эпидермального гомеостаза [19]. В локусе комплекса эпидермального дифференцирования (Epidermal differentiation complex, EDC) содержится множество генов, кодирующих белки, включая лорикрин, инволюкрин и др., мутации которых связаны с дисфункцией кожного барьера. Белком, участвующим в формировании естественного увлажняющего фактора (Natural moisturizing factor, NMF), является филаггрин, который играет решающую роль в барьерной функции кожи. При мутациях гена филаггрина повышается активность протеаз и снижается синтез липидных ламелей, что приводит к дисфункции эпидермального барьера кожи [20, 21]. Для пациентов с мутацией филаггрина характерны раннее начало и более тяжелое течение atopического дерматита [22, 23]. В дополнение к этому филаггрин является наиболее распространенным геном, связанным с риском развития atopического дерматита, а также других atopических заболеваний, включая астму и ринит. С развитием atopического дерматита связаны также мутации гена лимфоэпителиального ингибитора сериновой протеазы — *LEKTI* или *SPINK5*, что подтверждено на примере японских и европейских популяций [24]. Ген *SPINK5* участвует в регулировании структуры и функции рогового

* Экспосом (англ. exposome) — совокупность факторов окружающей среды, влияющей на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов.

слоя дермы [25]. A. Walley и соавт., идентифицировав различные полиморфизмы гена *SPINK5*, показали, что полиморфизм p.Glu420Lys ассоциирует с повышенным риском развития атопии [26].

Одним из основных векторов изучения этиопатогенетических аспектов атопического дерматита являются исследования структурно-функциональных нарушений эпидермального барьера. Особого внимания заслуживают ранние формы болезни, дебютирующие в младенческом возрасте, для которых типична незрелость иммунной системы и эпидермального барьера. В США и Великобритании было проведено рандомизированное контролируемое исследование, в котором участвовало 124 новорожденных с отягощенным наследственным анамнезом по атопическим заболеваниям и высоким риском развития атопического дерматита в младенческом периоде [27]. Главным критерием включения в исследование являлось наличие у одного из родителей участников проявлений атопии. Пациенты были рандомизированы в группу применения наружных увлажняющих средств не реже 1 раза в день, начиная с 3-й недели после рождения, и контрольную группу, в которой средства наружного ухода не использовали. По истечении 6 месяцев в группе, использующей наружные увлажняющие средства, проявления атопического дерматита наблюдались в 22% случаев, что было в 2 раза меньше, чем в контрольной. Результаты этого исследования показали, что базовый уход за кожей наружными увлажняющими средствами с одного месяца жизни представляет собой эффективный метод профилактики атопического дерматита, снижающий риск заболевания до 50%. Точные механизмы, благодаря которым смягчающие средства оказали положительный эффект, не были изучены, но, вероятнее всего, данный эффект обусловлен коррекцией субклинической дисфункции эпидермального барьера кожи и последующего воспаления путем увлажнения кожи и снижения ее проницаемости. Базовый уход с использованием эмолентов позволяет предотвратить сухость кожи, а также препятствует транскутанному проникновению потенциальных инициаторов дермального воспаления кожи [28].

ПРОФИЛАКТИКА ДЕРМАТОЗОВ

Важную роль в нормальном функционировании эпидермального барьера кожи играют липиды, которые представлены церамидами, холестерином, а также жирными кислотами [29]. Липиды составляют до 20% рогового слоя дермы, и основная их функция заключается в предотвращении трансэпидермальной потери воды и обеспечении эластичности кожи. Установлено, что при атопическом дерматите изменяется количество и фракции церамидов, которые представляют собой основу липидного слоя [30]. Жирные кислоты играют роль в синтезе церамидов и фосфолипидов, которые являются важными компонентами клеточной мембраны [31]. Комбинация трех полиненасыщенных жирных кислот, таких как линолевая, линоленовая и арахидоновая (витамин F), является основой для синтеза собственных церамидов [32]. При помощи фермента дельта-6-десатураза линолевая кислота превращается в гамма-линолеовую, затем в дигомо-гамма-линоленовую [33]. В результате этого процесса нормализуется несколько функций, а именно: синтез фосфолипидов, укрепление структу-

ры клеточных мембран, противовоспалительное и антиаллергическое действие; тем самым осуществляется поддержка барьерных свойств кожи [34]. Ферментная дисфункция приводит к нарушению формирования дигомо-гамма-линоленовой кислоты — предшественника простагландина E1 (Prostaglandin E1, PGE1), обладающего противовоспалительной способностью [35]. Также необходимо отметить, что линолевая и линоленовая кислоты обладают высокой антимикробной активностью [36]. Это свойство имеет значение при выборе наружной терапии, предназначенной для атопичной кожи, которая более подвержена вторичному инфицированию. Учитывая факт сохраняющегося субклинического воспаления кожи в период ремиссии атопического дерматита, противовоспалительные и противозудные свойства витамина F делают его предпочтительным топическим средством базового ухода за кожей пациента, начиная с первых дней жизни [37]. Продукты, содержащие витамин F в высоких концентрациях, такие как средства линии «Витамин F Либридерм» по уходу за сухой и чувствительной кожей, обладают хорошими органолептическими свойствами. Использование подобных средств — недорогой и целесообразный метод профилактики дерматоза в семьях с повышенным риском аллергических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последнего времени во многом изменили наши взгляды на этиологию и патогенез атопического дерматита. Согласно современным представлениям, атопический дерматит является результатом структурно-функциональных дисфункций эпидермального барьера. В этой связи использование эмолентов в терапии атопического дерматита представляется не только как способ поддержания ремиссии, но и как вариант патогенетического лечения, предупреждающего дебют и хронизацию заболевания в детском возрасте.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при поддержке ООО «Зелдис-Фарма».

FINANCING SOURCE

The article has been published with the support of Zeldis-Pharma LLC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly; получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Bayer, Meda, Jansen, Pfizer, ООО «Зелдис-Фарма».

Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо заявить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly; receiving fees for scientific consulting from Galderma, Bayer, Meda, Jansen, Pfizer, Zeldis-Pharma LLC.

Eduard T. Ambarchian, Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

Э. Т. Амбарчян <https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А. И. Материкин <https://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р. В. Епишев <https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dinulos JG, Trickett A, Crudele C. New science and treatment paradigms for atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(1):161–168. doi: 10.1097/Mop.0000000000000560.
2. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018;67(1):3–11. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом. — М.; 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s atopicheskim dermatitom. Moscow; 2016. (In Russ).]
4. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JL. Persistence of atopic dermatitis (AD): a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):681–687. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028.
5. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6 Suppl):S118–127. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.
6. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis — a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy.* 2000;55(3):240–245. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x.
7. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, et al. Prevalence and risk factors for atopic dermatitis in preschool children. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):539–543. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08344.x.
8. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(8):1847–1850. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.
9. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.010.
10. Prince AL, Antony KM, Chu DM, Aagaard KM. The microbiome, parturition, and timing of birth: more questions than answers. *J Reprod Immunol.* 2014;104–105:12–19. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.006.
11. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics.* 2006;118(2):511–521. doi: 10.1542/peds.2005-2824.
12. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027.
13. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):601–607. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.043.
14. Sordillo JE, Zhou YJ, McGeachie MJ, et al. Factors influencing the infant gut microbiome at age 3–6 months: findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):482–491. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.045.
15. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprócz A, et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(4):448–455. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02210.x.
16. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):244–253. doi: 10.1038/nrmicro2537.
17. Mauro T, Grayson S, Gao WN, et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res.* 1998;290(4):215–222. doi: 10.1007/s004030050293.
18. Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, et al. Sustained serine proteases activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol.* 2005;125(3):510–520. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23838.x.
19. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):16–29. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008.
20. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441–446. doi: 10.1038/ng1767.
21. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):1892–1908. doi: 10.1038/jid.2009.133.
22. Barker JN, Palmer CN, Zhao YW, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):564–567. doi: 10.1038/sj.jid.5700587.
23. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(7):965–972. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03522.x.
24. Catherine Mack Correa M, Nebus J. Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:836931. doi: 10.1155/2012/836931.
25. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1337–1343. doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
26. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 2001;29(2):175–178. doi: 10.1038/ng728.
27. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(4):818–823. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
28. Tiplica GS, Boralevi F, Konno P, et al. The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Forthcoming 2018. doi: 10.1111/jdv.14849.
29. Barba C, Alonso C, Marti M, et al. Skin barrier modification with organic solvents. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(8):1935–1943. doi: 10.1016/j.bbame.2016.05.009.
30. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(1):27–30. doi: 10.1080/00015559850135788.
31. Choi MJ, Maibach HI. Role of ceramides in barrier function of healthy and diseased skin. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(4):215–223. doi: 10.2165/00128071-200506040-00002.
32. Breiden B, Gallala H, Doering T, Sandhoff K. Optimization of submerged keratinocyte cultures for the synthesis of barrier ceramides. *Eur J Cell Biol.* 2007;86(11–12):657–673. doi: 10.1016/j.jeb.2007.02.006.
33. Andreassi M, Forleo P, DiLorio A, et al. Efficacy of gamma-linolenic acid in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Int Med Res.* 1997;25(5):266–274. doi: 10.1177/030006059702500504.
34. Amagai Y, Oida K, Matsuda A, et al. Dihomo-gamma-linolenic acid prevents the development of atopic dermatitis through prostaglandin D1 production in NC/Tnd mice. *J Dermatol Sci.* 2015;79(1):30–37. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.03.010.
35. Simon D, Eng PA, Borelli S, et al. Gamma-linolenic acid levels correlate with clinical efficacy of evening primrose oil in patients with atopic dermatitis. *Adv Ther.* 2014;31(2):180–188. doi: 10.1007/s12325-014-0093-0.
36. Desbois AP, Lawlor KC. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Mar Drugs.* 2013;11(11):4544–4557. doi: 10.3390/md11114544.
37. Sergeant S, Rahbar E, Chilton FH. Gamma-linolenic acid, dihommo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:77–86. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020.