

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv217260>

Научный обзор



Новые подходы к лечению розацеа на основании изучения патогенетических факторов развития заболевания и клинических форм

А.О. Яковлева, Д.А. Вербенко, И.Н. Кондрахина, К.И. Плахова, А.А. Кубанов

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Изучение молекулярных механизмов патогенеза и лечения розацеа остаётся актуальной проблемой в современной дерматологии. В обзоре представлена классификация подтипов розацеа, дана характеристика тяжести течения и особенностей патогенеза заболевания. Описаны современные методы лечения, в том числе с применением ботулинического нейротоксина для коррекции эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа.

Актуальность данной проблемы обусловлена продолжительным течением заболевания, а также особенностями локализации проявлений розацеа, что, как правило, оказывает психотравмирующее воздействие и зачастую служит причиной социальной дезадаптации пациентов с данной патологией.

Наблюдаемый в последнее время рост заболеваемости связан как с особенностями течения дерматоза, для которого характерны частые рецидивы, так и с резистентностью к классическим методам медикаментозной терапии: в результате их длительного применения происходит сокращение периода клинической ремиссии. Совокупность представленных факторов приводит к снижению качества жизни пациентов и обуславливает необходимость поиска более эффективных методов терапии. Среди современных подходов к терапии розацеа наиболее известным является использование ботулинического нейротоксина, однако клинические исследования, достоверно подтверждающие эффективность данной методики, представлены недостаточно широко.

Ключевые слова: розацеа; патогенез; классификация; терапия; нейротоксин.

Для цитирования:

Яковлева А.О., Вербенко Д.А., Кондрахина И.Н., Плахова К.И., Кубанов А.А. Новые подходы к лечению розацеа на основании изучения патогенетических факторов развития заболевания и клинических форм // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 3. С. 251–262. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv217260>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv217260>

Review

New approaches to the treatment of rosacea on the basis pathogenesis factors and clinical forms

Anna O. Yakovleva, Dmitry A. Verbenko, Irina N. Kondrakhina, Ksenia I. Plakhova, Alexey A. Kubanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Uncovering the molecular mechanisms of the rosacea pathogenesis and treatment are still of great importance. The review encompasses the modern knowledge of rosacea classification, characterization of the severity of the course of the subtypes, and pathogenesis features. Recent methods of rosacea treatment are presented, including the use of botulinum neuroprotein for the correction of the erythematous-telangiectatic subtype of the dermatosis.

The relevance of this problem is due to the chronic course of the disease and the peculiarity of the localization of rosacea manifestations that leads to a traumatic effect and often causes social exclusion of patients.

The rise of the rosacea incidences, along with other reasons like characteristics of the course of dermatosis, accompanied by frequent long-term relapses, is due to the resistance to generally accepted methods of drug therapy, often resulting in shortened clinical remission. All the factors lead to decreasing of patient's life quality that require the search for effective therapy approaches. Among modern rosacea therapy, the application of botulinum neuroprotein is widely used; however, the clinical studies confirming the effectiveness of this technique are not presented enough.

Keywords: rosacea; pathogenesis; classification; treatment; botulinum neuroprotein.

To cite this article:

Yakovleva AO, Verbenko DA, Kondrakhina IN, Plakhova XI, Kubanov AA. New approaches to the treatment of rosacea on the basis pathogenesis factors and clinical forms. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(3):251–262. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv217260>

Received: 10.02.2023

Accepted: 15.05.2023

Published: 26.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Розацеа является хроническим рецидивирующим дерматозом, проявляется ангионеврозом кожи лица в проекции тройничного нерва и характеризуется периодами ремиссий и обострений [1].

РОЗАЦЕА: ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Этиология и эпидемиология

Заболевание встречается у представителей всех рас, но чаще у людей с I и II фототипами кожи. У светлокожих жителей Дании, Швеции и Финляндии отмечается самая высокая заболеваемость среди населения [2, 3]. Наиболее выраженные формы розацеа чаще наблюдаются у лиц ирландского происхождения. Распространённость данной патологии значительна: в России заболеваемость розацеа составляет 5–7% и чаще встречается у женщин в возрасте 30–50 лет; заболеваемость за рубежом варьирует от 1 до 20% [3–5]. В последнее время наблюдается рост заболеваемости розацеа, обусловленный не только успехами диагностики, связанными с санитарно-просветительской работой среди населения [6, 7],

но и с особенностями заболевания, для которого характерны частые рецидивы, возникновение резистентности к классическим методам медикаментозной терапии: в результате их длительного применения происходит сокращение периода клинической ремиссии.

Классификация

В 2002 году Национальное общество по изучению розацеа (National Rosacea Society, NRS) на основании данных о патогенезе и специфике клинической картины, с учётом мнения ведущих специалистов разработало классификацию розацеа, что в значительной степени улучшило не только диагностику, но и подходы к лечению. Кроме того, группа экспертов определила критерии клинических проявлений подтипов розацеа, ориентируемых по тяжести течения каждого из них [1, 8].

Клиническая характеристика течения заболевания позволяет выделить 4 основных подтипа розацеа, соответствующих эритематозной, папулопустулёзной, гипертрофической стадиям (табл. 1), причём подтипы розацеа могут сочетаться. Наибольшее распространение получил эритематозно-телеангиэктатический подтип розацеа, частота которого среди прочих подтипов достигает 80% среди российского населения [3]. Кроме того, выделяют атипичные формы течения заболевания (офтальморозацеа, гранулематозная розацеа,

Таблица 1. Характеристика тяжести течения различных форм розацеа

Table 1. Clinical manifestations of different rosacea subtypes

Подтипы розацеа	Клинические проявления		
	Лёгкое течение	Среднетяжёлое течение	Тяжёлое течение
Эритемато-телеангиэктатический подтип	Эритема незначительная, сначала нестойкая, позднее — стойкая	Эритема умеренная, стойкая	Эритема выраженная
	Эпизоды внезапного покраснения (приливы), редкие	Эпизоды внезапного покраснения (приливы), частые	Эпизоды внезапного покраснения (приливы), частые, продолжительные
Папулопустулёзный подтип	Малое количество папул, пустул	Умеренное количество папул, пустул	Множественные папулы, пустулы, могут сливаться в бляшки
Фиматозный подтип (или гипертрофический)	Лёгкая эритема Незначительный отёк Расширенные устья сально-волосяного аппарата («поры»)	Умеренная эритема Умеренный отёк и увеличение носа Умеренная гиперплазия тканей носа	Выраженная эритема Выраженное увеличение носа Значительное разрастание тканей носа
Окулярный подтип (офтальморозацеа)	Незначительные сухость/зуд Незначительное конъюнктивальное инъецирование	Жжение/пощипывание Блефарит, халязион или гордеолум Умеренное конъюнктивальное инъецирование	Боль/светобоязнь Выраженный блефарит, эписклерит Конъюнктивальное и перикорнеальное инъецирование
Телеангиэктазии	Мелкие, едва заметные	Заметные	Множественные заметные
Гранулематозная (люпоидная)	Малое количество плотных желтоватых папул (гранулём), которые после вскрытия могут оставлять на коже рубцы	Умеренное количество плотных желтоватых папул (гранулём), разрешающихся рубцеванием	Множественные плотные папулы (гранулёмы), разрешающиеся рубцеванием

конглобатная, галогеновая, стероидная, грамнегативная, фульминантная, молниеносная, розацеа с солидным персистирующим отёком (болезнь Морбигана; фимы при розацеа: ринофима, гнатофима, метафима, отофима, блефарофима) [5, 7, 9]. Сложность и разнообразие форм розацеа, сочетание клинических признаков поднимают вопрос исследования взаимосвязи патогенетических механизмов, в связи с чем Международный экспертный совет по розацеа (The Global ROSacea COnsensus, ROSCO) регулярно проводит актуализацию классификации на основании новых данных о патофизиологии болезни и клинического опыта [10].

Патогенез

Розацеа является мультифакторным заболеванием, возникновение которого обусловлено сочетанием различных причин, среди которых ведущая роль отводится образу жизни пациентов в сочетании с наличием триггерных факторов [5, 11]. Этиология розацеа до сих пор не изучена до конца, однако в последних исследованиях зарубежных авторов основное место отводится нарушениям в иммунной системе [12]. Наряду с влиянием генетических особенностей пациента рассматривается воздействие экзогенных (алиментарных, метеорологических, экологических, физических, инфекционных — грамотрицательные бактерии, микобактерия туберкулёза, *Helicobacter pylori*; паразитарных — клещ *Demodex folliculorum*) и эндогенных (взаимосвязь с другими заболеваниями — желудочно-кишечными, патологиями эндокринной и иммунной системы, психовегетативными и гемостатическими нарушениями, влиянием сосудистой патологии и вазоактивных пептидов) факторов [5–14].

Ведущим механизмом патогенеза розацеа признаётся сосудистый компонент — генетически обусловленное расположение терминальных сосудов в области лица и нарушение микроциркуляции, однако гистологические исследования подтверждают лишь то, что розацеа является воспалительным заболеванием аппарата волосяных фолликулов и сальных желёз, в результате чего происходит расширение сосудов [14, 15]. Состояние тонуса сосудов может варьировать под воздействием вазоактивных интестинальных пептидов (vasoactive intestinal polypeptide, VIP) и медиаторов, таких как пентагастрин, вазоактивный кишечный пептид, эндофины, брадикинин, серотонин, гистамин и субстанция P, простагландины. Кроме того, у пациентов с розацеа нарушен кожный барьер лица, характеризующийся повышенным pH, аномальным составом жирных кислот и повышенной трансэпидермальной потерей воды. Показано, что гены некоторых белков, отвечающих за формирование защитной структуры кожи, такие как белок плотных контактов и филаггрин, ассоциированы с развитием заболевания [16].

Генетическая предрасположенность к розацеа впервые продемонстрирована в ретроспективном исследовании, где риск развития заболевания у членов семьи

больных розацеа был повышен в 4 раза [17], однако в настоящее время такой риск оценивается на уровне до 50% [18]. Поиск конкретных генетических ассоциаций риска возникновения розацеа выявил связь полиморфизмов генов ферментов системы детоксификации — глутатион-S-трансфераз (GST) GSTT1 и GSTM1 [19]. Обнаружена также зависимость частоты аллелей однонуклеотидных полиморфизмов, расположенных в генах эндотелиального фактора роста сосудов *VEGF*, и рецепторов *VEGR* (rs1870377); *VEGFR2* (rs2305848); в генах рецептора серотонина 2A *HTR2A* (rs6313); *HTR2A* (rs7997012), *EDN1* (rs5370); *P22 Phox* (rs4673) в зависимости от подтипа розацеа [20, 21].

Наиболее значимые ассоциации областей генома с тяжестью симптомов розацеа выявлены при полногеномном анализе (genome wide association study, GWAS) [22]. Так, в интронной области гена фактора регуляции интерферона 4 (*IRF4*) выявлен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs12203592; его расположение внутри специфического для меланоцитов энхансера в значительной степени связано с признаками пигментации. Кроме того, установлено влияние аллельных вариантов SNP rs12203592 на активность экспрессии гена *IRF4*, что может влиять на тяжесть симптомов розацеа. Второй по значимости участок генома соответствует области класса II главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) в хромосомном регионе 6q21. Значимый SNP rs57390839 картируется между генами *PSMB9* (субъединица протеасомы бета-9) и *HLA-DMB* (антиген гистосовместимости HLA класса II, бета-цепь DM). Третий ассоциированный SNP rs1129038 обнаружен в 3'-концевой области гена *HERC2* перед началом гена *OCA2* и маркирует часть блока гаплотипов, который определяет цвет глаз. Ещё один значимый полиморфизм SNP rs12913832, расположенный в интроне гена *HERC2*, оказывает влияние на экспрессию гена *OCA2* в радужной оболочке глаза человека и является общим почти для всех людей с голубыми глазами. Два дополнительных однонуклеотидных маркера SNP rs1129038 и SNP rs12913832 оказались расположены в области энхансеров клеток кожи: например, SNP rs12913832 находится в предполагаемом энхансере в меланоцитах крайней плоти. Четвёртый SNP — SNP rs16891982, связанный с тяжестью симптомов розацеа, находится в гене *SLC45A2*, который кодирует белок-транспортёр, опосредующий синтез меланина и участвующий в фенотипах пигментации. Наиболее значимый вариант ассоциации, наблюдаемый в пятом локусе, представляет собой интронный SNP rs847 в гене интерлейкина 13 — *IL13*. *IL-13* представляет собой цитокин, экспрессируемый Т-хелперами, который ингибирует воспаление мононуклеарных клеток [22]. Итак, участки генома, значимо ассоциированные с тяжестью симптомов розацеа, расположены в областях, ответственных за пигментацию

(*IRF4*, *HERC2*, *OCA2*, *SLC45A2*) и иммунитет (*HLA-DMB* и *IL13*), что согласуется с представлением о патогенезе заболевания, связанным с сочетанным воздействием индивидуально определяемых факторов.

Нормальный полиморфизм генома определяет лишь часть причин развития розацеа. Большую роль в патогенезе розацеа играет кателицидин — эндогенный антимикробный пептид, обеспечивающий защиту первой линии в коже против инфекционных агентов, влияя на местные воспалительные реакции и ангиогенез путём непосредственного воздействия на иммунитет [1, 13]. Защитные свойства врождённой и приобретённой системы иммунитета реализуются через толл-рецепторы (*toll receptors*, TLR) в виде воспалительной реакции, в которую вовлекаются кератиноциты. Воспалительный процесс приводит к локальному увеличению количества цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, усилению выработки активных форм кислорода и окиси азота, что приводит к морфологическим изменениям в коже и провоцирует активацию пролиферации клеток сосудистого эндотелия и в месте повреждения [20, 23, 24]. Дальнейшее развитие воспаления обусловлено секрецией кератиноцитами воспалительных протеаз (матричные металлопротеиназы, калликреинкиназы) и антимикробных пептидов (альфа-, бета-дефензины и кателицидин LL-37).

В настоящее время именно кателицидину LL-37 отводится значимая роль в развитии розацеа: при этом заболевании уровень кателицидинов повышен в коже лица в 10 раз, а уровень калликреин 5 протеаз, активирующих кателицидины, — в 1000 раз [13, 23]. В коже калликреин 5 расщепляет кателицидин LL-37 на провоспалительные фрагменты. Вследствие этого кателицидины индуцируют воспаление, что приводит к повышенной проницаемости сосудов. Кератиноциты в очагах поражения при розацеа экспрессируют повышенное количество TLR2. Их активация ведёт к повышению активности протеаз, которые в свою очередь активируют кателицидины [11].

В отсутствие патологии толл-подобный рецептор 2 (*toll-like receptor 2*, TLR2) на поверхности кератиноцитов стимулируется бактериальным пептидогликаном (*peptidoglycan*, PGN), что активирует сигнальные пути, которые способствуют врождённому иммунному ответу. Однако чрезмерная активация TLR2 может привести к развитию чрезмерного воспаления, наблюдаемого в том числе при розацеа. Показана важная роль рецептора ароматических углеводородов (*aryl hydrocarbon receptor*, AHR) в регуляции транскрипционного ответа кератиноцитов [25]. Стимуляция PGN приводит к тому, что AHR активирует промоторы *IL-1 β* и *IL-6*. В более широком смысле, AHR активирует экспрессию генов, связанных с воспалительным ответом, за счёт усиления передачи сигналов JNK/митогенактивируемой протеинкиназы и увеличения экспрессии транскрипционного

фактора FosB. Кроме того, уровень AHR влияет на экспрессию рецепторов TLR2 и, вероятно, может служить для сдерживания опосредованной TLR2 воспалительной реакции в кератиноцитах посредством отрицательной обратной связи [25].

Недавно показана важная роль внутриклеточного пути передачи сигнала mTORC1 (рапамицинзависимый) в гиперактивации кератиноцитов эпидермиса по механизму положительной обратной связи, а именно: кателицидин LL-37 активирует сигнальный путь mTORC1, связываясь с толл-подобным рецептором врождённого иммунитета TLR2, что приводит к увеличению экспрессии кателицидина в кератиноцитах [26]. Ингибирование сигнального пути mTORC1 с помощью антибиотика рапамицина приводит к исчезновению симптоматики розацеа [27]. В настоящее время проводится первая фаза клинических испытаний рапамицина для терапии розацеа.

Исследования класса специфических рецепторных каналов виниллоидного семейства (*transient receptor potential vanilloid*, TRPV) расширили понятия о роли чувствительных нервных окончаний в развитии воспаления у больных розацеа [28]. Показано, что плотность таких каналов в сенсорных нейронах и кровеносных сосудах увеличена при розацеа, при этом плотность сенсорных нейронов увеличена только у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом. Каждому подтипу розацеа соответствует увеличение плотности определённой комбинации рецепторных каналов виниллоидного семейства: при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе наблюдается увеличение плотности TRPV2, 3 и 4; при папулопустулёзном TRPV2 и 4, а при фиматозном — TRPV 3 и 4. Каждому типу рецептора TRPV соответствует определённая роль: TRPV1 играет роль в вазорегуляции и ноцицепции и активируется капсаицином, теплом и воспалением; TRPV2 связан с системами врождённого иммунитета, ноцицепцией, воспалением, вазорегуляцией и теплочувствительностью; TRPV3 и TRPV4 активируются восприятием тепла. Помимо TRPV1-4, с патогенезом розацеа связан TRPA1, который активируется воздействием специй, таких как коричный альдегид и горчичное масло, а также термическими раздражителями. В экспериментах на мышах коричный альдегид местно индуцировал вазодилатацию, опосредованную TRPA1, что может объяснять явление гиперемии при розацеа.

Отмечается, что при розацеа наблюдается повышенный уровень нейропептидов. Нейропептиды VIP и полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*), а также пептид, связанный с геном кальцитонина *CGRP* (*calcitonin gene-related peptide*), действуют как мощные сосудорасширяющие средства, действующие на клетки гладкой мускулатуры в артериолах, в то время как действие субстанции P превалирует при развитии отёков

и осуществляется через рецептор нейрокина NK1 посткапиллярных венул. Нейропептиды также активируют высвобождение гистамина, вызывающего вазодилатацию, и триптазы, которая является хемотаксическим агентом для фибробластов и матриксных металлопротеиназ, способствующих фиброзу при розацеа. Кроме того, при розацеа нейропептиды стимулируют продукцию IL-1 β и активируют миграцию лейкоцитов посредством активации белка васкулярных молекул клеточной адгезии VCAM-1.

Современные исследования патогенеза папулопустулёзного подтипа розацеа выявили важное значение TRPV4 в кателицидин LL37 управляемой активации тучных клеток. Оказалось, что LL37 может напрямую повышать экспрессию TRPV4 в тучных клетках, что необходимо для полной их дегрануляции. Кателицидининдуцированная активация TRPV4 взаимосвязана с рецептором выброса гистамина MRGX2 [29].

Изучение причин возникновения и развития розацеа выявило важность не только генетической предрасположенности, иммунной и нервной систем, но и их синергизма [30], лежащего в основе понимания комплексной картины молекулярного патогенеза розацеа. Описанный ниже современный подход терапии розацеа базируется на исследованиях ангиогенеза при развитии воспалительного процесса под воздействием нейропептидов.

ТЕРАПИЯ РОЗАЦЕА: НЕЙРОПРОТЕИН

Широкий спектр терапевтических подходов при розацеа определяется разнообразием патогенетических факторов, стадией и многообразием форм заболевания. Терапевтическая тактика в большей степени зависит от клинического типа заболевания. В основе успеха лечения розацеа лежат совместные усилия врача и пациента по определению провоцирующих факторов, обеспечению ежедневного адекватного ухода за кожей. Классические методы наружной терапии постоянно пополняются современными разработками топических препаратов (табл. 2) [1, 6, 31, 32]. В рекомендациях по терапии больных розацеа имеются указания по использованию широкополосных импульсных источников и импульсного лазера на красителях [32]. Разработан инновационный метод трансдермальной редермализации для восстановления кожи у больных розацеа после активной терапии заболевания [33]. В последнее время накапливаются данные успешного применения ботулинического нейропротеина при лечении эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа [34–36].

Ботулинический токсин — нейротоксин, продукт жизнедеятельности грамположительной анаэробной бактерии *Clostridium botulinum*, обуславливающий развитие тяжёлого инфекционного заболевания — ботулизма

Таблица 2. Схемы терапии розацеа в зависимости от формы заболевания

Table 2. Rosacea treatment guide

Системная терапия	Наружная терапия		
	Эритематозно-телеангиэктатический подтип	Папулопустулёзный подтип	Окулярный подтип
Доксициклин по 100–200 мг/сут; 14–21 день. Эритромицин по 0,25 мг 4 раза/сут; 14–21 день. Кларитромицин по 500 мг/сут; 14–21 день. Метронидазол по 1,0–1,5 г/сут; 4–6 нед. Орнидазол по 0,5 г/сут; 10 дней. Изотретиноин по 0,1–0,3 мг/кг массы тела 1 раз/сут; 4–6 мес	Бримонидин гель 0,5%. Метронидазол, гель 0,75%, крем 1%. Азелаиновая кислота, крем 15%	Метронидазол, гель 0,75%; крем 1%. Азелаиновая кислота, крем 15%. Клиндамицина фосфат, гель 1%. Такролимус, мазь 0,33%. Пимекролимус, крем 1%. Бензоила пероксид, гель 2,5–5–10%. Адапален 0,1% крем, гель	Препараты искусственной слезы. Препараты фузидиевой к-ты и метронидазола на края век. Системные тетрациклины
Физиотерапевтические методики	Селективный фототермолиз: IPL/OPL/BBL (диапазон 400–1400 нм). Nd:Yag: лазеры (1064 нм). КТР (калий-титанил-фосфатные) лазеры (595 нм). Микротоковая терапия; криотерапия		
Поддерживающая терапия	Метронидазол, гель 0,75%, 2 раза/нед; 6 мес. Азелаиновая кислота, гель 15%, 2 раза/день; 6 мес. Ксантинола никотинат по 300 мг 2 раза/сут; 4 нед. Белладоны алкалоиды + фенobarбитал + эрготамин по 1 таблетке 2 раза/сут; 4 нед		
Альтернативная терапия (off label use)	Нейропротеин		

[34]. Существуют 7 различных серотипов ботулинического токсина: А, В, С1, D, E, F, G [37].

С 1994 года на территории Российской Федерации разрешён к применению онаботоксин по неврологическим показаниям. В 1999 году разрешён к применению аботулотоксин, также по неврологическим показаниям. Только в 2004 году зарегистрирован в эстетической медицине и в 2008 году зарегистрирован на территории Российской Федерации инкоботулиновый токсин по неврологическим показаниям и с целью коррекции мимических морщин. В 2002 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) впервые получило разрешение на применение ботулинического токсина для коррекции мимических морщин, а в 2004 году препарат был впервые одобрен для лечения гипергидроза области подмышечной впадины (*r. axillaris*) на территории США. В 2019 году на территории Российской Федерации зарегистрирована первая в мире жидкая стабильная форма ботулинического токсина типа А российского производства [38].

Локальное введение нейротропина в лечебных дозах приводит к развитию дозозависимой хемоденервации и долговременному расслаблению мышц. Процесс реиннервации мышц индивидуален, в среднем происходит в течение 4–6 месяцев, определяя диапазон между эффективной и токсической дозами.

Ботулинотерапия обычно хорошо переносится пациентами, побочные эффекты немногочисленны, обратимы и представлены в основном локальной слабостью близлежащих к месту инъекции мышц. Соблюдение разработанных на основе клинического опыта правил применения ботулинотерапии позволяет сохранить чувствительность пациентов к токсину на протяжении длительного периода лечения.

Терапевтический эффект использования ботулинического токсина заключается в стимуляции обновления кератиноцитов, ингибировании секреторной активности потовых и сальных желёз за счёт воздействия на парасимпатическую нервную систему. Противовоспалительное действие ботулотоксина типа А обусловлено блокированием биологических эффектов вещества Р и других медиаторов воспаления [39].

Предполагается, что под действием нейротропина происходит ингибирование высвобождения ацетилхолина из периферических нервных волокон, а также медиаторов воспаления — субстанции Р и белка CGRP, модулирующих дилатацию кровеносных сосудов и ингибирование дегрануляции тучных клеток.

Ещё один возможный механизм действия нейротропина заключается во влиянии нейротропина на тучные клетки, которые также вовлечены в патогенез нейрогенного воспаления при розацеа. Гистамин, выделяемый при их дегрануляции, обуславливает повышение проницаемости сосудистой стенки, приток воспалительных

элементов, а также жжения и зуда, сопровождающего розацеа [40].

В работе, опубликованной в *Journal of Dermatological Science* [41], изучили влияние нейротропина на тучные клетки человека и мыши. Для этого клетки обрабатывали ботулотоксином типов А и В, а также контрольным раствором, а затем с помощью вещества 48/80 [поли(2-метокси-5-N-метиламиноэтил)метиленилфенил] вызывали дегрануляцию тучных клеток. Выяснилось, что предварительное воздействие на клетки ботулотоксинов обоих типов существенно снижало интенсивность дегрануляции по сравнению с контрольной группой клеток.

С помощью антимикробного белка кателицидина LL-37 учёные индуцировали розацеаподобное состояние у мышей. Предварительно было выполнено внутридермальное введение онаботулотоксина типа А, определялась незначительная эритема и менее выраженная дегрануляция тучных клеток, также снижалась экспрессия мРНК таких биомаркеров розацеа, как СМА1, КЛК5, MMP9 и TRPV2, обычно повышенных при заболевании [41]. Эти данные свидетельствуют о том, что ботулотоксин типа А уменьшает воспаление кожи, связанное с розацеа, путём непосредственного ингибирования дегрануляции тучных клеток.

Международная группа учёных опубликовала обзор по использованию ботулотоксина при розацеа на основании анализа статей из международной базы медицинских и биологических исследований [42]. Все работы отличались по количеству применяемого нейротропина в пределах от 12 до 6 МЕ/см² поражённой кожи, а также по частоте процедур и интервалу между ними, однако во всех заявлен положительный результат применения ботулотоксина.

В одном из исследований изучалась эффективность инкоботулотоксина А у 9 пациентов с эритематозно-телеангиэктатическими подтипами розацеа. Четырём участникам исследования было инъецировано 20 МЕ нейротропина. Через 4 недели после процедуры отмечалось существенное улучшение в виде уменьшения клинических проявлений розацеа по сравнению с отсутствием значительных изменений в контрольной группе [43–45].

Эффективность мезотерапевтической техники введения ботулотоксина в дозе 0,05 мл (10 МЕ в 1 мл) на 0,5 см² кожного покрова оценивали через 14 дней после процедуры: отмечено значительное уменьшение степени выраженности эритемы [36, 46]. Результаты исследования эффективности онаботулотоксина А в дозе 25 МЕ нейротропина (диапазон 15–25 Ед) у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа выявили существенное улучшение в виде уменьшения клинических проявлений розацеа. Единственным побочным эффектом была незначительная боль от инъекций [47].

В рамках контролируемого рандомизированного исследования, целью которого было изучение эффективности нейропротеина в сочетании с широкополосным светом у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа, также подтверждена эффективность использования ботулотоксина. Инъекции проводили трижды с интервалом 1 раз в месяц. По сравнению с контрольной группой, получавшей лечение широкополосным светом и внутридермальные инъекции 0,9% NaCl, в группе исследования, получавшей лечение широкополосным светом и внутридермальные инъекции нейропротеина, степень выраженности эритемы значительно снизилась. Различия оказались значимыми уже через 3 месяца, затем через 6 и в течение последующих 3 месяцев [48].

Российскими исследователями проведено исследование эффективности применения ботулотоксина А с помощью инъекций в мезотехнике для лечения пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа. В результате применения визуальной аналоговой шкалы установлена положительная роль применения ботулотоксина А, а также получены данные о влиянии триггерных факторов и сопутствующих патологиях. Показаны эффективность метода ботулинотерапии при розацеа и необходимость дальнейших исследований для оптимизации дозы и кратности введения ботулинического токсина типа А для улучшения достигнутых показателей терапии [49]. Клинические примеры применения внутрикожных инъекций ботулотоксина, представленные другой группой российских учёных, подтвердили эффективность и безопасность подхода для уменьшения эритемы и гиперемии при розацеа [50]. Период ремиссии после ботулинотерапии составил от 2 до 4 месяцев. По мнению авторов, ботулинотерапия может выступать альтернативным методом терапии у пациентов с рефрактерной к стандартным методам лечения стойкой эритемой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре представлены практическое и теоретическое обоснование использования нейропротеина при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа.

В настоящее время показания к использованию нейропротеина при розацеа не зарегистрированы, однако, ссылаясь на Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ¹ в части «назначение и применение лекарственных препаратов, <...> не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи или не предусмотренных соответствующей клинической рекомендацией, допускаются в случае наличия медицинских показаний

(индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии», это подтверждает и Порядок назначения лекарственных препаратов, утверждённый Приказом Минздрава РФ от 14.01.2019 № 4н².

Таким образом, при назначении препарата off-label врач должен получить решение врачебной комиссии. Использование нейропротеина является перспективным в терапии розацеа и рекомендуется в качестве монотерапии либо поддерживающей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.О. Яковлева — поиск литературы в базах данных, концептуализация исследования, подготовка черновика рукописи; Д.А. Вербенко — анализ литературных материалов, подготовка текста рукописи, редактирование статьи; И.Н. Кондрахина — редактирование рукописи; К.И. Плахова — редактирование статьи; А.А. Кубанов — общее руководство подготовкой обзора, окончательное редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.O. Yakovleva — search for literature in databases, conceptualization of research, preparation of a draft of the manuscript; D.A. Verbenko — analysis of literary materials, preparation of the text of the manuscript, editing of the article; I.N. Kondrakhina — editing of the manuscript; K.I. Plakhova — editing of the article; A.A. Kubanov — general management of the preparation of the review, final editing.

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2022). Режим доступа: <https://perevozcrb.ru/wp-content/uploads/2022/11/323fz-2022.pdf>.

² Приказ Минздрава России от 14.01.2019 N 4н (ред. от 08.10.2020) «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.03.2019 N 54173). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321140/.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Аравийская Е.Р., Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология. Москва: Деловой экспресс, 2015. С. 528–541.
2. Alexis A.F., Callender V.D., Baldwin H.E., et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 80, N 6. P. 1722–1729. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049
3. Tan J., Schöfer H., Araviiskaia E., et al. RISE study group. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia: The RISE study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, N 3. P. 428–434. doi: 10.1111/jdv.13556
4. Rainer B.M., Kang S., Chien A.L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment // *Dermatoendocrinol*. 2017. Vol. 9, N 1. P. e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574
5. Снарская Е., Русина Т. Современные представления о патогенезе и классификации розацеа // *Врач*. 2019. Т. 30, N 3. С. 17–20. doi: 10.29296/25877305-2019-03-03
6. Жильцова Е.Е., Межевая К.В., Исаков С.А. Современные аспекты распространенности и клиники розацеа // *Лечащий врач*. 2019. № 9. С. 80–82. doi: 10.26295/OS.2019.45.15.017
7. Снарская Е.С., Русина Т.С. Современные представления о патогенезе и лечении эритематозно-телеангиэктатического субтипа розацеа // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 4. С. 367–374. doi: 10.17816/dv87993
8. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., et al. Standard classification of rosacea: Report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2002. Vol. 46, N 4. P. 584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
9. Прохоренков В.И., Михель Д.И., Гузей Т.Н. Розацеа: современные аспекты этиологии и патогенеза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2015. № 1. С. 4–14. doi: 10.17116/klinderma201514-11
10. Schaller M., Almeida L.M., Bewley A., et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: Update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 182, N 5. P. 1269–1276. doi: 10.1111/bjd.18420
11. Самцов А.В. Эволюция представлений о розацеа // *Opinion Leader*. 2020. № 39. С. 53–58.
12. Ahn C.S., Huang W.W. Rosacea pathogenesis // *Dermatol Clin*. 2018. Vol. 36, N 2. P. 81–86. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001
13. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A., et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea // *Nat Med*. 2007. Vol. 13, N 8. P. 975–980. doi: 10.1038/nm1616
14. Слесаренко Н.А., Леонова М.А., Бакулев А.Л., и др. Роль *Helicobacter pylori* как триггерного фактора в развитии розацеа и влияние ее эрадикации на течение дерматоза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012. Т. 88, № 2. С. 33–39. doi: 10.25208/vdv664
15. Кубанова А.А., Махакова Ю.Б. Розацеа: распространенность, патогенез, особенности клинических проявлений // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 3. С. 36–45.
16. Wang U., Wang B., Huang Y., et al. Multi-Transcriptomic analysis and experimental validation implicate a central role of STAT3 in skin barrier dysfunction induced aggravation of rosacea // *J Inflammation Res*. 2022. N 15. P. 2141–2156. doi: 10.2147/JIR.S356551
17. Abram K., Silm H., Maarros H.I. Risk factors associated with rosacea // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 5. P. 565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
18. Свирцевская Е.В., Матушевская Е.В., Матушевская Ю.И. Актуальные вопросы патогенеза и терапии розацеа // *Клиническая дерматология и венерология*. 2017. № 4. С. 4–12. doi: 10.17116/klinderma20171644-13
19. Yazici A.C., Tamer L., Ikizoglu G., et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea // *J Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006. Vol. 22. P. 208–210. doi: 10.1111/j.1600-0781.2006.00220.x
20. Агафонова Е.В., Круглова Л.С., Авагумян М.А. Генетические маркеры розацеа // *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. Т. 25, № 4. С. 137–144. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16297
21. Hayran Y., Lay I., Mocan M.C., et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, N 2. P. 348–354. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.055
22. Aponte J.L., Chiano N.M., Yerges-Armstrong L.M., et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes // *Human Molecular Genetics*. 2018. Vol. 27, N 15. P. 2762–2772. doi: 10.1093/hmg/ddy184
23. Park B.W., Ha J.M., Cho E.B., et al. A study on vitamin D and cathelicidin status in patients with rosacea: Serum level and tissue expression // *Ann Dermatol*. 2018. Vol. 30, N 2. P. 136–142. doi: 10.5021/ad.2018.30.2.136
24. Давыдова А.В., Бакулев А.Л., Моррисон А.В., Леонова М.А. Молекулярные механизмы патогенеза розацеа (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013. Т. 9, № 3. С. 561–565.
25. Wang L., Cheng B., Ju Q., Sun B.K. AhR regulates peptidoglycan-induced inflammatory gene expression in human keratinocytes // *J Innat Immun*. 2022. Vol. 14, N 2. P. 124–134. doi: 10.1159/000517627
26. Deng Z., Chen M., Liu Y., et al. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea // *EMBO Mol Med*. 2021. Vol. 13, N 5. P. e13560. doi: 10.15252/emmm.202013560
27. Peng Q., Sha K., Liu Y., et al. mTORC1-Mediated angiogenesis is required for the development of rosacea // *Front Cell Dev Biol*. 2021. N 9. P. 751–785. doi: 10.3389/fcell.2021.751785
28. Choi J.E., Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation // *Semin Immunopathol*. 2018. Vol. 40, N 3. P. 249–259. doi: 10.1007/s00281-018-0675-z
29. Shih Y.H., Xu J., Kumar A., et al. Alterations of immune and keratinization gene expression in papulopustular rosacea by whole transcriptome analysis // *J Investigative Dermatol*. 2020. Vol. 140, N 5. P. 1100–1103.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.021
30. Mueller S.N. Neural control of immune cell trafficking // *J Exp Med*. 2022. Vol. 219, N 3. P. e20211604. doi: 10.1084/jem.202116041
31. Олисова О.Ю., Анпилогова Е.М. Лечение розацеа сегодня: достижение полностью чистой кожи — наша реальность // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020. Т. 23, № 5. С. 324–333. doi: 10.17816/dv49867
32. Русина Т.С., Снарская Е.С. Эритематозно-телеангиэктатический тип розацеа: оптимизация диагностики и разработка

комплексной терапии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019. Т. 22, № 3–4. С. 111–119.

33. Ромашкина А.С., Олисова О.Ю., Снарская Е.С. Трансдермальная редермализация при розацеа: процедуры REHAB в межрецидивный период // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020. Т. 23, № 3. С. 182–187. doi: 10.17816/dv48901

34. Capec P., Dicherson T.J. Sensing the deadliest toxin: Technologist for botulinum neurotoxin // *Toxins (Basel)*. 2010. Vol. 2, N 1. P. 24–53. doi: 10.3390/toxins2010024

35. Scala J., Vojvodic A., Vojvodic P., et al. Botulin toxin use in rosacea and facial flushing treatment // *Open Access Maced J Med Sci*. 2019. Vol. 7, N 18. P. 2985–2987. doi: 10.3889/oamjms.2019.784

36. Rainer B.M., Kang S., Chien A.L. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment // *Dermatoendocrinol*. 2017. Vol. 9, N 1. P. e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574

37. Field M., Splevins A., Picaut P., et al. Abobotulinumtoxin A (Dysport), Onabotulinumtoxin A (Botox), and Incobotulinumtoxin A (Xeomin) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients // *Toxins (Basel)*. 2018. Vol. 10, N 12. P. 535. doi: 10.3390/toxins10120535

38. Артеменко А.П., Дутикова Е.М., Забненкова О.В., и др. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание / под ред. С.Л. Тимербаевой. Москва: Практическая медицина, 2018. 416 с.

39. Calvisi L., Diaspro A., Sito G. Microbotox: A prospective evaluation of dermatological improvement in patients with mild-to-moderate acne and erythematotelangiectatic rosacea // *J Cosmet Dermatol*. 2022. Vol. 21, N 9. P. 3747–3753. doi: 10.1111/jocd.14692

40. Carmichael N.M., Dostrovsky J.O., Charlton M.P. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin // *PAIN*. 2010. Vol. 149, N 2. P. 316–324. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.024

41. Eun J., Werbel T., Wang Z., et al. Botulinum toxin blocks mast

cells and prevents rosacea like inflammation // *J Dermatol Sci*. 2019. Vol. 93, N 1. P. 58–64. doi: 10.1016/j.jderm.2018.12.004

42. Dayan S.H., Ashourian N., Cho K. A pilot, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of incobotulinumtoxin A injections in the treatment of rosacea // *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, N 6. P. 549–554.

43. Odo M.E., Odo L.M., Farias R.V., et al. Botulinum toxin for the treatment of menopausal hot flashes: A pilot study // *Dermatol Surg*. 2011. Vol. 37, N 11. P. 1579–1583. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02109.x

44. Bloom B.S., Payongayong L., Mourin A., Goldberg D.J. Impact of intradermal abobotulinumtoxin A on facial erythema of rosacea // *Dermatol Surg*. 2015. Vol. 41, Suppl. 1. P. S9–16. doi: 10.1097/DSS.0000000000000277

45. Bharti J., Sonthalia S., Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea // *J Am Acad Dermatol*. 2018. Vol. S0190-9622(18)30808-9. P. 30808–30809. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.014

46. Friedman O., Koren A., Niv R., et al. The toxic edge—A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea // *Lasers Surg Med*. 2019. Vol. 51, N 4. P. 325–331. doi: 10.1002/lsm.23023

47. Schlessinger J., Gilbert E., Cohen J.L., Kaufman J. New uses of abobotulinumtoxin A in aesthetics // *Aesthet Surg J*. 2017. Vol. 37, Suppl. 1. P. S45–S58. doi: 10.1093/asj/sjx005

48. Tong Y., Luo W., Gao Y., et al. A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea // *Dermatol Ther*. 2022. Vol. 35, N 5. P. e15395. doi: 10.1111/dth.15395

49. Егорова О.А. Применение ботулинического токсина типа А у пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа // *Медицинский алфавит*. 2019. Т. 2, № 26. С. 100–104. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-100-104

50. Вербовая Е.Д., Родина А.Л. Ботулинотерапия в лечении больных розацеа // *Медицинский алфавит*. 2022. № 8. С. 103–106. doi: 10.33667/2078-5631-2022-8-103-106

REFERENCES

- Kubanova AA, Kubanov AA, Araviiskaia ER, Samcov AV. Federal clinical recommendation of rosacea. *Dermatovenerology*. Moscow: Business Express; 2015. P. 528–541. (In Russ).
- Alexis AF, Callender VD, Baldwin HE, et al. Global epidemiology and clinical spectrum of rosacea, highlighting skin of color: Review and clinical practice experience. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1722–1729. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.049
- Tan J, Schöfer H, Araviiskaia E, et al.; RISE study group. Prevalence of rosacea in the general population of Germany and Russia: The RISE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(3):428–434. doi: 10.1111/jdv.13556
- Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574
- Snarskaya E, Rusina T. Contemporary views of the pathogenesis and classification of rosacea. *Vrach*. 2019;30(3):17–21. (In Russ). doi: 10.29296/25877305-2019-03-03
- Zhiltsova EE, Mezhevaya KV, Isakov SA. Modern aspects of the prevalence and clinic of rosacea. *Attending Physician*. 2019;(9):80–82. (In Russ). doi: 10.26295/OS.2019.45.15.017
- Snarskaya ES, Rusina TS. Modern concepts of erythematotelangiectatic rosacea pathogenesis and treatment. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2021;24(4):367–374. (In Russ). doi: 10.17816/dv87993
- Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standart classification of rosacea: Report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584–587. doi: 10.1067/mjd.2002.120625
- Prokhorenkov VI, Mikhel DV, Guzey TN. Rosacea: Modern aspects of the etiology and pathogenesis. *Clin Dermatol Venereol*. 2015;(1):4–14. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma201514-11
- Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: Update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1269–1276. doi: 10.1111/bjd.18420
- Samtsov AV. The evolution of ideas about rosacea. *Opinion Leader*. 2020;(39):53–58. (In Russ).
- Ahn CS, Huang WW. Rosacea Pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):81–86. doi: 10.1016/j.det.2017.11.001
- Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*. 2007;13(8):975–980. doi: 10.1038/nm1616

14. Slesarenko NA, Leonova MA, Bakulev AL, et al. Role of the *Helicobacter pylori* as a trigger factor in the development of rosacea and effect of its eradication on the course of dermatosis. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2012;88(2):33–39. (In Russ). doi: 10.25208/vdv664
15. Kubanova AA, Mahakova YB. Rosacea: Prevalence, pathogenesis, particular features of clinical manifestations. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2015;(3):36–45. (In Russ).
16. Wang U, Wang B, Huang Y, et al. Multi-transcriptomic analysis and experimental validation implicate a central role of STAT3 in skin barrier dysfunction induced aggravation of rosacea. *J Inflammation Res*. 2022;(15):2141–2156. doi: 10.2147/JIR.S356551
17. Abram K, Silm H, Maaros HI. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):565–571. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03472.x
18. Svirshchetskaya EV, Matushevskaya EV, Matushevskaya YI. Topical issues of the pathogenesis and treatment of rosacea. *Clin Dermatol Venereol*. 2017;(4):4–12 (In Russ). doi: 10.17116/klinderm20171644-13
19. Yazici AC, Tamer L, Ikizoglu G, et al. GSTM1 and GSTT1 null genotypes as possible heritable factors of rosacea. *J Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006;22:208–210. doi: 10.1111/j.1600-0781.2006.00220.x
20. Agafonova EV, Kruglova LS, Avagumyn MA. Genetic markers of rosacea. *J New Med Technologies*. 2018;25(4):137–144. (In Russ). doi: 10.24411/1609-2163-2018-16297
21. Hayran Y, Lay I, Mocan MC, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in patients with rosacea: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):348–354. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.055
22. Aponte JL, Chiano NM, Yerges-Armstrong LM, et al. Assessment of rosacea symptom severity by genome-wide association study and expression analysis highlights immuno-inflammatory and skin pigmentation genes. *Human Molecular Genetics*. 2018;27(15):2762–2772. doi: 10.1093/hmg/ddy184
23. Park BW, Ha JM, Cho EB, et al. A study on vitamin D and cathelicidin status in patients with rosacea: Serum level and tissue expression. *Ann Dermatol*. 2018;30(2):136–142. doi: 10.5021/ad.2018.30.2.136
24. Davydova AM, Bakulev AL, Morrison AM, Leonova MA. Molecular mechanisms of rosacea pathogenesis. *Saratov State Med University J*. 2013;9(3):561–565. (In Russ).
25. Wang L, Cheng B, Ju Q, Sun BK. AhR regulates peptidoglycan-induced inflammatory gene expression in human keratinocytes. *J Innat Immun*. 2022;14(2):124–134. doi: 10.1159/000517627
26. Deng Z, Chen M, Liu Y, et al. A positive feedback loop between mTORC1 and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *EMBO Mol Med*. 2021;13(5):e13560. doi: 10.15252/emmm.202013560
27. Peng Q, Sha K, Liu Y, et al. mTORC1-Mediated angiogenesis is required for the development of rosacea. *Front Cell Dev Biol*. 2021;(9):751–785. doi: 10.3389/fcell.2021.751785
28. Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):249–259. doi: 10.1007/s00281-018-0675-z
29. Shih YH, Xu J, Kumar A, et al. Alterations of immune and keratinization gene expression in papulopustular rosacea by whole transcriptome analysis. *J Investigative Dermatol*. 2020;140(5):1100–1103.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.09.021
30. Mueller SN. Neural control of immune cell trafficking. *J Exp Med*. 2022;219(3):e20211604. doi: 10.1084/jem.202116041
31. Olisova OY, Anpilogova EM. Current management options for rosacea: Clear skin is our reality. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2020;23(5):324–333. (In Russ). doi: 10.17816/dv49867
32. Rusina TS, Snarskaya ES. Erythematotelangiectatic rosacea: The optimization of diagnostics and therapy. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2019;22(3-4):111–119. (In Russ).
33. Romashkina AS, Olisova OY, Snarskaya ES. Transdermal redermalization in rosacea: Rehab procedures in intercurrent period. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2020;23(3):182–187. (In Russ). doi: 10.17816/dv48901
34. Capec P, Dicherson TJ. Sensing the deadliest toxin: Technologist for botulinum neurotoxin. *Toxins (Basel)*. 2010;2(1):24–53. doi: 10.3390/toxins2010024
35. Scala J, Vojvodic A, Vojvodic P, et al. Botulin toxin use in rosacea and facial flushing treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(18):2985–2987. doi: 10.3889/oamjms.2019.784
36. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361574. doi: 10.1080/19381980.2017.1361574
37. Field M, Splevins A, Picaut P, et al. Abobotulinumtoxin A (Dysport), Onabotulinumtoxin A (Botox), and Incobotulinumtoxin A (Xeomin) neurotoxin content and potential implications for duration of response in patients. *Toxins (Basel)*. 2018;10(12):535. doi: 10.3390/toxins10120535
38. Artemenko AR, Dutikova EM, Zabnenkova OV, et al. The ABC of botulinum therapy: A scientific and practical publication. Ed. by S.L. Timerbayeva. Moscow: Practical Medicine; 2018. 416 p. (In Russ).
39. Calvisi L, Diaspro A, Sito G. Microbotox: A prospective evaluation of dermatological improvement in patients with mild-to-moderate acne and erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):3747–3753. doi: 10.1111/jocd.14692
40. Carmichael NM, Dostrovsky JO, Charlton MP. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *PAIN*. 2010;149(2):316–324. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.024
41. Eun J, Werbel T, Wang Z, et al. Botulinum toxin blocks mast cells and prevents rosacea like inflammation. *J Dermatol Sci*. 2019;93(1):58–64. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.12.004
42. Dayan SH, Ashourian N, Cho K. A pilot, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of incobotulinumtoxin A injections in the treatment of rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(6):549–554.
43. Odo ME, Odo LM, Farias RV, et al. Botulinum toxin for the treatment of menopausal hot flashes: A pilot study. *Dermatol Surg*. 2011;37(11):1579–1583. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02109.x
44. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxin A on facial erythema of rosacea. *Dermatol Surg*. 2015;4(Suppl 1):S9–16. doi: 10.1097/DSS.0000000000000277
45. Bharti J, Sonthalia S, Jakhar D. Mesotherapy with Botulinum toxin for the treatment of refractory vascular and papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2018;S0190–9622(18)30808–30809. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.014
46. Friedman O, Koren A, Niv R, et al. The toxic edge—A novel treatment for refractory erythema and flushing of rosacea. *Lasers Surg Med*. 2019;51(4):325–331. doi: 10.1002/lsm.23023

47. Schlessinger J, Gilbert E, Cohen JL, Kaufman J. New Uses of abobotulinumtoxin A in aesthetics. *Aesthet Surg J.* 2017;37(Suppl 1):S45–S58. doi: 10.1093/asj/sjx005

48. Tong Y, Luo W, Gao Y, et al. A randomized, controlled, split-face study of botulinum toxin and broadband light for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *Dermatol Ther.* 2022;35(5):e15395. doi: 10.1111/dth.15395

49. Egorova OA. Use of botulinum toxin type A in patients with erythematous-telangiectatic rosacea. *Medical Alphabet.* 2019;2(26):100–104. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-100-104

50. Verbovaya ED, Rodina AL. Botulinum therapy in treatment of patients with rosacea. *Medical Alphabet.* 2022;(8):103–106. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2022-8-103-106

ОБ АВТОРАХ

* Яковлева Анна Олеговна;

адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-3979>;

eLibrary SPIN: 7243-0586;

e-mail: yakovleva.a@hotmail.com

Вербенко Дмитрий Анатольевич, канд. биол. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>;

eLibrary SPIN: 8261-6561;

e-mail: verbenko@gmail.com

Кондрахина Ирина Никифоровна, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>;

eLibrary SPIN: 8721-9424;

e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Плахова Ксения Ильинична, д-р мед. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>;

eLibrary SPIN: 7634-5521;

e-mail: plahova@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;

eLibrary SPIN: 8771-4990;

e-mail: alex@cnikvi.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* Anna O. Yakovleva;

address: 3/6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8373-3979>;

eLibrary SPIN: 7243-0586;

e-mail: yakovleva.a@hotmail.com

Dmitry A. Verbenko, Cand. Sci. (Biol.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-7694>;

eLibrary SPIN: 8261-6561;

e-mail: verbenko@gmail.com

Irina N. Kondrakhina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>;

eLibrary SPIN: 8721-9424;

e-mail: kondrakhina77@gmail.com

Ksenia I. Plakhova, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4169-4128>;

eLibrary SPIN: 7634-5521;

e-mail: plahova@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;

eLibrary SPIN: 8771-4990;

e-mail: alex@cnikvi.ru