

Механизм действия ботулинического токсина типа А

А. Р. Артеменко, кандидат медицинских наук, ГОУ ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова

А. Л. Куренков, доктор медицинских наук, Научный центр здоровья детей РАМН

С. С. Никитин, доктор медицинских наук, НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

О. Р. Орлова, доктор медицинских наук, профессор, ГОУ ФППОВ ММА им. И. М. Сеченова

Москва, Россия

1 ВВЕДЕНИЕ

Ботулинический токсин типа А (БТА) в качестве лекарственного препарата широко применяется в клинической медицине в последние два десятилетия. Сегодня известно более 100 потенциальных показаний для терапевтического применения БТА. Опубликованы сотни научных статей и руководств, посвященных клиническому использованию ботулотоксина. Пролечены миллионы пациентов. В настоящее время это уникальное лекарственное средство используется в клинической практике врачей самых разных специальностей: неврологов, косметологов, дерматологов, пластических хирургов, офтальмологов, стоматологов, ортопедов, ортодонтон, отоларингологов, онкологов, реабилитологов, гастроэнтерологов, урологов, проктологов, гинекологов даже психотерапевтов.

Уникальный механизм действия БТА, локальность воздействия, возможность введения в любую доступную зону, хорошая переносимость лечения, безопасность, отсутствие системных побочных эф-

фектов и большая продолжительность действия, доказанные на основе строгих научных исследований, определяют терапевтическую ценность ботулотоксина [1, 2].

Как известно, БТА — самый сильный природный яд. Употребление продуктов, зараженных спорами анаэробных бактерий *Clostridium botulinum* и не прошедших достаточную тепловую обработку, приводит к пищевому ботулизму — отравлению ботулиническим токсином.

Бактерии *Clostridium botulinum* продуцируют токсины семи разных серотипов (А, В, С, D, Е, F и G). Именно токсины серотипов А, В, и F чаще всего определяют развитие у человека ботулизма.

Токсины всех серотипов тормозят высвобождение ацетилхолина (АХ), однако по характеру оказываемого воздействия и его эффективности они значительно отличаются друг от друга. Для создания терапевтических препаратов используют только токсины серотипов А и В. Из них БТА — самый изученный и широко используемый в лечебной практике токсин.

Установлено, что природный БТА представляет собой комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина и нескольких нетоксичных протеинов [3] (**рис. 1**).

А. Р. Артеменко и соавторы. Механизм действия ботулинического токсина типа А // Пластическая хирургия и косметология. 2010(1)

Широкое применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в клинической практике обусловлено его уникальным механизмом действия. В статье рассматриваются основные пресинаптические и постсинаптические эффекты БТА, а также механизмы, лежащие в основе обезболивающего действия. Показано не прямое центральное действие БТА на спинальном и церебральном уровнях. Постоянное уточнение механизмов действия БТА открывает новые возможности для его терапевтического использования.

Ключевые слова:

ботулинический токсин типа А, пресинаптические и постсинаптические эффекты, механизмы обезболивающего действия

A.R. Artyemenko and coauthors. Mechanism of action of the botulinum toxin type A. Plastic Surgery and Cosmetology, 2010(1)

The wide use of botulinum toxin type A drugs in the clinical practice is provided by its unique mechanism of action. The article considers basic presynaptic and postsynaptic effects of the botulinum toxin type A, as well as analgetic action mechanisms. The indirect central action of the botulinum toxin type A at the spinal and cerebral levels is shown. The permanent review of the mechanism of action of the botulinum toxin type A opens new possibilities for its therapeutic application.

Key words:

botulinum toxin type A, presynaptic and postsynaptic effects, mechanisms of analgetic action

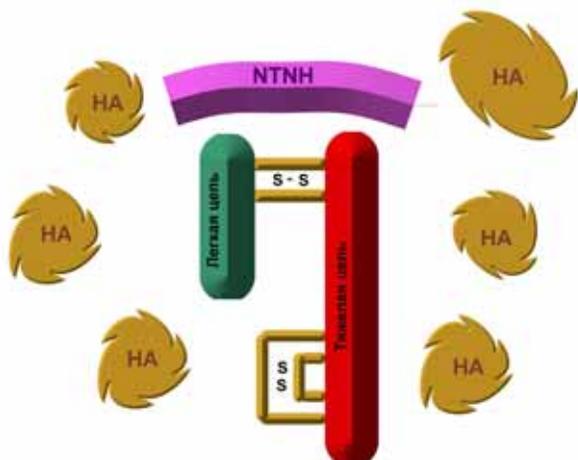


Рис. 1. Структура природного БТА-комплекса. Нейротоксин, состоящий из двух субъединиц, соединенных дисульфидным (-S-S-) мостиком, удерживает около себя ряд нетоксичных протеинов: несколько гемагглютининов (HA) и негемагглютинин (NTNH)

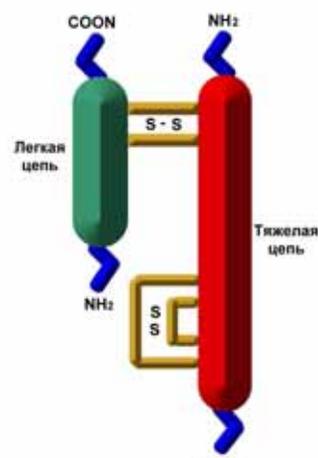


Рис. 2. Схема строения ботулического нейротоксина. Тяжелая (100 kDa) и легкая (50 kDa) цепи связаны между собой дисульфидным мостиком

2 ПОЛУЧЕНИЕ, СТРУКТУРА, ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БОТУЛИЧЕСКОГО ТОКСИНА

А. Синтез и структура БТА

Лекарственное средство на основе клостридиального нейротоксина было получено в виде одиночной неактивной полипептидной цепочки с молекулярным весом 150 кДа, выделенной при бактериальном лизисе. Под действием бактериальных и тканевых протеаз этот неактивный полипептид распадается на две активные нейротоксические составляющие — тяжелую (100 кДа) и легкую (50 кДа) цепи, связанные между собой дисульфидным мостиком. Редукция дисульфидной связи, происходящая в нейрональной клетке, приводит к проявлению цинк-эндопептидазной активности легкой цепи [4] (рис. 2).

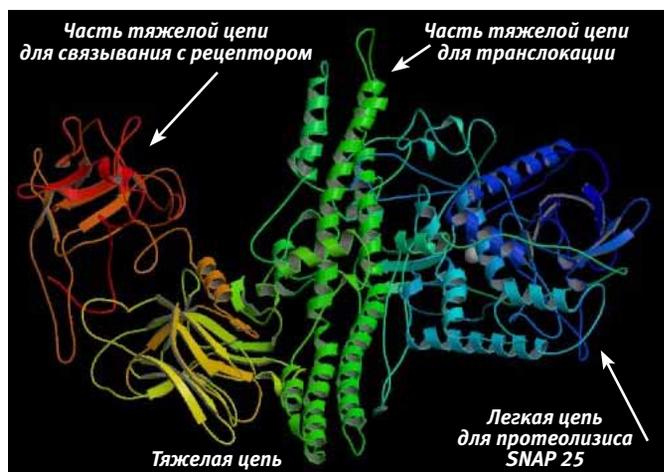


Рис. 3. Трехмерная структура молекулы ботулического нейротоксина

В трехмерной структуре молекулы нейротоксина различают три участка, каждый из которых имеет важное функциональное значение [5] (рис. 3). Карбоксильный конец тяжелой цепи отвечает за связывание токсина с рецепторами на мембране аксона в области терминальных ветвлений. Аминовый конец тяжелой цепи задействован в мембранной транслокации и предназначен для переноса легкой цепи токсина через эндосомальную мембрану в цитозоль клетки. Легкая цепь нейротоксина — своеобразная «боеголовка», которая, проявляя протеолитическую активность, разрушает внутриклеточный транспортный белок, что и приводит к нарушению транспорта синаптического пузырька с АХ и высвобождения АХ в синаптическую щель.

Комплекс БТА в физиологических условиях (рН = 7,0–7,3), например, при введении в мышцу, становится нестабильным и немедленно диссоциирует [6], что приводит к освобождению нейротоксина от связанных с ним нейтральных протеинов, и только после этого нейротоксин обретает способность влиять на нервно-мышечную передачу.

Б. Механизм действия

Основное действие БТА таково: на пресинаптическом уровне он тормозит высвобождение АХ в терминалах холинэргических нейронов.

Обсуждают два способа действия БТА.

1. Прямое (периферическое) воздействие на:
 - двигательные нервные волокна (нарушение нервно-мышечной передачи);
 - вегетативные нервные волокна (блокада окончаний ганглионарных нервов, а также окончаний постганглионарных парасимпатических и симпатических нервов).
2. Непрямое (центральное) действие БТА, которое более подробно описано ниже.

В норме существует нейрональный контроль сокращения мышц. Скелетные мышцы иннервируются α -мотонейронами (α -МН), расположенными в передних рогах спинного мозга или двигательных ядрах черепных нервов в стволе мозга. Аксоны МН покидают ЦНС и формируют периферические нервы. Конечные ветви двигательных нервов внутри мышцы разделяются на терминалы, иннервирующие отдельные мышечные волокна, формируя нервно-мышечные соединения — синапсы. Совокупность мышечных волокон, иннервируемых одним α -МН, образует двигательную единицу. Сигнал из ЦНС распространяется вниз по кортикоспинальному тракту к α -МН, а затем по их аксонам доходит до мышечных волокон. Потенциал действия деполяризует терминалы аксона α -МН, что приводит к квантовому высвобождению (экзоцитозу) АХ в нервно-мышечную синаптическую щель.

Экзоцитоз АХ является активным многоступенчатым процессом, в реализации которого участвуют специальные транспортные протеины под общим названием SNARE. В состав SNARE входят три транспортных белка:

- везикуло-ассоциированный мембранный протеин (VAMP), или синаптобrevин;
- синаптосомально-ассоциированный протеин с молекулярным весом 25 кДа (SNAP-25);
- синтаксин.

Первым этапом выделения АХ из терминалы аксона является формирование транспортного комплекса в виде синаптического пузырька и присоединив-

шегося к нему транспортного белка синаптобrevина. Образовавшийся комплекс транспортируется к пре-синаптической мембране, на которой расположены SNAP-25 и синтаксин. Взаимодействуя друг с другом, все три транспортных белка образуют общий сливной транспортный комплекс. При этом синаптический пузырек соединяется с мембраной и происходит высвобождение АХ в синаптическую щель (рис. 4).

Достигнув постсинаптической мембраны мышечного волокна, АХ связывается с никотиновыми холинэргическими рецепторами и открывает трансмембранный канал. В результате этого ионы Na^+ входят внутрь, а ионы K^+ выходят наружу мышечного волокна. Происходит снижение мембранного потенциала и генерируется потенциал концевой пластинки, который при достижении порогового значения в свою очередь формирует потенциал действия мышечного волокна.

БТА имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче, вызывая нарушение транспорта синаптического пузырька с АХ и высвобождения АХ в синаптическую щель, что в свою очередь приводит к локальному временному мышечному расслаблению.

Прямое (периферическое) действие БТА реализуется в четыре последовательных этапа [7]:

1. Связывание БТА с терминаль аксона. На лишенной миелина терминалы аксона α -МН в непосредственной близости от нервно-мышечного соединения для БТА располагаются токсин-специфические рецепторы. Токсин каждого серотипа имеет, по-видимому, свой уникальный рецептор [8].

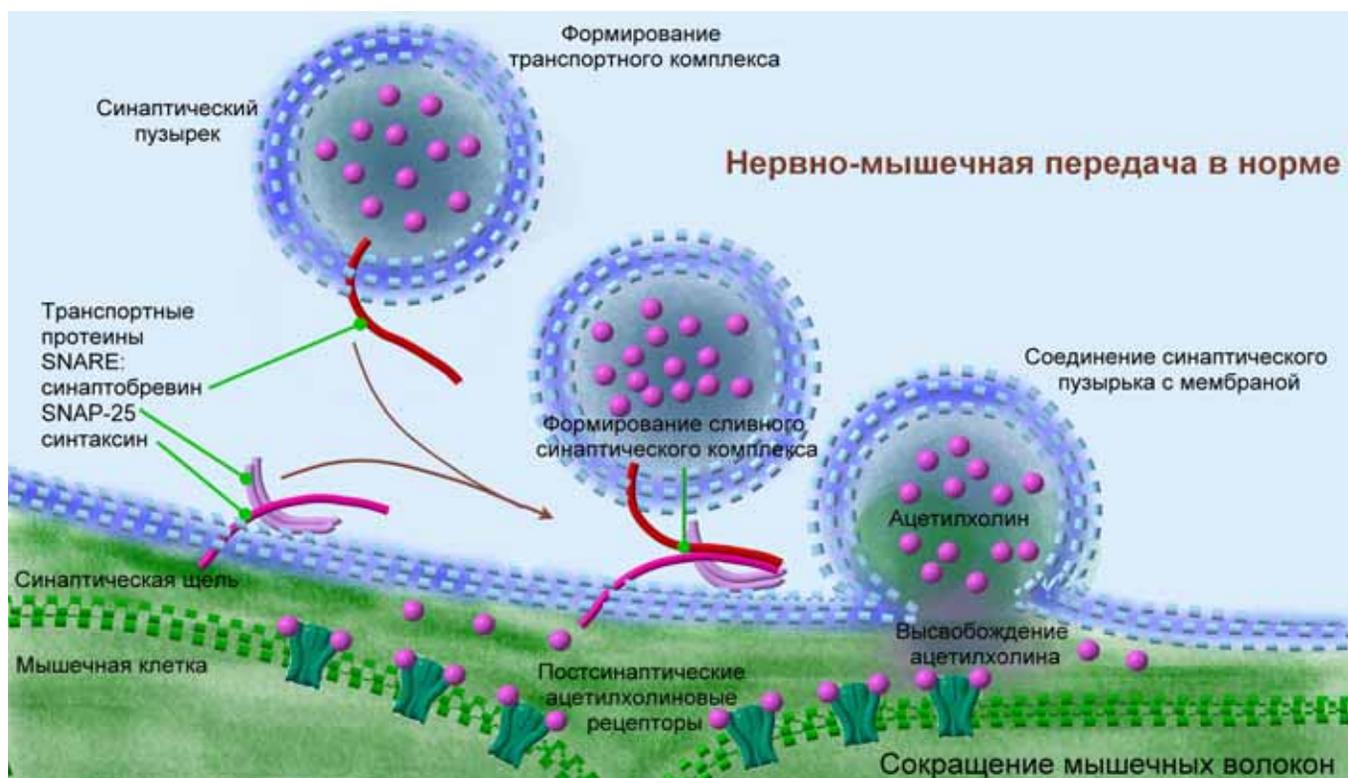


Рис. 4. Нормальная нервно-мышечная передача

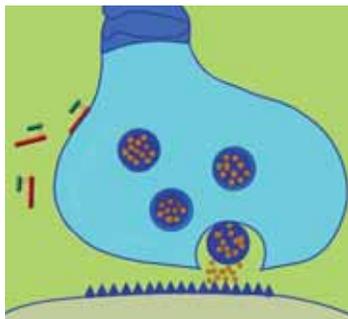


Рис. 5. Связывание БТА с терминалью аксона

Тяжелая цепь, а именно — ее карбоксильный конец, необходима для связывания молекулы нейротоксина со специфическим БТА-рецептором на мембране терминали аксона (**рис. 5**).

2. Поглощение клеткой (интернализация). БТА попадает в терминаль аксона в результате рецепторопосредованного эндоцитоза с образованием мембранного пузырька (**рис. 6**) [9].

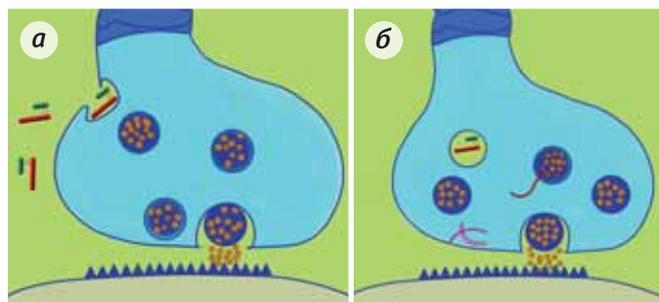


Рис. 6. Поглощение клеткой (интернализация): эндоцитоз БТА (**а**), образование мембранного пузырька (**б**)

3. Высвобождение из мембранного пузырька (мембранная транслокация). Для реализации токсического действия легкая и тяжелая цепи нейротоксина должны разделиться с последующим выходом легкой цепи в цитозоль клетки (**рис. 7**).

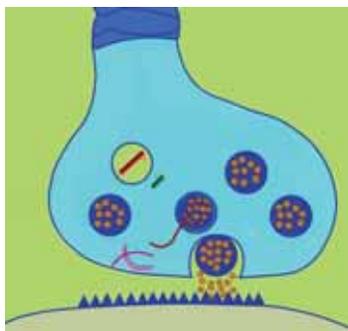


Рис. 7. Высвобождение легкой цепи БТА из мембранного пузырька (мембранная транслокация)

При мембранной транслокации аминокислотный конец тяжелой цепи токсина изменяет рН трансмембранных ионных каналов эндосомы в кислую сторону, что по-

зволяет отделенной легкой цепи попасть в цитоплазму аксона [10].

4. Преобразования в цитозоли клетки. Легкая цепь БТА отвечает за расщепление транспортного протеина, который обеспечивает высвобождение (экзоцитоз) везикул АХ в синаптическую щель (**рис. 8**). Попав в цитозоль терминали аксона, легкая цепь нейротоксина типа А при помощи цинк-зависимых специфических протеаз вызывает гидролиз синаптосомально-ассоциированного протеина (SNAP-25), предотвращая образование сливного транспортного комплекса, и тем самым блокирует высвобождение АХ из синаптического пузырька в синаптическую щель, что приводит к расслаблению мышцы [4].

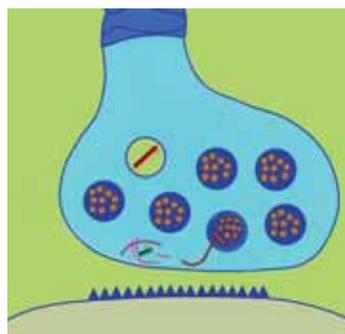


Рис. 8. Преобразования в цитозоли клетки: легкая цепь БТА вызывает гидролиз транспортного протеина SNAP-25

Ботулинические токсины разных серотипов нарушают действие разных протеиновых компонентов, обеспечивающих экзоцитоз АХ.

Таким образом, в результате инъекции БТА в мышцу снижается влияние α -МН на экстрафузальные мышечные волокна. Одновременно с этим вследствие блокады контроля α -МН интрафузальных волокон тормозится активность мышечных веретен, что приводит к последующему снижению импульсации по Ia-афферентам. Это ухудшает обратную связь с α -МН и другими образованиями двигательной системы, что также снижает мышечное сокращение.

3 ЭФФЕКТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВВЕДЕНИЕМ В МЫШЦУ ПРЕПАРАТОВ БТА

Блокирование нервно-мышечной передачи, вызванное введением БТА, приводит к целому ряду как пресинаптических (в терминали двигательного аксона), так и постсинаптических (в мышце) эффектов.

А. Пресинаптические эффекты

БТА не влияет на анатомическую целостность терминалей аксона двигательного нерва, но его введение приводит к таким же изменениям, как и при перерезке нерва: индуцируется чрезмерно быстрый рост компенсаторных окончаний — терминальных ветвлений.

Это явление получило название «спрутинг». Терминальный спрутинг обнаруживается уже через 24 часа после введения БТА [11]. Он начинается от претерминальных перехватов Ранвье проксимальнее концевой пластинки (так что ветвление происходит над концевой пластинкой) и продолжается в основном вдоль продольной оси мышечных волокон. Вновь сформированные нервно-мышечные соединения чаще находятся в непосредственной близости от первоначального синапса или в небольшом отдалении от него (рис. 9). Новые нервно-мышечные соединения образуют рас-

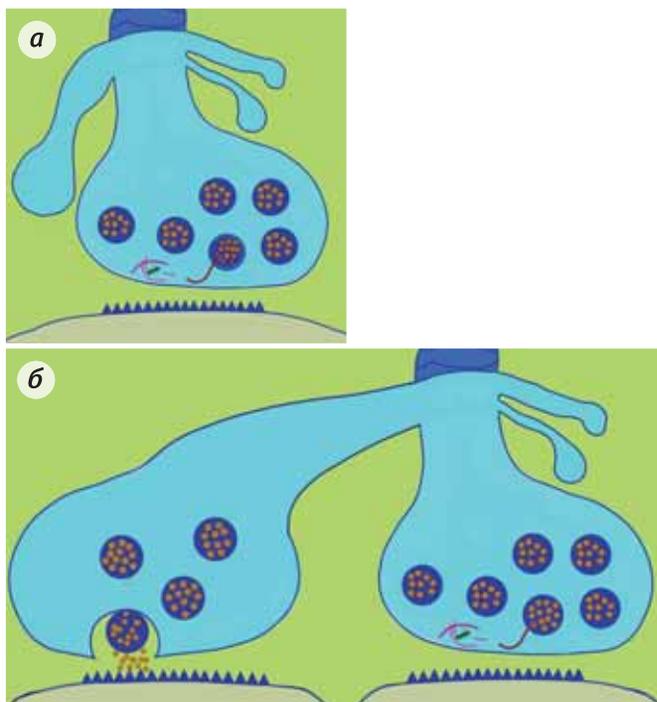


Рис. 9. Спрутинг в терминали двигательного аксона: рост новых терминалей (а), формирование нового нервно-мышечного соединения (б)

ширенную зону концевой пластинки, в результате чего мышечное волокно может быть иннервировано более чем одной терминалью аксона. Приблизительно через 12 недель везикулярный транспорт АХ через заблокированную терминаль возобновляется, при этом терминали компенсаторной иннервации исчезают (рис. 10).

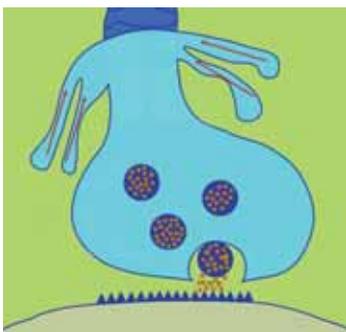


Рис. 10. Восстановление высвобождения АХ через первичную терминаль

Способность двигательных α -МН к спрутингу после введения в мышцу БТА зависит от следующих факторов :

- гистохимического состава мышцы (быстрые или медленные волокна);
- серотипа БТ;
- дозы введенного препарата;
- возраста пациента (у молодых развивается быстрее) [12].

Б. Постсинаптические эффекты

Трофическое действие АХ обеспечивает нормальную ферментативную активность мышцы. Введение БТА снижает в мышце ферментативный метаболизм. Визуально размер мышцы, ее гистохимическая дифференцировка на медленные и быстрые волокна становятся менее явными. Кроме того, в результате введения БТА в мышце регистрируются потенциалы фибрилляций и положительные острые волны, которые обычно встречаются после хирургической денервации.

Световая и электронная микроскопия показывают, что после введения БТА во всех типах мышечных волокон происходят обратимые изменения. Эти изменения включают сокращение числа миофиламентов с уменьшением площади поперечного сечения мышечного волокна, снижение плотности мышечной ткани и содержания лизосом, а также уменьшение содержания структурных тубулиновых пучков саркоплазматического ретикулула. Быстрее атрофируются и раньше восстанавливаются мышцы с преобладанием медленных волокон I типа [13].

Сравнительное гистологическое исследование круговой мышцы глаза у пациентов с блефароспазмом, получавших лечение ботулиническим токсином (БТ), не выявило в ней достоверных морфологических изменений (сравнение проводили с биоптатами, взятыми у пациентов, не получавших БТ) [14].

Кроме того, по результатам **комплексного ЭНМГ-исследования мимических мышц,** проведенного после многократных инъекций препаратов БТА, не выявлено необратимых изменений функционального состояния тестируемых мимических мышц [15].

4 ВОПРОСЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКИМ ТОКСИНОМ

Итак, БТА вызывает пресинаптический блок высвобождения АХ в нервно-мышечном соединении, но только ли этим можно объяснить наблюдаемые клинические эффекты?

Например, эффект БТА при лечении цервикальной дистонии трудно объяснить только его действием на пресинаптические двигательные терминали. После инъекций БТА дистонические спазмы у пациентов уменьшаются и по частоте, и по силе. При этом

развивающаяся слабость мышц не является основной причиной снижения дистонической активности, поскольку клинический эффект сохраняется до нескольких недель и даже месяцев после восстановления силы инъекцированных мышц. Эти наблюдения натолкнули исследователей на мысль о том, что нарушения в афферентном входе, опосредованные периферическим введением БТА, приводят к вторичной центральной реорганизации двигательной системы [16].

Используя *нейрофизиологические методы*, можно изучать механизм воздействия БТА как на отдельные ткани (например, мышечную) — периферический уровень, так и на *различные звенья центральной нервной системы*. Воздействие БТА на периферическом уровне легко оценить при помощи ЭМГ. Воздействие токсина на сегментарном уровне (спинной мозг и ствол мозга) можно исследовать, используя рефлекторные методы тестирования (регистрация Н-рефлекса и мигательного рефлекса) и соматосенсорные вызванные потенциалы. *Непрямое воздействие БТА на корковый уровень* оценивают, как правило, с помощью транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов мозга.

А. Непрямое воздействие БТА на ЦНС (спинальный уровень)

Хотя прямое влияние БТА на деятельность ЦНС не доказано, обнаружено, что его воздействие на нервно-мышечную передачу и мышечные веретена оказывает не прямое влияние на ЦНС, в том числе:

- вызывает рефлекторное торможение α -МН посредством блокирования α -МН и впоследствии — подавление Ia/II афферентного выхода [17];
- нормализует нарушенное реципрокное торможение между мышцами-сгибателями и разгибателями у пациентов с дистонией верхней конечности [18];
- нормализует активность стволовых и спинальных интернейронов у пациентов с блефароспазмом и цервикальной дистонией [19, 20].

Б. Непрямое воздействие БТА на ЦНС (супраспинальный уровень)

Воздействие БТА на рецепторный уровень у больных с блефароспазмом и цервикальной дистонией способствовало нормализации афферентации на таламическом уровне [21].

При исследовании топографии кортико-моторных проекций к *m. abductor pollicis brevis* у пациентов с идиопатической спастической кривошеей обычно выявляют смещение ТМС-карт в латеральном и заднем направлениях [22]. После инъекций препарата БТА в пораженные шейные мышцы у половины больных было отмечено обратное смещение ТМС-карт для *m. abductor pollicis brevis* в сторону их нормального расположения. Характерно, что ТМС-карты

m. abductor pollicis brevis менялись на ипсилатеральную для пораженной *m. Sternocleidomastoideus* стороне. Результаты этого исследования указывают на более широкое, чем это принято считать, вовлечение корковых центров в регулирование движений при фокальной дистонии, а также на возможность влияния на их функцию препаратами БТА, введенными в пораженные мышцы [22].

Препараты БТА могут менять возбудимость корковых моторных зон, что доказано при исследовании внутрикоркового торможения при парной ТМС.

У 12 пациентов с разными формами дистонии мышц верхних конечностей было проведено исследование влияния препарата БТА, введенного в мышцы предплечья, на внутрикорковое торможение [23]. Парная ТМС была выполнена до введения препарата БТА, через один и 3 месяца после инъекции. В фоновом исследовании (до введения препарата БТА) у больных с дистонией было выявлено снижение уровня внутрикоркового торможения по сравнению с нормой.

Введение БТА у всех пациентов привело к уменьшению дистонических проявлений в руке. При этом через один месяц после инъекции у них была отмечена почти полная нормализация показателей внутрикоркового торможения. Однако через 3 месяца после введения БТА внутрикорковое торможение вновь снизилось до фонового уровня. Это говорит о том, что применение препаратов БТА приводит не только к перестройке периферического двигательного аппарата, но и к транзиторным пластическим изменениям в ЦНС [23].

Реорганизация двигательной зоны коры наблюдается и при таком типе фокальной дистонии, как писчий спазм [24]. Изменения проявляются как при простой, так и при дистонической его формах. При длительно существующем писчем спазме наиболее выражены изменения ТМС-карты, причем смещение карт имеет место не только при тестировании мышц пораженной руки, но даже при исследовании проксимальных мышц «не пишущей» руки. Введение препарата БТА в пораженные мышцы на высоте терапевтического действия нормализует позицию ТМС-карты [24]. Это еще раз наглядно демонстрирует важность афферентных входов для формирования нормальных кортико-топических взаимоотношений в двигательном отделе коры и подчеркивает широкое распространение нарушений ее контролируемых функций даже при локальной форме двигательной патологии.

В. Противоболевой эффект БТА

Противоболевой, анальгетический эффект БТА был обнаружен при использовании ботулотоксина по показаниям, не связанным с обезболиванием. Было

замечено, что во многих случаях обезболивающий эффект БТ наступал раньше и длился дольше, чем эффект его воздействия на мышечную гиперактивность [25].

Анальгетический эффект БТ не объясним только снижением мышечного тонуса. При проведении инъекций БТ типа А десяти пациентам с мигренью не было обнаружено корреляции между снижением частоты мигренозных приступов и денервационным паттерном в *m. corrugator*, который измерялся по изменению амплитуды М-ответа [26].

Уменьшение боли может также наблюдаться при отсутствии слабости инъецированных мышц.

Благоприятный эффект, оказываемый ботулиническим токсином типа А при лечении мигрени впервые был замечен у пациентов, которым его вводили с целью коррекции мимических морщин на лице [27]. С тех пор было проведено большое число исследований, посвященных изучению эффективности БТА в лечении мигрени.

В настоящее время обезболивающее действие препаратов БТА доказано в отношении болевых синдромов при самых разных неврологических состояниях: цервикальной и других фокальных и генерализованных дистониях, спастичности, головных болях (ГБ) (мигрени, головной боли напряжения (ГБН), хронических ежедневных головных болях (ХЕГБ), цервикогенной ГБ, ГБ при кранио-цервикальных формах фокальных дистоний); миофасциальных болевых синдромах; локальных мышечных спазмах (тризме, бруксизме, хронической лицевой боли при гиперактивности жевательных мышц; хронических тазовых болях у женщин при спазме мышц тазового дна) и др. [28, 29].

Природа анальгетического действия БТА до конца не ясна. Обсуждаются следующие его механизмы.

1. Ослабление длительного сокращения мышц в зоне инъекций БТА приводит к декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц. Это снижает высвобождение веществ, вызывающих сенситизацию мышечных ноцицепторов [30]. В результате устраняются *мышечные триггеры* приступов боли — локальные болезненные участки мышц, являющиеся реальными или потенциальными триггерами болевых приступов. Это особенно важно при мигрени, так как постоянная избыточная афферентация от перикраниальных мышц (мышечный стресс) считается сегодня одним из провоцирующих приступы ГБ факторов наравне с такими сенсорными стимулами, как громкий шум, яркий свет и резкие запахи [31].

2. Снижение (нормализация) активности мышечных веретен, устранение избыточного мышечного сокращения и, как не прямое следствие этого, —

снижение боли. Так как афферентация от мышечных веретен имеет важные супраспинальные проекции, то изменение паттерна их возбуждения, обусловленное действием БТА, также может быть причиной изменения сенсорных процессов в более высоколежащих звеньях нервной системы. Этот механизм считается проявлением нейропластичности ЦНС в ответ на повреждение афферентного входа [32].

3. Подавление нейрогенного воспаления — важного фактора патогенеза болевых синдромов. БТА блокирует транспортные белки, участвующие в высвобождении воспалительных нейромедиаторов в терминалях сенсорных нервов [33, 34]: субстанцию Р, кальцитонин-генсвязанный пептид, нейрокинин.

Таким образом, локальное введение ботулотоксина типа А приводит к длительной миорелаксации и тем самым разрывает патологическую цепь «мышечный спазм—боль—спазм». Расслабление мышцы прекращает активацию периферических ноцицепторов и, соответственно, патологическую импульсацию по болевым С- и А-δ-волокам, что приводит к снижению гипервозбудимости периферических ноцицептивных нейронов в тригеминальных или спинальных ганглиях и таким образом уменьшает периферическую сенситизацию.

При миорелаксации снижается также афферентный поток от мышечных веретен по неболевым чувствительным А-β-волокам. Уменьшение афферентного потока по болевым и неболевым чувствительным волокнам снижает возбудимость нейронов ядра тройничного нерва или задних рогов спинного мозга и ядер тонкого и клиновидного пучков продолговатого мозга и таким образом уменьшает сенситизацию ЦНС (*рис. 11*). В результате устойчивой длительной миорелаксации, которую обеспечивает введение БТА, опосредованно меняется состояние как периферических, так и центральных ноцицептивных систем [35].

В последнее время появились работы, указывающие на то, что БТА может вызывать прямой анальгетический эффект при хронической нейропатической боли, ассоциированной с аллодинией [36].

Кроме того, недавно было показано *обезболивающее действие БТА при хронических болях в суставах* [37, 38]. Предполагаемый механизм обезболивающего действия БТА при артралгии может быть связан с тем, что БТА взаимодействует с С-ноцицепторами в артикулярных тканях, а также влияет на соотношение нейропептидов и других химических веществ, воздействующих на болевые волокна; в результате этого ослабевает процесс нейрогенного воспаления, что и приводит к снижению интенсивности болей в суставах.



Рис. 11. Схема возможного противоболевого действия БТА

5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вызываемая БТА химическая денервация, без сомнения, явилась революционным решением для лечения многих заболеваний, сопровождающихся избыточной мышечной активностью. В первую очередь это касается двигательных расстройств, таких как дистония, тремор и спастичность (при рассеянном склерозе, инсульте и детском церебральном параличе), а также нарушений движения глазного яблока, включая косоглазие и нистагм.

БТА блокирует высвобождение ацетилхолина в терминалях вегетативных нервов так же эффективно, как и в нервно-мышечном синапсе, что позволяет использовать новые пути для модуляции функции вегетативной нервной системы при избыточной или патологической секреции экзокринных желез.

Успешное использование БТА при разных болевых синдромах еще больше расширяет диапазон его применения в медицине.

Постоянное уточнение механизма действия БТА открывает новые возможности для его терапевтического использования, в частности в эстетической медицине. Яркой иллюстрацией этому являются современные **клинические показания для применения БТА в области головы и лица:**

- гиперфункциональные мимические морщины;
- коррекция овала лица (мышцы-мишени: *m. platysma*, (техника «Афродита») и *m. masseter* (массивная нижняя челюсть как следствие гипертрофии собственно жевательной мышцы);
- асимметрия лица вследствие нейропатии лицевого нерва (ослабление мимических мышц здоровой стороны, влияние на синкинезии и контрактуры пораженной стороны);
- высокий риск развития грубых рубцов при ранениях лица и после операций на лице и голове;

- перед реконструктивными операциями на лице и голове с целью улучшения приживаемости кожно-мышечных лоскутов и снижения риска грубого рубцевания;
- вегетативные синдромы лица (синдром Люси Фрей, эритрофобия, патологическое слезотечение).

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. *Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике*. М.: Каталог, 2001.
2. Brin MF, Jankovic J, Hallett M. (Eds). *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002;507 p.
3. Schantz EJ, Gasper E. *Proceedings: Further studies on the characterization of crystalline type A toxin of Clostridium botulinum*. *Jpn J Med Sci Biol*, 1975;28(1):66–69.
4. Montecucco C, Schiavo G. *Mechanisms of action of tetanus and botulinum neurotoxins*. *Mol Microbiol*, 1994;13:1–8.
5. Brunger A. *Botulinum neurotoxin interactions with substrate*. *Toxicon*, 2008;51(issue 2).
6. Frevert J. *Xeomin is free from complexing proteins*. *Toxicon*, 2008;51(issue 11).
7. Grissom JR. *Chemical denervation*. In: *Electrodiagnostic medicine, 2nd edition* (Eds. Dumitru D, Zwarts MJ, Amato AA). Philadelphia: Hanley and Belfus, 2002;479–512.
8. Kamata Y, Kimura Y, Hiroi T, Sakaguchi G, Kozaki S. *Purification and characterization of the ganglioside-binding fragment of Clostridium botulinum type E neurotoxin*. *Biochim Biophys Acta*, 1993;1156:213–218.
9. Simpson LL. *The study of clostridial and related toxins: the search for unique mechanisms and common denominators*. *J Physiol (Paris)*, 1990;84:142–151.

10. Schiavo G, Boquet P, DasGupta BR, Montecucco C. *Membrane interactions of tetanus and botulinum neurotoxins: a photolabelling study with photoactivatable phospholipids. J Physiol (Paris), 1990;84: 180–187.*
11. Molgo J, Comella JX, Angaut-Petit D, Pecot-Dechavassine M, Tabti N, Faille L, Mallart A, Thesleff S. *Presynaptic actions of botulinum neurotoxins at vertebrate neuromuscular junctions. J Physiol (Paris), 1990;84:152–166.*
12. Molgo J. *Multiple events triggered by the use of botulinum neurotoxins at the vertebrate neuromuscular junction. Toxicon 2008;51(issue 16).*
13. Snellin LC. *Postsynaptic effects of botulinum toxin at the neuromuscular junction. In: Biomedical aspects of botulism (Ed. Lewis GE). New York: Academic press, 1981;81–92.*
14. Harris CP, Alderson K, Nebeker J, Holds JB, Anderson RL. *Histologic features of human orbicularis oculi treated with botulinum A toxin. Arch Ophthalmol, 1991;109:393–395.*
15. Девликамова Ф.И., Орлова О.Р., Рахимуллина О.А., Рогожин А.А. *Нейрофизиологическая характеристика мимической мускулатуры верхней трети лица после многократного введения ботулотоксина типа А. Вестн. дерм. и вен. 2009; 1:52–59.*
16. Giladi N. *The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. J Neurol Sci, 1997;152:132–135.*
17. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. *Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr, 2005;63: 180–185.*
18. Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M. *Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. Brain, 1995;118: 801–807.*
19. Орлова О.Р. *Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Дисс. докт. мед. наук. М., 2000.*
20. Orlova OR, Lebedeva LI, Badeikin AV. *Trigger photostimulation – new approach of evaluation of afferentation in dystonia patients before and after botulinum toxin treatment. Clinical Neurophysiology, 1999;110(Suppl.1):237.*
21. Orlova OR, Morenkova AE, Petrova LA, Yachno NN. *Botulinum toxin changes interneuronal activity in dystonia patients. International conference: Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins. Orlando, USA, 1999;59 p.*
22. Thickbroom GW, Byrnes ML, Still R, Mastaglia FL. *Reversible reorganisation of the motor cortical representation of the hand in cervical dystonia. Mov Disord, 2003;18(4):395–402.*
23. Gilio F, Curra A, Lorenzano C, Modugno N, Manfredi M, Berardelli A. *Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. Ann Neurol, 2000;48(1):20–26.*
24. Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, Sacco P, Shipman JM, Stell R, Mastaglia FL. *The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. Brain, 1998;121(5):977–988.*
25. Brin MF. *Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. Muscle Nerve Suppl, 1997;6:146–168.*
26. Smuts JA, Schultz D, Barnard A. *Mechanism of action of botulinum toxin type A in migraine prevention: a pilot study. Headache, 2004;44(8):801–805.*
27. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM. *Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000;123(6):669–676.*
28. Cheng CM, Chen JS, Patel RP. *Unlabeled uses of botulinum toxins: a review, part 2. Am J Health Syst Pharm, 2006;63(3):225–232.*
29. Артеменко А.Р., Орлова О.Р. *Ботулинотерапия – новый подход к профилактическому лечению мигрени и других первичных головных болей. Эстетич. медицина, 2008;7(2):205–214.*
30. Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. *Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. Pain, 2001;91:195–199.*
31. Wheeler AH. *Botulinum toxin A, adjunctive therapy for refractory headaches associated with pericranial muscle tension. Headache, 1998;38(6):468–471.*
32. Silberstein SD. *Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. Expert Opin Pharmacother, 2001;2(10):1649–1654.*
33. Aoki KR. *Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. Headache, 2003;43(Suppl 1):9–15.*
34. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. *Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. Pain, 2004;107(1-2):125–133.*
35. Aoki KR, Francis J, Jost WH. *Potential antinociceptive mechanisms of botulinum toxin. Schmerz. 2006;20(5):381–382,384–387.*
36. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. *Botulinum toxin type A induces direct analgesic effect in chronic neuropathic pain. Ann Neurol, 2008;64: 274–284.*
37. Mahowald ML, Krug HE, Singh JA, Dykstra D. *Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain. Toxicon 2009;54(5):658–667.*
38. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. *Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Transl. Res., 2009;153(5):205–216.*