

© БОРЗЫХ О. Б., ПЕТРОВА М. М., ШНАЙДЕР Н. А., НАСЫРОВА Р. Ф.

УДК 616.5-083.4

DOI: 10.20333/2500136-2021-2-12-22

Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России

О. Б. Борzych¹, М. М. Петрова¹, Н. А. Шнайдер^{1,2}, Р. Ф. Насырова^{2,3}

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург 19201, Российская Федерация

³Казанский федеральный университет, Казань 420008, Российская Федерация

Резюме. В настоящее время перспективным направлением развития клинической медицины является концепция 4П (предиктивная, превентивная, персонализированная, партисипаторная), которая активно внедряется в различных врачебных специальностях. Однако во врачебной косметологии как специальности на стыке медицинских наук (дерматологии, челюстно-лицевой хирургии, пластической хирургии, восстановительной медицины, терапии, психиатрии, клинической фармакологии и др.) развитие персонализированного подхода к выбору эстетических процедур на стадии обсуждения. Концепция 4П медицины предполагает в том числе анализ генетических рисков и на основании его разработку превентивных мероприятий, способствующих снижению риска появления тех или иных косметологических рисков. Обзор включает в себя анализ литературы за 2010-2020 год, использовались следующие базы данных на русском и английском языках: E-Library, PubMed, Springer, Clinical keys, Google Scholar, используя ключевые слова и комбинированные поиски слов. В настоящей статье авторы впервые обобщают известные полиморфизмы генов, которые могут быть использованы при определении генетических рисков косметологических пациентов.

Ключевые слова: врачебная косметология, персонализированная медицина, проблемы, врач косметолог, диагностика кожи, осложнения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Борzych ОВ, Петрова ММ, Шнайдер НА, Насырова РФ. Проблемы внедрения персонализированной медицины во врачебной косметологии в России. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;(2):12-22. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-12-22

Problems of implementation of personalized medicine in medical cosmetology in Russia

O. B. Borzykh¹, M. M. Petrova¹, N. A. Shnayder^{1,2}, R. F. Nasyrova^{2,3}

¹Prof. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg 192019, Russian Federation

³Kazan Federal University, Kazan 420008, Russian Federation

Abstract. At the present time, the 4P concept (predictive, preventive, personalised and participatory) is a prospective trend in development of clinical medicine. The concept is being actively introduced into different medical specialities. However, the development of personalised approach in medical cosmetology as a speciality at the intersection of medical sciences (dermatology, maxillofacial surgery, plastic surgery, restorative medicine, general practice, psychiatry, clinical pharmacology, etc.) is at the stage of discussion. The concept of 4P medicine suggests, among other things, analysis of genetic risks and development of preventive procedures based thereon that would decrease the risk of cosmetological complications development. The review includes analysis of literature dated 2010-2020. The following databases in Russian and foreign languages were searched using the keywords and advanced search builders: E-Library, PubMed, Springer, Clinicalkeys, Google Scholar. In this paper, we introduce a novel compilation of the known gene polymorphisms that may be used for determination of the genetic risks in cosmetological patients.

Key words: medical cosmetology, personalised medicine, problems, cosmetologist, skin diagnosis, complications.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Borzykh OB, Petrova MM, Shnayder NA, Nasyrova RF. Problems of implementation of personalized medicine in medical cosmetology in Russia. *Siberian Medical Review*. 2021; (2):12-22. DOI: 10.20333/2500136-2021-2-12-22

В настоящее время подавляющее число исследований, посвященных врачебной косметологии, включая методики, техники и препараты, носят коммерческий характер. Публикации, освещающие фундаментальные исследования состояния кожи, патогенез происходящих изменений и, соответственно, патогенетически обоснованный выбор методик, немногочисленные. Более того, о косметологах, все чаще и чаще, говорят как о «мастерах», выполняющих как-либо процедуры, забывая о том, что врач-косметолог в первую очередь врач,

имеющий базовое и специальное медицинское образование. С чем это связано? Скорее всего, в этом виновата совокупность факторов: позиционирование средств массовой информации (СМИ) в негативном ключе врачебной косметологии, реклама в социальных сетях косметологами самих себя, сводки из криминальных новостей относительно нелегальной косметологии.

Современная специальность врач-косметолог появилась в России относительно недавно. В 2012 году вышел Приказ № 381н Министерства здравоохранения

Российской Федерации, регулирующий основные положения этой специальности [1]. Согласно этому нормативному документу, врачом косметологом может быть или врач дерматовенеролог, прошедший переподготовку по косметологии, или врач терапевт, окончивший ординатуру по косметологии. В этом отличие отечественной косметологии от зарубежного опыта, где косметологическими процедурами чаще занимаются хирурги. В связи с этим, врачам косметологам в России надо быть более внимательными к техникам, применяемым зарубежными спикерами при проведении контурной пластики и нитевого лифтинга, поскольку на практике используются техники, не входящие в квалификационные навыки врача косметолога в России.

В российской медицинской среде отношение к врачам косметологам достаточно скептическое, и можно даже услышать, что, по сути, профессия врача косметолога не относится к врачебным специальностям, а отсутствие научной специальности «косметология» только подкрепляет почву для таких разговоров. К тому же, существует масса «специалистов» без специализации по врачебной косметологии, без высшего медицинского и, вообще, без медицинского образования, добавляющие весомость негативной оценке в целом всей сферы.

Навыки врача косметолога должны включать диагностику (оценка морфологических и функциональных изменений кожи), далее – на основании патогенеза, анатомических особенностей измененных областей – назначение лечения. Именно на этом основании врачом косметологом является специалист с высшим медицинским образованием, имеющим специальность – косметология. Косметологи со средним медицинским образованием имеют право выполнять некоторые инъекционные процедуры в косметологии, но по назначению врача косметолога (согласно действующему Приказу МЗ РФ).

Несмотря на существование Приказа МЗ РФ, сохраняется масса нерешенных вопросов, так, например допустимый уровень введения препаратов для контурной пластики врачом косметологом или разрешенные для врачей косметологов методики имплантации нитей.

Прогресс в легализации и становлении профессии в течение последних лет очевиден. В большинстве клиник работают врачи со специализацией в косметологии. В регистрационных удостоверениях также наведен порядок: соответствие названий препаратов в регистрационных удостоверениях; соответствие показаний с показаниями в косметологии. Однако существует еще достаточное количество несоответствий, в том числе связанных с особенностями регистрационного процесса [2], а также сохраняется и даже углубляется проблема нелегальной косметологии.

Благодаря ощущению общедоступности обучения (масса обучающих семинаров компаниями специалистов без соответствующего медицинского образования, большое количество видеоматериалов с техниками коррекции в различных открытых источниках информации, видео, где косметологи в качестве рекламы демонстрируют процедуры, проведенные себе, на видео в социальных сетях), складывается впечатление об уровне инъекционных методов, сравнимом, по сложности, с уровнем домашнего макияжа.

На самом деле это мировая проблема. Растет число публикаций об опасности проведения инъекций специалистами без соответствующего образования, «самоинъекции» пациентами дома, доступности препаратов для всех, включая заказы через Интернет [3-6]. Благодаря повышению количества косметологических процедур, проведенных специалистами без соответствующего образования, повышается количество случаев осложнений с поздним обращением в медицинские учреждения, в том числе к врачу косметологу.

Кроме вопросов нелегальной косметологии, существуют проблемы и в легальной сфере. Несмотря на то, что специальность косметология официально выделена в отдельную дисциплину, достаточно сложно найти какие-либо официальные алгоритмы диагностики, лечения и коррекции осложнений косметологических процедур.

Согласно действующему Приказу МЗ РФ, обследование пациентов в косметологическом кабинете должно проводиться с использованием различных методик: дерматоскопии; себуметрии; исследования десквамации, пигментации, трансэпидермальной потери жидкости, эластичности кожи; рН-метрии; профилометрии; ультразвукового исследования (УЗИ). На практике подобные исследования чаще проводятся в специализированных клиниках и научно-исследовательских институтах, а более простым методом диагностики кожи является оценка ее состояния на основании существующих шкал [7-11].

Процедуры для коррекции эстетических дефектов лица

В российской врачебной косметологии не существует общепринятых стандартов использования лекарственных средств (ЛС) для коррекции эстетических дефектов лица, поэтому выбор того или иного метода лечения или ЛС осуществляется на усмотрение врача косметолога. При этом достаточно часто для одной и той же эстетической проблемы при схожих морфотипах старения выбираются разные методики разными врачами. Так, например, для коррекции мимических морщин межбровья чаще всего используется ботулинический токсин типа А, реже – заполнение ЛС на основе гиалуроновой кислоты, еще реже – имплантация нитей. При этом, у всех трех

Таблица 1

Применение концепции 4П медицины во врачебной косметологии

Table 1

Using the 4P medicine concept in medical cosmetology

Принципы 4П медицины	Применимость во врачебной косметологии
Предиктивная	На первичной консультации врачом косметологом на основании комплексной оценки состояния кожи, генетических и биохимических маркеров определяются риски развития различных эстетических дефектов кожи, а также риски развития нежелательных явлений во время и после эстетических процедур у конкретной персоны (пациента).
Превентивная	На основании анализа полученных данных о рисках развития эстетических дефектов и рисков развития нежелательных явлений у конкретной персоны (пациента) врачом косметологом составляется индивидуальный план работы с пациентом, направленный на предупреждение развития эстетических дефектов кожи и нежелательных явлений.
Персонализированная	Методы и препараты для эстетических процедур подбираются врачом косметологом персонально для конкретного пациента с учетом данных оценки кожи, генетических и биохимических маркеров.
Партисипаторная	Пациент – активный участник лечебного процесса: врач косметолог информирует пациента о необходимости соблюдения рекомендаций после процедуры, а также о необходимости домашнего ухода за кожей с учетом выявленных особенностей состояния кожи, генетических и биохимических маркеров.

методов в показаниях есть пункт «коррекция морщин». Однако выбор строится, чаще всего, не на показаниях у конкретного пациента, а на предпочтительном для врача косметолога методе коррекции.

Если вернуться к общей медицине: на чем основывается выбор методики (и/или ЛС)? [12]. Выбор может основываться или на принципах доказательной медицины или на принципах персонализированной медицины [13, 14]. Термин доказательной медицины предложен в 1990 году. Он подразумевает, что для утверждения использования нового метода или ЛС в клиническую практику ему необходимо пройти масштабные рандомизированные, мультицентровые, плацебо-контролируемые исследования и клинические испытания [15]. В реальности современной врачебной косметологии очень немногие методы соответствуют принципу доказательной медицины, кроме препаратов ботулинического токсина типа А, которые относятся к ЛС. Остальные препараты относятся к категории так называемых медицинских изделий (“medical device”) и требования к их регистрации абсолютно другие: значительно ниже срок клинических испытаний и их масштабность [16]. Некоторые компании проводят мультицентровые испытания по собственной инициативе, другие – ограничиваются небольшой выборкой оценки эффективности ЛС без контрольной группы или с контрольной группой с физиологическим раствором.

Второй принцип выбора – это персонализированная медицина, являющаяся частью 4П (4Р) медицины: предиктивная, превентивная, персонализированная, партисипаторная [17]. Термин 4П медицины был предложен доктором медицины Leroy Hood в США в 2000 году [18-20], где было первоначальное развитие данного направления. В России также были определены основные направления развития персонализированной медицины в Приказе Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [21]. Задачей данной Концепции стало развитие индивидуального

подхода к пациенту в определении рисков и ранней диагностике, предупреждению заболевания, лечению с учетом индивидуальных особенностей на основании генетических и других биомаркеров [22]. В связи с существованием Концепции более двух лет, мы можем ожидать поступательное развитие персонализированного подхода к выбору методов лечения во врачебной косметологии (табл. 1).

Однако, что мы имеем в настоящее время? Чаще всего выбор препарата и эстетической процедуры для улучшения качества кожи лица основывается не на принципах персонализированной медицины, а на основании: наличия препарата в кабинете врача косметолога; коммерческой информации; мнения более уважаемого коллеги; и так далее. Хотя, в ряде случаев, используется дифференцированный выбор в зависимости от состояния кожи на момент консультации и/или в зависимости от типа старения кожи лица.

На самом деле, выделение морфотипов старения кожи, предложенное И. И. Кольгуненко в 1970 году, можно рассматривать как первую попытку персонализированного подхода во врачебной косметологии. Согласно данной классификации, выделяют 4 основных типа старения кожи (табл. 2) [23]. Так, широко известно, что при усталом морфотипе первичен

Таблица 2

Морфотипы старения кожи лица по И.И. Кольгуненко (1970) [23]

Table 2

The morphotypes of face skin aging by Kolgunenko I. (1970) [23]

Морфотипы старения	Подтипы
Раннее старение («усталое лицо»)	
Среднее старение (40-45 лет)	Мелкоморщинистый подтип
	Деформационный подтип
	Комбинированный подтип
Позднее старение	
Мышечное старение	

выбор процедур, направленных на восполнение потерянных объемов лица; при мелкоморщинистом морфотипе – восстановление структуры кожи лица; при деформационном морфотипе – уменьшение объемов тканей; при мышечном морфотипе – миорелаксация, в том числе с использованием ботулинического токсина типа А. Реальная практика свидетельствует о том, что большинство пациентов имеют комбинированный морфотип старения кожи лица, с сочетанием признаков 2, 3 или 4 типов [24], что побуждает искать новые персонализированные подходы во врачебной косметологии.

В настоящее время не вызывает сомнений, что для персонализации подхода к выбору эстетических процедур важно учитывать: результаты диагностики состояния кожи лица (субъективными и объективными методами исследования); результаты углубленного анализа не только косметологического анамнеза, но и семейного, соматического; биохимические маркеры

риска развития эстетических дефектов (глюкоза, гликолизированный гемоглобин, общий белок, витамин D, железо, ферритин, витаминный и минеральный статус); генетические маркеры (например, однонуклеотидные варианты генов-кандидатов, ассоциированных с риском коллагенопатий, нарушения обмена гиалуроновой кислоты, изменения цитокинового статуса и других) (табл. 3). На основании оценки индивидуального статуса пациента, врачу-косметологу предоставится возможность персонализированного подхода к разработке плана лечения и выбору эстетических процедур. По сравнению с процедурами контурной коррекции лица, когда особое внимание уделяется области с дефицитом объема вследствие врожденного дефекта или в результате старения, персонализированный подход наиболее актуален перед проведением нитевого лифтинга и, казалось бы, банальной и рутинной биоревитализации, с целью улучшения состояния кожи.

Таблица 3

Однонуклеотидные варианты генов-кандидатов старения кожи лица, ассоциированных с риском коллагенопатий и изменения цитокинового статуса

Table 3

Single-nucleotide variants of face skin aging genes candidate associated with the risk of colladenopathy and changes cytokine status

Ген, локус	Белок, функция	ОНВ
COL1A1 17q21.33	Белок Col1A1 (про-альфа1 цепь коллагена 1 типа) Про-альфа1 цепь коллагена I типа, тройная цепь которой состоит из двух альфа1 цепей и 1 альфа2 цепи. Коллаген I типа – это фибриллярный коллаген, находящийся в соединительной ткани и в большом количестве в коже.	Rs1800012 (1997 G>T) Распространенный ОНВ (ассоциирован с повышением риска остеопороза, разрывов связок, нарушением минерализации костей, заболеваниями межпозвоночных дисков, мышечно-дегенеративными заболеваниями) [25]. Rs1061237 (с.*88 T>G) Ассоциирован с заживлением ран при лейшманиозе [26]. Rs1107946 (п.59+3695A>C) Ассоциирован с риском остеопороза, повреждения связок, нарушением минерализации костей, миопией [27]. Rs11327935 (п.59+3368del) Ассоциирован с повреждением связок, нарушением минерализации костей, отосклерозом [28]. Rs113647555 (п.59+1740 G>A) Ассоциирован с дисплазией бедра. Rs67828806 (с.572 G>A) Очень редкий ОНВ (ассоциирован с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло) [29] Rs72645347 (с.934 C>T) Ассоциирован с несовершенным остеогенезом и синдромом Элерса-Данло.
COL3A1 2q32.2	Белок Col3A1 (про-альфа1 цепь коллагена 3 типа). Фибриллярный коллаген, находящийся в растяжимой соединительной ткани кожи, легких, мочевого пузыря, сердечно-сосудистой системы, часто в ассоциации с коллагеном I типа.	Rs1057521106 (811 C>T) Ассоциирован с риском синдрома Элерса-Данло 4 типа, риском внезапной смерти [30]. Rs1800255 (2092 G>A) Ассоциирован с риском пролапса органов промежности, синдрома Элерса-Данло 4 типа, аневризмы аорты, повреждения связок, разрывов мышц [31]. Rs3106796 (282+85 A>G) Ассоциирован с риском цирроза печени при хроническом гепатите у азиатов [32]. Rs121912915 (3230 G>T) Ассоциирован с риском синдрома Элерса-Данло 4 типа (с кожными синдромами). Rs121912920 (2410 G>A) Ассоциирован с риском синдрома Элерса-Данло (не сосудистый тип, с гипермобильностью суставов и кожными проявлениями). Rs8224 (434 A>G) Ассоциирован с риском аневризмы головного мозга.

<p><i>ELN</i> 7q11.23</p>	<p>Белок эластин – ELN (компонент эластиновых волокон). Эластиновые волокна составляют часть внеклеточного матрикса и обеспечивают эластичность органам и тканям, таким как сердце, кожа, легкие, связки, кровеносные сосуды. ELN богат гидрофобными аминокислотами, такими как глицин и пролин, формирующими гидрофобную сеть, образующуюся через связи между остатками лизина. Продукты распада ELN (эластокины), связывают рецепторный комплекс ELN и другие рецепторы, стимулируют миграцию и пролиферацию моноцитов и фибробластов кожи. Эластокины могут также приводить к прогрессированию рака.</p>	<p>Rs2071307 (1264 G>A) Интракраниальные аневризмы, аортальный стеноз, спортивные травмы, cutis laxa [33] Rs7787362 (73978273 T>C) Ассоциирован с образованием стрий [34]. Rs868005 (82+2515 T>C) Ассоциирован с хронической васкулопатией. Rs137854453 (1621 C>T) Ассоциирован с Cutis laxa.</p>
<p><i>TNF (TNFA)</i> 6p21.33</p>	<p>Фактор некроза опухоли альфа – TNFα (мультифункциональный провоспалительный цитокин). TNFα секретируется макрофагами, может связываться и действовать через рецепторы TNFRSF1A/TNFR1 и TNFRSF1B/TNFR2. TNFα участвует в регуляции широкого спектра биологических реакций, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, жировой обмен и свертывание крови.</p>	<p>Rs1799724 (857 C>T) Ассоциирован с риском болезни Альцгеймера, повышением ApoE, хроническими заболеваниями почек, глаукомой, лимфомой, злокачественными опухолями, нарушением мышечной массы, аллергическими заболеваниями [35] Rs18800629 (308 G>A) Наиболее часто встречающийся ОНВ [36]. Ассоциирован с риском астмы, ХОБЛ, болезни Крона, глаукомы, ССЗ, инсульта, заболеваний печени, лимфомы, мигрени, псориаза, atopического дерматита, экземы, ревматоидного артрита, склонности к сепсису, СД. Rs1799964 (1031 T>C) Ассоциирован с риском нейропатии, лимфомы, злокачественных опухолей, ревматоидного артрита, аллергии, астмы. Rs1800610 (31643036 G>A) Ассоциирован с риском СД, ССЗ, злокачественных опухолей, аллергии. Rs1800630 (863 C>A) Ассоциирован с риском СД, ССЗ, злокачественных опухолей, аллергии, ожирения, ревматоидного артрита. Rs1800750 (376 A>G) Ассоциирован с риском острого отита, мигрени, СД, злокачественных опухолей, эндометриоза. Rs3093662 (187-122 G>A) Ассоциирован с риском астмы, эндометриоза, СД, ревматоидного артрита, злокачественных опухолей. Rs361525 (238 G>A) Ассоциирован с риском рака молочной железы, злокачественных опухолей, болезни трансплантата, отита, полипов, псориаза, СД, глаукомы лимфомы, нарушения иммунного ответа, астмы, ревматоидного артрита, мигрени, болезни Крона, ССЗ.</p>
<p><i>IL4</i> 5q31.1</p>	<p>Интерлейкин 4 – IL4 (плейотропный цитокин, продуцируемый активированными Т-клетками). IL4 является лигандом для рецептора интерлейкина 4. Рецептор IL4 также связывается с IL13, что может способствовать многим перекрывающимся функциям этого цитокина и IL13. IL4 считается важным для репарации тканей, уравновешивая эффекты провоспалительных цитокинов 1 типа, хотя он также способствует развитию аллергической реакции. Более того, IL4 опосредует и регулирует различные реакции организма, такие как аллергические, антипаразитарные, ранозаживляющие и островоспалительные. В аллергическом ответе IL4 имеет незаменимую роль в продукции аллерген-специфического IgE.</p>	<p>Rs2243250 (590 C>T) Ассоциирован с риском медикаментозного дерматита, лимфомы, злокачественных опухолей, витилиго, атопии, астмы, мигрени, СД, остеоартрита, системного склероза, нарушения иммунного ответа, псориаза артрита [37]. Rs2243248 (g.132672952 T>C) Ассоциирован с риском злокачественных опухолей, лимфомы, астмы. Rs2243266 (4047 A>G) Ассоциирован с риском резистентности к аспирину у астматиков, риском аллергического ринита. Rs2243267 (4144 C>G) Ассоциирован с риском резистентности к аспирину у астматиков Rs2243268 (4221 C>A) Ассоциирован с риском резистентности к аспирину у астматиков Rs2243270 (4367 G>A) Ассоциирован с риском резистентности к аспирину у астматиков. Rs2243274 (5090 A>G) Ассоциирован с риском резистентности к аспирину у астматиков, риском СД, остеоартрита, астмы. Rs2243290 (361-9 C>A) Ассоциирован с риском лимфомы, астмы, осложнений вакцинации, аутоиммунных реакций.</p>
<p><i>Col5a1</i> 9q34.3</p>	<p>Белок Col5A1 (про-альфа1 цепь коллагена V типа). Col5A1 находится в тканях, содержащих коллаген I типа, и появляется для регуляции образования волокон, состоящих из коллагенов I и V типов. Col5A1 тесно связан с коллагеном XI типа и возможна комбинация их цепей в некоторых тканях.</p>	<p>Rs61735045 (c.1588 G>A) Классический тип синдрома Элерса-Данло. Rs1057518871 (c.2903del) Ассоциирован с образованием атрофических рубцов, склонностью к синякам, Cutis laxa, отеком свода стопы, гиперрастяжимой кожей, гипермобильными суставами, тонкой кожей [38]. Rs12722 (c.*267 C>T) Аллель T ассоциирована с риском повреждения связок и мышц rs3196378 (c.*733C>A) Атипичное рубцевание кожи, астма, синдром Э-Д 7А, голубые склеры, гиперрастяжимость кожи, тонкая кожа Rs7044529 (c.110-14707 C>T) Ассоциирован с риском истончения роговицы, кератоконусом. Rs3827852 (c.2898+53 A>G) Ассоциирован с риском пролапса органов тазового дна. Rs1554726245 (c.5150_5158del) Ассоциирован с гиперрастяжимой кожей.</p>

При кажущейся простоте выбора процедуры контурной пластики, существует ряд важных, но нерешенных проблем. Освещать проблему использования препаратов без регистрационного удостоверения, ненадлежащего качества и лицами, не имеющими на это право, мы не будем. Но, даже при использовании ЛС для контурной коррекции, имеющего регистрационное удостоверение, врачом косметологом в клинике, имеющей лицензию, могут возникнуть вопросы юридического характера, связанные с соответствием практических навыков врача косметолога, показаниями для контурной коррекции и официальной инструкцией к ЛС от производителя. Например, в показаниях и инструкции может быть указано наднадкостничное (supraperiosteum) введение ЛС, но врач косметолог имеет право выполнять инъекции лишь внутрикожно и подкожно. С другой стороны, на фармацевтическом рынке можно встретить известные ЛС для контурной коррекции, показаниями к которым является, в том числе, коррекция слезной борозды (восполнение объема в подглазничной области), что успешно позиционируется при проведении семинаров, но в официальной инструкции к ЛС указано его использование лишь в периоральной области. Этот список примеров применения ЛС off-label во врачебной косметологии еще можно долго продолжать.

Кроме юридического аспекта, сохраняются проблемы техники выполнения процедур контурной коррекции лица. Чем больше проводится процедур, тем больше накапливается база данных о нежелательных явлениях. Проведение процедуры контурной коррекции и объемного моделирования лица, несмотря на кажущуюся простоту, требуют знаний анатомических особенностей различных областей. При этом речь идет не только об анатомически опасных образованиях (например, сосудисто-нервные пучки, слюнная железа), но и об особенностях строения мягких тканей лица. Так, например, практически всегда, когда речь идет о миграции ЛС – это проблема не ЛС, а места его введения, то есть использованной техники.

Популярность нитевого лифтинга продолжает набирать обороты, в связи с чем, количество связанных с ним проблем становится больше.

Первое, что бросается в глаза — это большое количество рекламных обещаний от компаний-продавцов, не соответствующих реальности. К сожалению, именно поэтому достаточно часто на прием к врачу косметологу приходят пациенты, желающие получить эффект, сравнимый с эффектом от пластической хирургии, но абсолютно без периода реабилитации. По-видимому, необходим некий закон о рекламе, ограничивающий действия подобных компаний, который будет следить за обоснованностью рекламных обещаний для пациентов.

Вторая сложность, которую можно отметить, это переизбыток предлагаемых техник имплантации нитей. Очень часто каждая компания, или даже каждый тренер компании, предлагает свою «авторскую» (при этом незащищенную патентом) технику. В результате, что мы видим на семинарах? Врачи просто запутались в техниках и не понимают, как им необходимо работать. Более того, существуют техники, заведомо не одобренные анатомами (достаточно глубокая имплантация) или требующие хирургических манипуляций (разрез, расширение раневого канала, ушивание, иссечение тканей). Однако, техники, требующие проведения хирургических манипуляций, не доступны для российских врачей косметологов по сравнению с пластическими хирургами. В то же время, за рубежом нет такого четкого разделения компетенций, как в России.

Наконец, хотелось бы обратить внимание на отсутствие персонализированного подхода при применении нитевого лифтинга в настоящее время. Результаты этой эстетической процедуры хороши тогда, когда есть показания и отсутствуют противопоказания, а кожа способна дать адекватный и ожидаемый ответ на имплантацию нитей. Поэтому без индивидуальной оценки пациента выше риск развития нежелательных явлений, таких, как контурирование нитей, их миграция, отсутствие результата процедуры.

Параметры, которые интересуют врача косметолога при индивидуальной оценке рисков нитевого лифтинга очень близки к оценке регенерационной способности кожи, что может также влиять на выбор ЛС для коррекции инволюционных изменений кожи или улучшения качества кожи. В настоящее время на косметологическом рынке существует масса ЛС, направленных на работу с качеством кожи (мезотерапевтические препараты), но далеко не все имеют регистрационные удостоверения. Лучше ситуация обстоит с биоревитализантами, но и в данной категории не все гладко. Компании, которые показывают эффективность своих ЛС на более или менее масштабных исследованиях, с контролем и оценкой эффективности по объективным критериям диагностики, находятся в меньшинстве. К тому же нет четких критерия выбора того или иного биоревитализанта при различных патогенетических состояниях кожи [39]. Хотя исследования о приоритетном использовании тех или иных компонентов имеются: так для повышения коллагенообразования эффективны пролин-содержащие аминокислотные составы или гидролизаты коллагена; для антиоксидантной защиты – антиоксиданты [40, 41]. К сожалению, очень часто можно наблюдать, что критериями выбора того или иного биоревитализанта являются не индивидуальные особенности пациента, а рекламное мнение

авторитетного специалиста или менеджера по продажам. Иногда именно на такой «технически простой» процедуре, как биоревитализация теряется врачебная составляющая косметолога, которая должна быть направлена на назначение патогенетически обоснованного ЛС. Итогом может быть получение недостаточного результата лечения, отсутствие результата, нежелательные явления и неудовлетворенность пациента.

С позиции персонализированной медицины (табл. 1), проблема коррекции качества кожи лица – это больше, чем просто внутридермальное введение ЛС для биоревитализации и мезотерапии. На качество кожи влияют генетические (табл. 3), внутрисредовые (соматическая патология) и внешнесредовые факторы, включая образ жизни: достаточность и сбалансированность питания; углеводная нагрузка; стрессы; нерациональный уход за кожей в домашних условиях. И только с учетом комплекса этих факторов и коррекции из них управляемых факторов можно добиться ожидаемого результата, соблюсти баланс между эффективностью и безопасностью эстетической процедуры.

Нежелательные явления во врачебной косметологии

Термин нежелательное явление (advers event) определен Международным Руководством по надлежащей клинической практике (Guideline for Good Clinical Practice) и утвержден ГОСТ Р «Надлежащая клиническая практика» [42]. Нежелательным явлением может быть любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, выявленное у пациента после применения ЛС или вмешательства, которое может и не иметь причинно-следственной связи с ЛС или вмешательством. Таким образом, в данную категорию относятся абсолютно все неблагоприятные ситуации, связанные с проведенными процедурами. Во врачебной косметологии осложнениями считаются явления, имеющие прямую связь с проведенной ранее процедурой и требующие медицинского вмешательства для их коррекции.

Из нежелательных явлений отдельно стоит отметить неудовлетворенность пациента результатом эстетической процедуры, включая как объективное отсутствие ожидаемого результата эстетической коррекции, так и субъективное мнение пациента. Объективную оценку результатов может дать комплексная диагностика состояния кожи до и после процедуры. О проблемах диагностики мы уже упоминали выше, но часто элементарное фотодокументирование лица пациента до и после эстетической процедуры может быть весомым аргументом в пользу врача. Однако, даже в процессе фотодокументирования необходимо придерживаться определенных правил: подписанное

информированное согласие пациента; отсутствие фотовспышки; рассеянный и достаточный свет; темный фон; одинаковое положение головы пациента до и после эстетической процедуры; фото в трех проекциях (анфас, профиль, полупрофиль). С другой стороны, важным фактором минимизации риска неудовлетворенности пациента результатами эстетической коррекции может стать приверженность врача косметолога принципам 4П медицины с учетом генетических, фармакогенетических, соматических и психологических особенностей конкретного пациента (персоны), которые также генетически детерминированы. Кроме того, причиной неудовлетворенности пациента результатом эстетической коррекции может быть повышенное ожидание пациента от процедуры или проявление дисморфофобии. Обсуждение с пациентом всех выше озвученных факторов, ожидаемых результатов планируемых эстетических процедур, индивидуальных особенностей реабилитации и ее длительности, должно осуществляться в течение первичной консультации врача косметолога. При этом стоит учитывать, что чем серьезнее и длительнее ожидаемая реабилитация, тем, как правило, психологически более выраженный результат коррекции рассчитывает увидеть пациент. При большинстве эстетических процедур завышенные ожидания пациента от процедуры являются относительными противопоказаниями, наряду с дисморфофобией (чрезмерной обеспокоенностью человека незначительными особенностями своего тела). Так, в одном из исследований дисморфофобий среди пациентов косметологической клиники были выявлены сверхценная, ипохондрическая, обсессивно-компульсивная, депрессивная и бредовая формы дисморфического синдрома [43]. Таким образом, партисипаторная составляющая концепции 4П во врачебной косметологии, несомненно, является важной.

Более серьезные нежелательные явления – осложнения, которые могут возникнуть после мезотерапии, контурной пластики и нитевого лифтинга, при этом о ситуациях, возникающих после введения ботулинического токсина типа А, говорят как о нежелательных явлениях, так как данные ситуации не требуют медицинских вмешательств и разрешаются сами [44]. Осложнения после мезотерапии – это достаточно редкое явление, они могут быть обусловлены генетически детерминированной индивидуальной непереносимостью ЛС или развитием воспаления в зоне введения ЛС, что может также зависеть от носительства высокопродуцирующих однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины.

Нежелательные явления после контурной пластики и после нитевого лифтинга относятся к более

частым и серьезным осложнениям во врачебной косметологии. Как правило, они требуют медицинского вмешательства для их коррекции. В целом, опираясь на собственный многолетний опыт работы, можно выделить 3 группы такого рода осложнений:

1. нежелательные явления, связанные с действиями врача косметолога (ятрогенные) – данные осложнения могут быть связаны с особенностями использованной техники, нарушением анатомических особенностей лица пациента, нарушением правил асептики/антисептики;
2. нежелательные явления, связанные с пациентом – данные осложнения могут быть связаны с несоблюдением пациентом рекомендаций, данных врачом косметологом после эстетической процедуры, «скрытыми» инфекционными процессами в тканях, индивидуальными реакциями гиперчувствительности, генетическими особенностями реакции организма/тканей пациента на ЛС (фармакогенетика), генетически детерминированной чувствительностью «мишеней» действия ЛС в зоне проведения эстетической процедуры и системного ответа, наличием недиагностированных ранее наследственных заболеваний группы коллагенопатий и другие;
3. нежелательные явления, связанные с продуктом (препараты для контурной пластики или шовный материал для нитевого лифтинга) – данные осложнения могут быть связаны с низкой очисткой, реактогенностью продукта, неподходящим продуктом для определенной зоны.

Методы профилактики и коррекции осложнений после контурной пластики и нитевого лифтинга требуют отдельного углубленного обзора. Исходя из групп риска можно предложить следующие мероприятия, направленные на снижение рисков нежелательных явлений после эстетических процедур:

1. использование врачом косметологом анатомически обоснованных техник коррекции при проведении контурной пластики и нитевого лифтинга, соблюдение правил антисептики во время процедур, комплексная диагностика состояния кожи пациента согласно основным принципам 4П медицины;
2. обсуждение с пациентом его семейного (наследственного), соматического, психиатрического, косметологического анамнеза, необходимости (по показаниям) и важности проведения генетических и фармакогенетических исследований на этапе планирования и выбора эстетической процедуры, необходимости соблюдения рекомендаций врача косметолога в период реабилитации после эстетических процедур;

3. использование ЛС с высокой степенью доказательности, очистки, персонализированный подход к выбору ЛС и эстетической процедуры для каждого конкретного пациента.

При развитии нежелательных явлений контурной пластики, также необходимо отметить одну из юридических проблем: ЛС, применяемые и рекомендуемые для коррекции сосудистых осложнений (лидаза, лонгидаза) в официальных показаниях не имеют «растворение филлера на основе гиалуроновой кислоты» или «коррекция сосудистых осложнений», то есть применяются «off-label».

Заключение

Врачебная косметология сравнительно молодая специальность, и мы рассмотрели несколько проблем, требующих решения на разных этапах, начиная от обучения врачей и заканчивая урегулированием некоторых законодательных несоответствий. При этом внедрению принципов доказательной медицины и персонализированной медицины во врачебной косметологии, несомненно, должно уделяться большое внимание. Для этого необходимы научные исследования направленные на индивидуализацию применения различных методик и препаратов для коррекции эстетических проблем кожи лица. Также необходима просветительская работа для формирования культуры и, в ряде случаев, коррекция персонализированных расстройств у пациентов, обращающихся к врачу косметологу.

Литература / References

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 18 апреля 2012 г. №381н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «косметология». Ссылка активна на 09.2020 [Order of Minzdravsotsrazvitiya RF dd. 18 April 2012. № 381n «About the approval of the Order of rendering medical care to the population in the profile «cosmetology». Accessed September 29, 2020 (In Russian)]. <https://minzdrav.gov.ru/documents/9125-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-i-sotsialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-ot-18-aprelya-2012-g-381n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-nasele niyu-po-profilu-kosmetologiya>.
2. Короткова КМ, Шульмин АВ, Добрецова ЕА. Особенности подтверждения соответствия медицинских изделий. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016;(6):73-90. [Korotkova KM, Shulmin AV, Dobretsova EA. The features of acknowledgment the conformity of medical devices. *Siberian Medical Review*. 2016;(6):73-90. (In Russian)]
3. Blanchard J, Palmer J, Ali E, Cheng L. Complications of Self-Injected Facial Fillers: A Treatment Conundrum

in the UK. *Case Reports in surgery*. 2019;(2019):2041839. Accessed 12.11.2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556252>. DOI:10.1155/2019/2041839

4. Martin DS, Han H, Farley KL. Self injection of topical skin preparation by patient seeking facial volume enhancement: A case report. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2019;12(8):51-54.

5. Henderson R, Reilly DA, Cooper JS. Hyperbaric oxygen for ischemia due to injection of cosmetic fillers: Case report and issues. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global open*. 2018;6(1):e1618. Accessed 12.11.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29464158>. DOI:10.1097/GOX.0000000000001618

6. Hachach-Haram N, Gregori M, Kirkpatrick N, Young R, Collier J. Complications of facial fillers: resource implications for NHS hospitals. *BMJ case reports*. 2013; 2013: bcr2012007141. Accessed 12.11.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23362071>. DOI:10.1136/bcr-2012-007141

7. Savoia A, Accardo C, Vannini F, Di Pasquale B, Baldi A. Outcomes in thread lift for facial rejuvenation: a study performed with happy lift revitalizing. *Dermatology and Therapy*. 2014; 4(1): 103-114. DOI:10.1007/s13555-014-0041-6

8. Wu WTL, Mendelson B. Invited discussion on: Mesh suspension thread for facial rejuvenation. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2020;44(3):775-779. DOI:10.1007/s00266-020-01670-w

9. Kopera D, Palatin M, Bartsch R, Bartsch K, O'Rourke M, Höller S, Baumgartner RR, Prinz M. An open-label uncontrolled, multicenter study for the evaluation of the efficacy and safety of the dermal filler Princess VOLUME in the treatment of nasolabial folds. *BioMed Research International*. 2015;2015:195328. Accessed 12.11.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25821787>. DOI:10.1155/2015/195328

10. Shoshani D, Markovitz E, Monstrey SJ, Narins DJ. The modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: a clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery*. 2008;34(1):85-91. DOI:10.1111/j.1524-4725.2008.34248.x

11. Carruthers A, Carruthers J. A validated facial grading scale: the future of facial ageing measurement tools? *Journal of cosmetic laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2010;12(5):235-241. DOI:10.3109/14764172.2010.514920

12. Kent DM, Steyerberg E, van Klaveren D. Personalized evidence based medicine: predictive approaches to heterogeneous treatment effects. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2018 Dec 10;363:k4245. Accessed 12.11.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30530757>. DOI: 10.1136/bmj.k4245

13. Aguirre-Raya KA, Castilla-Peón MF, Barajas-Nava LA, Torres-Rodríguez V, Muñoz-Hernández O, Garduño-Espinosa J. Self-perception and knowledge of evidence based medicine by physicians. *BMC medical education*. 2016;(16):166. Accessed 12.11.2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27357211>. DOI:10.1186/s12909-016-0681-6

14. Umscheid CA, Maenner MJ, Mull N, Veessenmeyer AF, Farrar JT, Goldfarb S, Morrison G, Albanese MA, Frohna JG, Feldstein DA. Using educational prescriptions to teach medical students evidence-based medicine. *Medical Teacher*. 2016;38(11):1112-1117. DOI: 10.3109/0142159X.2016.1170775

15. Шульмин ВА. Доказательная медицина. Насколько она доказательна? *Сибирское медицинское обозрение*. 2007;43(2):92-96 [Shulmin AV. The evidence-based medicine. How much evidence is it? *Siberian Medical Review*. 2007;43(2):92-96. (In Russian)]

16. Рогова И. Регистрационные испытания медицинских изделий. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2014;(4):10-13. [Rogova I. Registration tests of medical devices. *Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tehnike*. 2014;(4):10-13. (In Russian)]

17. Orth M, Averina M, Chatzipanagiotou S, Faure G, Haushofer A, Kusec V, Machado A, Misbah SA, Oosterhuis W, Pulkki K, Twomey PJ, Wieland E. Opinion: redefining the role of the physician in laboratory medicine in the context of emerging technologies, personalised medicine and patient autonomy ('4P medicine'). *Journal of Clinical Pathology*. 2019;72(3):191-197. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204734

18. Anaya JM, Duarte-Rey C, Sarmiento-Monroy JC, Bardey D, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A. Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(8):833-42. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.06.005

19. Pack AI. Application of Personalized, Predictive, Preventative, and Participatory (P4) Medicine to obstructive sleep apnea. A roadmap for improving care? *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(9):1456-67. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201604-235PS

20. Sagner M, McNeil A, Puska P, Auffray C, Price ND, Hood L, Lavie CJ, Han ZG, Chen Z, Brahmachari SK, McEwen BS, Soares MB, Balling R, Epel E, Arena R. The P4 Health Spectrum - A Predictive, Preventive, Personalized and Participatory Continuum for promoting health span. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017;59(5):506-521. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.08.002

21. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. №186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Ссылка активна на 09.2020 [Order of Minzdravsotsrazvitiya RF dd. 24 April 2018. № 186

«About approval of the Cocept of predictive, preventive and personalized medicine». Accessed September 29, 2020 [In Russian)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662>

22. Белушкина НН, Чемезов АС, Пальцев МА. Персонализированная медицина и организация гериатрической помощи населению. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(3):227-230. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-227-230 [Belushkina NN, Chemezov AS, Paltsev MA. The personalized medicine and organization of geriatric care of population. *Problemy Sotsialnoi Gigieny Zdravookhraneniiai i Istorii Mediciny*. 2019;27(3):227-230. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-3-227-230 (In Russian)]

23. Имаева НА, Потехаев НН, Ткаченко СБ, Шугинина ЕА. Особенности нарушения микроциркуляции при различных типах старения кожи. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(3):107-110 [Imaeva NA, Potekhaev NN, Tkachenko SB, Shuginina EA. Osobennosti narusheniya mikrocirkuljatsii pri razlichnyh tipah starenija kozhi. *Features of Microcirculation Disorders in Various Types of Skin Aging*. 2008;7(3):107-110 (In Russian)]

24. Целуйко СС, Малюк ЕА, Корнеева ЛС, Красавина НП. Морфофункциональная характеристика дермы кожи и ее изменения при старении (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;60(1):111-116. DOI: 10.12737/20130 [Tseluyko SS, Maliuk EA, Korneeva LS, Krasavina NP. Morphofunctional parameters of skin dermis and its changes during aging (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2016;60(1):111-116. DOI: 10.12737/20130 (In Russian)]

25. Long JR, Zhao LJ, Liu PY, Lu Y, Dvornyk V, Shen H, Liu YJ, Zhang YY, Xiong DH, Xiao P, Deng HW. Patterns of linkage disequilibrium and haplotype distribution in disease candidate genes. *BMC Genet*. 2004;(5):11. DOI: 1186/1471-2156-5-11

26. Almeida L, Oliveira J, Guimarães LH, Carvalho EM, Blackwell JM, Castellucci L. Wound healing genes and susceptibility to cutaneous leishmaniasis in Brazil: role of COL1A1. *Infect Genet Evol*. 2015;(30):225-229. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.12.034

27. Inamori Y, Ota M, Inoko H, Okada E, Nishizaki R, Shiota T, Mok J, Oka A, Ohno S, Mizuki N. The COL1A1 gene and high myopia susceptibility in Japanese. *Human Genetics*. 2007;122(2):151-7. DOI: 10.1007/s00439-007-0388-1

28. Khalfallah A, Schrauwen I, Mnejja M, HadjKacem H, Dhoub L, Mosrati MA, Hakim B, Lahmar I, Charfeddine I, Driss N, Ayadi H, Ghorbel A, Van Camp G, Masmoudi S. Association of COL1A1 and TGFB1 polymorphisms with otosclerosis in a Tunisian

population. *Annals of Human Genetics*. 2011;75(5):598-604. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00665.x

29. Cabral WA, Makareeva E, Colige A, Letocha AD, Ty JM, Yeowell HN, Pals G, Leikin S, Marini JC. Mutations near amino end of alpha1(I) collagen cause combined osteogenesis imperfecta/Ehlers-Danlos syndrome by interference with N-propeptide processing. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(19):19259-69. DOI: 10.1074/jbc.M414698200

30. Khera AV, Mason-Suares H, Brockman D, Wang M, VanDenburgh MJ, Senol-Cosar O, Patterson C, Newton-Cheh C, Zekavat SM, Pester J, Chasman DI, Kabrhel C, Jensen MK, Manson JE, Gaziano JM, Taylor KD, Sotoodehnia N, Post WS, Rich SS, Rotter JI, Lander ES, Rehm HL, Ng K, Philippakis A, Lebo M, Albert CM, Kathiresan S. Rare Genetic Variants Associated With Sudden Cardiac Death in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(21):2623-2634. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1060

31. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, Giri A, Jerome RN, Wu JM. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014;211(4):326-35. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.04.006

32. Lee SK, Yi CH, Kim MH, Cheong JY, Cho SW, Yang SJ, Kwack K. Genetic association between functional haplotype of collagen type III alpha 1 and chronic hepatitis B and cirrhosis in Koreans. *Tissue Antigens*. 2008;72(6):539-48. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2008.01144.x

33. Lim ST, Park JK, Park SH, Lee EJ, Kim WN, Min SK. The effects of the elastin polymorphisms on carotid intima-media thickness in women aged 30 - 70. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*. 2018;22(2):18-22. DOI: 10.1016/j.jenb.2018.0012

34. Yanagisawa S, Sakurada Y, Miki A, Matsumiya W, Imoto I, Honda S. The association of elastin gene variants with two angiographic subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120643. DOI: 10.1371/journal.pone.0120643

35. Liu D, Metter EJ, Ferrucci L, Roth SM. TNF promoter polymorphisms associated with muscle phenotypes in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105(3):859-67. DOI: 10.1152/jappphysiol.90655.2008

36. Wu H, Romieu I, Sienra-Monge JJ, del Rio-Navarro BE, Anderson DM, Dunn EW, Steiner LL, Lara-Sanchez Idel C, London SJ. Parental smoking modifies the relation between genetic variation in tumor necrosis factor-alpha (TNF) and childhood asthma. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(4):616-22. DOI: 10.1289/ehp.9740

37. Xu XY, Chen GH, Wu N, Yu L, Huang F, Yang LQ. [Relationship between gene polymorphism of CYP2E1, CYP1A1, IL-4 and medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2009;27(2):71-3.

38. Lv ZT, Gao ST, Cheng P, Liang S, Yu SY, Yang Q, Chen AM. Association between polymorphism rs12722 in COL5A1 and musculoskeletal soft tissue injuries: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;9(20):15365-15374. DOI: 10.18632/oncotarget.23805.

39. Смолякова СА, Олисова ОЮ. Коррекция возрастных изменений кожи у женщин с помощью аминокислотного кластера. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(2):50-57. [Smolyakova SA, Olisova OYu. Correction of age-associated changes in the skin in women by amino acid cluster. *Russian Journal of Skin and Venereal Disease*. 2015;18(2):50-57. (In Russian)]

40. Bogdan Allemann I, Baumann L. Antioxidants used in skin care formulations. *Skin therapy letter*. 2008;13(7):5-9

41. Karna E, Szoka L, Huynh TYL, Palka JA. Proline-dependent regulation of collagen metabolism. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(10):1911-1918. DOI:10.1007/s00018-019-03363-3

42. ГОСТ Р 52379-2005. Ссылка активна на 24.09.2020 [GOST R 52379-2005. Accessed September 24, 2020 (In Russian)]. URL: <http://www.medtran.ru/rus/trials/gost/52379-2005.htm>

43. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;1(8):49-55. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55 [Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Neurology, Neuropsychiatry and Psychosomatics*. 2016;1(8):49-55. DOI:10.14412/2074-2711-2016-1-49-55. (In Russian)]

44. Yiannakopoulou E. Serious and long-term adverse events associated with the therapeutic and cosmetic use of botulinum toxin. *Pharmacology*. 2015;95(1-2):65-69. DOI: 10.1159/000370245

Сведения об авторах:

Борзых Ольга Борисовна, к.м.н., научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(930)4160455; e-mail: kurumchina@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2201901; e-mail: stk99@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий науч. сотрудник, отделение персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(821)6700220; e-mail: naschnaider@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., гл. науч. сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева; адрес: Российская Федерация, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3; гл. науч. сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, г. Казань; тел.: +7(821)6700220; e-mail: nreginaf77@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Author information

Olga B. Borzykh, Cand. Med. Sci., Researcher of the Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(930)4160455; e-mail: kurumchina@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-3651-4703>

Marina M. Petrova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of outpatient therapy and general practice with a PE-course Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2201901; e-mail: stk99@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-8493-0058>

Natalia A. Shnyder, Dr. Med. Sci., Professor, Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev NMRC P.N.; Address: 3, Beherev Str., St.-Petersburg, Russian Federation, 192019; Leading Researcher of the Center of Collective Usage "Molecular and Cellular Technologies", V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(821)6700220; e-mail: naschnaider@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

Regina F. Nasyrova, Dr. Med. Sci., General Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev NMRC P.N.; Address: 3, Beherev Str., St.-Petersburg, Russian Federation, 192019; General Researcher of Research Laboratory OpenLab «Gene and Cell Technologies» of Institute of Fundamental Medicine and Biology (IFMB), Kazan Federal University; Phone: +7(821)6700220; e-mail: nreginaf77@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1874-9434>

Дата поступления: 15.11.2020

Дата рецензирования: 22.02.2021

Принята к печати: 31.03.2021

Received 15 November 2020

Revision Received 22 February 2021

Accepted 31 March 2021