

Список сокращений.....	9
Введение	14

ЧАСТЬ I

БОТУЛОТОКСИН — ОН ТАКОЙ ОДИН! ОСНОВЫ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

(Эрнандес Е.И.)

Глава 1. Природа ботулинического токсина	19
1.1. Строение ботулинического токсина	19
1.2. Механизм химической денервации.....	20
1.2.1. Проникновение БТ в нервную клетку и активация	20
1.2.2. Блокада передачи сигнала от нервного окончания к мышце	21
1.3. Восстановление иннервации	24
Глава 2. Что определяет эффективность ботулинотерапии	26
2.1. Наиболее часто задаваемые вопросы относительно эффективности препаратов БТ	26
2.1.1. Почему в лекарственных препаратах используется БТ типа А?	26
2.1.2. От чего зависит площадь денервации?	26
2.1.3. Как долго длится эффект после введения БТ?	26
2.1.4. Какой коммерческий препарат БТ самый эффективный?	27
2.2. Нечувствительность к БТ	28
2.2.1. Первичная нечувствительность	29
2.2.2. Вторичная нечувствительность	29
2.2.3. Иммунная резистентность к БТ	29
2.3. Адекватная оценка показаний и противопоказаний.....	30
Глава 3. Основные направления эстетической ботулинотерапии в области лица и шеи	40
3.1. Профилактика и коррекция мимических морщин.....	40
3.2. Разглаживание рельефа кожи.....	42
3.3. Гармоничное ослабление тонуса всей мышцы или отдельных ее порций.....	42
3.4. Восстановление баланса между мышцами-агонистами и антагонистами	43
3.5. Изменение объемов и пропорций лица.....	43

Глава 4. К вопросу о безопасности ботулинотерапии	44
4.1. Противопоказания к проведению ботулинотерапии.....	44
4.2. Нежелательные явления и осложнения.....	45
4.3. Некоторые безосновательные страхи и опасения, связанные с ботулинотерапией.....	46
4.3.1. Можно ли заболеть ботулизмом после процедуры ботулинотерапии?.....	46
4.3.2. Можно ли ботулотоксин вводить в любую мышцу?.....	47
4.3.3. Можно ли проводить ботулинотерапию беременным?.....	47
4.3.4. Есть ли возрастные ограничения для ботулинотерапии?.....	49
4.3.5. Существует ли неинъекционная альтернатива ботулинотерапии?.....	49
Резюме.....	50

ЧАСТЬ II

ПАРАДОКСЫ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

(Шарова А.А., Саромыцкая А.Н.)

Глава 1. Позитивные эффекты длительной ботулинотерапии	55
1.1. Коррекция мимических морщин.....	55
1.2. Изменение качественных характеристик кожи.....	56
1.3. Профилактика структурного старения лица.....	58
1.4. Лифтинговые аспекты.....	60
1.4.1. Работа с леваторами.....	60
1.4.2. Работа с депрессорами.....	60
1.5. Объемная трансформация мышц.....	62
1.6. Устранение негативных мимических стереотипов.....	64
1.7. Опосредованное положительное влияние на эмоциональный фон.....	65
Глава 2. Обратная сторона медали: «отрицательные» эффекты ботулинотерапии	67
2.1. Появление/усиление морщин.....	67
2.2. Развитие компенсаторных механизмов.....	69
2.2.1. Активация мышц-антагонистов.....	70
2.2.2. Активация дополнительных мышц.....	71
2.2.3. Активация отдельных порций в пределах одной мышцы.....	73
2.3. Изменение мимических паттернов.....	73
2.4. Изменение типов эмоционального реагирования.....	74
Резюме.....	75

ЧАСТЬ III.
БОТУЛОТОКСИН И КАЧЕСТВО КОЖИ

Глава 1. Розацеа (Юцковская Я.А.)	78
1.1. Патогенетические мишени для БТ при розацеа	78
1.2. Механизм действия	81
1.3. Клинические эффекты	82
Резюме	84
Глава 2. Заживление кожи и рубцы (Юцковская Я.А.)	85
2.1. Рубцевание в норме и патологии	85
2.1.1. Стадии заживления кожной раны	85
2.1.2. Патологические рубцы	86
2.2. Механизм действия БТ	87
2.3. Гистологические исследования	89
2.4. Клинические наблюдения	90
2.4.1. Заживление ран и профилактика рубцов	90
2.4.2. Коррекция рубцов	92
Резюме	94
Глава 3. Пигментация	95
3.1. Влияние ботулотоксина на меланогенез: что показал эксперимент	95
3.1.1. Дизайн исследования	95
3.1.2. Результаты исследования	96
Влияние БТ на пролиферацию меланоцитов и количество их дендритов	96
Поглощение БТ меланоцитами и кератиноцитами	97
Влияние БТ на содержание меланина и активность тирозиназы в эпидермальных меланоцитах человека	97
Влияние БТ на пигментацию кожи мышей, вызванную УФ-В-излучением	97
Влияние БТ на количество DOPA-положительных меланоцитов в коже мыши	98
Влияние БТ на содержание меланина и активность тирозиназы <i>in vivo</i>	98
Влияние БТ на концентрацию медиаторов, регулирующих воспаление	98
3.2. Ботулотоксин — защитник кожи от УФ-индуцированной пигментации?	99

3.3. Топический ботулотоксин для осветления кожи: обоснование и практические рекомендации.	100
Резюме.	101
Глава 4. Жирная кожа	102
4.1. Механизм действия БТ	102
4.2. Клинические эффекты	103
Резюме.	104
Глава 5. Гипергидроз	105
5.1. Механизм действия БТ	107
5.2. Клинические аспекты.	108
Резюме.	110
Глава 6. Выпадение волос	111
6.1. Ключевые звенья патогенеза андрогенетической алопеции	111
6.2. Механизм действия БТ	112
Резюме.	113

ЧАСТЬ IV

КОМБИНИРОВАНИЕ БОТУЛИНОТЕРАПИИ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ КОСМЕТОЛОГИИ

Глава 1. Ботулинотерапия и аппаратные методы (Юцковская Я.А.)	116
1.1. Задачи физиотерапии при сочетании с ботулинотерапией	116
1.2. Аппаратные методы, влияющие на интенсивность и продолжительность миорелаксирующего действия БТ	117
1.2.1. Электромиостимуляция	118
1.2.2. Микротоковая терапия	120
1.2.3. Гальванизация и ионофорез	121
1.2.4. Низкоинтенсивная импульсная магнитотерапия	121
1.2.5. Ультразвуковая терапия	122
1.2.6. Низкоинтенсивное лазерное излучение.	123
1.2.7. Методы механической стимуляции.	124
1.2.8. Методы, нагревающие кожу.	125
1.2.9. Другие методы	125
Резюме.	126
Глава 2. Ботулинотерапия и инъекционные методы	128
2.1. БТ и гиалуроновые филлеры	128
2.1.1. Верхняя треть лица.	129

Горизонтальные морщины лба	130
Вертикальные складки в межбровной области	131
Горизонтальная складка на корне носа	132
Брови	132
2.1.2. Средняя зона лица	132
«Гусиные лапки»	132
Тонкие морщины щечной области	133
Борозды в подглазничной области	133
Дефицит объема в щечно-скуловой области	134
Форма носа	134
2.1.3. Нижняя треть лица	134
Форма губ	134
Морщины вокруг рта	135
«Морщины марионетки»	135
Опущенные углы рта	135
Линия овала	136
2.1.4. Область шеи	136
2.2. Можно ли ботулинотерапию и инъекционную контурную пластику проводить в один сеанс?	136
2.3. БТ и другие инъекционные методы косметологии	137
Резюме	139
Глава 3. Косметика «с эффектом ботулотоксина»	140
3.1. Ботуломиметики: имитация действия ботулотоксина	141
3.2. Топический ботулотоксин	143
Резюме	147
Глава 4. Ботулинотерапия в комплексной профилактике возрастных изменений у молодых пациентов (Жабоева С.Л.)	152
4.1. Подходы к коррекции в разных возрастных группах (по принципу «дочери-матери»)	152
4.1.1. Предрасположенность к деформационному типу старения	153
4.1.2. Предрасположенность к усталому типу старения	156
4.1.3. Предрасположенность к мелкоморщинистому типу старения	159
4.2. Диагностический этап в работе с молодыми пациентами	160
Резюме	161
Источники и рекомендуемая литература	164

Глава 3

Основные направления эстетической ботулинотерапии в области лица и шеи

Если обобщить все эстетические показания для проведения ботулинотерапии в области лица и шеи, можно выделить пять основных направлений.

3.1. Профилактика и коррекция мимических морщин

С коррекции мимических морщин и началось применение БТ в косметологии. Изначально это были глabellaрные морщины и морщины в области лба, затем начали работать с «гусиными лапками» в уголках глаз. Со временем БТ стали вводить и в другие области лица, и сегодня уже активно практикуются протоколы full-face («все лицо»), предполагающие введение БТ в разные зоны в одну процедуру, даже если основной эстетической проблемой являются морщины на лбу (рис. 1-3-1) (Kwon K.H., et al., 2019).

Дело в том, что зачатую формирование кожных складок и мимических морщин определяется работой

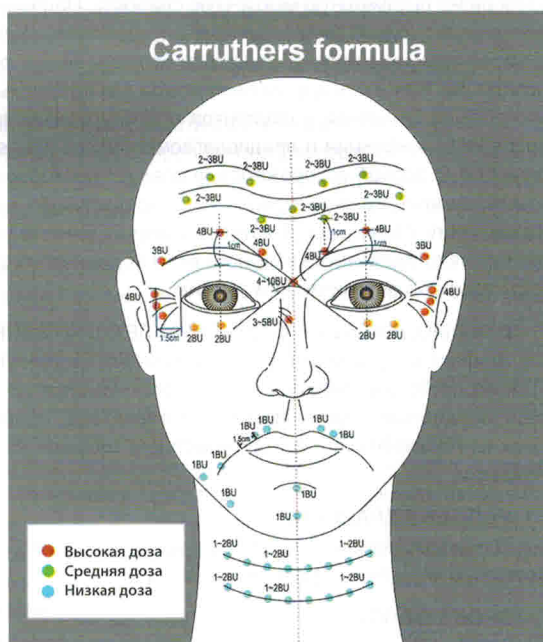


Рис. 1-3-1. Точки введения БТ типа А и ориентировочные дозы (приводятся в единицах Ботокса, BU) для коррекции морщин на лице (Kwon K.H., et al., 2019)

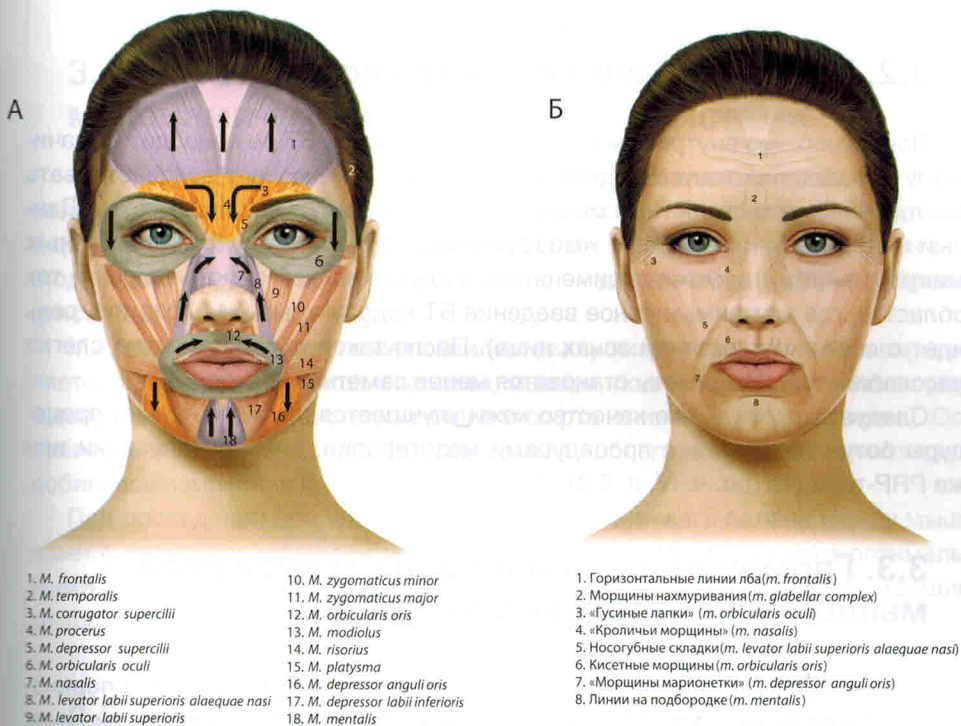


Рис. 1-3-2. Мимические мышцы лица (А) и ассоциированные с ними линии экспрессии (Б) (адаптировано из Small R., 2014)

нескольких лицевых мышц (рис. 1-3-2) (Small R., 2014). И хотя их вклад, скорее всего, будет неравнозначным (обычно есть одна основная), другие тоже надо учитывать, если стремиться к более естественному эстетическому результату (Flavio A., 2018).

Обычно большинство морщин верхней половины лица появляются после 35 лет, нижней половины — после 45. Если статические морщины еще не появились, а динамические морщины выражены во время экспрессии, с помощью инъекций БТ можно отсрочить их появление (например, кисетные морщины верхней губы курильщика, морщины нижней трети лица и шеи).

Некоторые врачи и пациенты с профилактической целью образования «гусиных лапок» используют этот метод в более раннем возрасте — после 20 лет. И если раньше среди пациентов доля возрастной группы 45–55-летних составляла около 50%, а 25–35-летних — всего около 20%, то в настоящее время молодые пациенты все чаще обращаются к ботулинотерапии с превентивным запросом.

Кроме того, инъекционное введение БТ в отдельных зонах может способствовать угасанию неправильной мимики и формированию нового мимического паттерна, гармонизирующего лицо. Например, введение БТ в область межбровья может «разучить» пациента привычно хмуриться, а в жевательные мышцы — сильно сжимать зубы, когда в этом нет необходимости.

3.2. Разглаживание рельефа кожи

Поверхностное внутрикожное введение микродоз БТ не приводит к значимому ослаблению тонуса подлежащих мышц, но позволяет воздействовать на отдельные поверхностные мышечные волокна, вплетающиеся в кожу. Данный метод получил название «**мезотехника**» (**техника внутридермальных микроинъекций**) и может применяться в случае тонкой сетки морщин в тех областях, где внутримышечное введение БТ недопустимо (как правило, речь идет о скуловой и щечной зонах лица). После такой обработки кожа слегка расслабляется, и морщины становятся менее заметными.

Следует отметить, что качество кожи улучшается при комбинации процедуры ботулинотерапии с процедурами мезотерапии, биоревитализации или же PRP-терапии (см. ч. IV, п. 2.3).

3.3. Гармоничное ослабление тонуса всей мышцы или отдельных ее порций

Гипертонус мышц(ы) с одной стороны приведет к тому, что лицо перекосится. Конечно, ни у одного из нас лицо не будет полностью симметричным, более того, легкая асимметрия придает неповторимость и шарм.

Но иногда асимметрия становится очень выраженной, и это уже будет считаться эстетическим дефектом. Такое наблюдается, например, при парезе лицевого нерва, когда на одной стороне лица происходит ослабление или даже паралич мимических мышц. В этом случае инъекции БТ в мышцы противоположной стороны лица помогут восстановить баланс (**рис. I-3-3**).

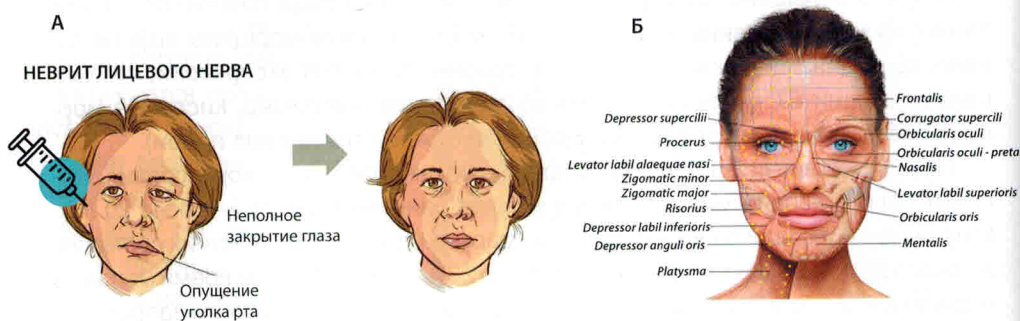


Рис. I-3-3. Ослабление с помощью инъекции БТ мышцы с противоположной стороны поможет восстановить симметричность лица в случае сильно выраженной асимметрии (А). Возможные точки введения БТ в мимические мышцы лица при лицевом параличе (Б)

3.4. Восстановление баланса между мышцами-агонистами и антагонистами

Активность большинства лицевых мышц четко сбалансирована, и от этого баланса зависит положение определенных частей лица: например, позиция и форма бровей зависят от состояния лобных мимических мышц-леваторов (поднимают бровь) и круговых мышц глаз — депрессоров (опускают бровь) (рис. 1-3-2А) (Small R., 2014).

Мы можем применить то же правило к овалу лица, контур которого определяется леваторами (скуловые мышцы, мышцы, поднимающие верхнюю губу) и депрессорами (мышцы, опускающие угол рта и нижней губы, платизма). Ослабляя мышцы-депрессоры, мы тем самым «облегчаем» работу леваторов, добиваясь изменения контуров лица.

При проведении процедуры крайне важно учитывать баланс между мышцами с разнонаправленным действием и воздействовать на него оптимальными дозами, учитывая возможность образования компенсаторных морщин мышцами-антагонистами.

3.5. Изменение объемов и пропорций лица

Объем неработающей мышцы достаточно быстро уменьшается. Это легко заметить у пациентов с переломом ноги — после снятия гипса травмированная нога обычно значительно меньше в объеме, чем здоровая. По мере увеличения нагрузки объем мышцы восстанавливается.

Мимические мышцы не являются исключением: в отсутствие возможности сокращаться их объем в той или иной степени также уменьшается. Данный эффект с успехом применяется в случае имеющейся гипертрофии жевательных мышц: введение БТ типа А в жевательные мышцы снижает их тонус и двигательную активность (Kwon K.H., et al., 2019), а со временем приводит к уменьшению их объема (рис. 1-3-4).

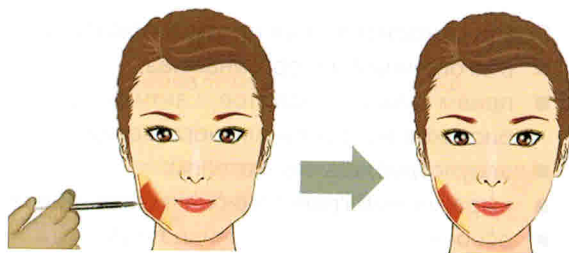


Рис. 1-3-4. Коррекция гипертрофии жевательных мышц с помощью инъекций БТ

Аналогичным образом, хотя это и не так заметно, уменьшается и объем мышц глabellaрного комплекса. Со временем у пациентов, которым регулярно проводится коррекция морщин межбровья, эта область становится не только гладкой, но и менее выпуклой.

Глава 3

Пигментация

Интересное клиническое наблюдение — осветление и выравнивание тона кожи после процедуры **множественных внутридермальных инъекций** (при внутримышечных инъекциях такого эффекта не наблюдалось!) — до недавнего времени не имело объяснений. Предполагалось, что БТ способен влиять на меланоциты кожи и активность тирозиназы (Friedland S., Burde R.M., 1996; Yamauchi P.S., et al., 2004; Carruthers J., Carruthers A. 2004), но убедительных доказательств и понимания того, как это происходит, не было. Соответственно, не было оснований для разработки практических рекомендаций и протоколов.

Работа корейских ученых, опубликованная в 2019 г. в журнале *Plastic and Reconstructive Surgery*, позволила существенно продвинуться в понимании молекулярно-клеточных механизмов действия БТ на клетки кожи. А также сделать определенные практические выводы в отношении возможности применения БТ для работы с пигментацией (Jung J.A., et al., 2019).

3.1. Влияние ботулотоксина на меланогенез: что показал эксперимент

3.1.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в 2 этапа (Jung J.A., et al., 2019):

- 1) *in vitro* — на смешанной культуре кератиноцитов и меланоцитов человека;
- 2) *in vivo* — на животных моделях (мышях).

На первом этапе авторы провели сокультивирование эпидермальных меланоцитов с кератиноцитами человека — для имитации естественного взаимодействия между клетками. Эпидермальные меланоциты представляют собой клетки, локализованные на базальном уровне эпидермиса, способные вырабатывать пигмент меланин и взаимодействовать с кератиноцитами через отростки меланоцитов — дендриты. Меланин, «упакованный» в меланосомы, передается в кератиноциты и располагается вокруг ядра для его защиты от УФ-излучения. Спустя сутки часть клеток смешанной культуры

обрабатывали БТ типа А, другая часть служила контролем и оставалась интактной. Затем все клетки облучали УФ-В-лучами в разных дозах, после чего снова инкубировали. В дальнейшем проводилась оценка пролиферации меланоцитов, их морфологии и количества дендритов, активности тирозиназы и содержания уровня меланина, а также выполнялся иммунофлуоресцентный анализ для оценки способности БТ проникать в клетки.

Второй этап исследований проводился *in vivo* на животных моделях (мышах). В кожу на одной стороне спины вводили БТ, вторая оставалась интактной (контроль). Через неделю после введения БТ кожу на обеих сторонах облучали УФ-В. Затем оценивали степень пигментации кожи, гистологические изменения и количество DOPA-положительных меланоцитов (наличие DOPA — маркер активного меланогенеза). Также анализировался уровень провоспалительных цитокинов — основного фактора роста фибробластов, интерлейкина 1 α и простагландина E₂.

3.1.2. Результаты исследования

Разносторонняя количественная и качественная оценка основных клеток кожи, участвующих в процессе меланогенеза, показала следующее.

Влияние БТ на пролиферацию меланоцитов и количество их дендритов

В смешанной культуре клеток, обработанной БТ, после УФ-облучения число меланоцитов было незначительно ниже по сравнению с необработанным контролем, а вот их отростчатость (среднее число дендритов на клетку) оказалась заметно ниже, чем у контроля (**рис. III-3-1**), что затрудняет передачу меланосом в кератиноциты.

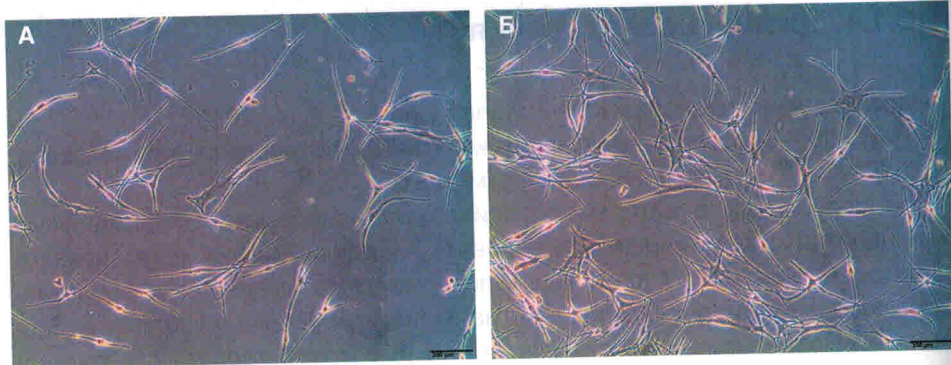


Рис. III-3-1. Отростчатость эпидермальных меланоцитов после УФ-облучения (Jung J.A., et al., 2019). Предварительная культивация с БТ снижает число отростков меланоцитов (А) по сравнению с необработанным контролем (Б)

Поглощение БТ меланоцитами и кератиноцитами

Для оценки способности БТ проникать в различные клетки проводили иммунофлуоресцентный анализ, используя в качестве положительного контроля культивируемые клетки нейробластомы человека SH-SY5Y, а в качестве отрицательного контроля — дермальные фибробласты человека. Выбор данных клеток связан с тем, что меланоциты, как и нейроны, имеют эктодермальное происхождение. Их связи с кератиноцитами через дендриты очень похожи на нервно-мышечные соединения, передачу сигнала между которыми блокирует БТ.

Значительные количества БТ обнаружались в клетках нейробластомы, кератиноцитах и меланоцитах, а вот в дермальных фибробластах БТ не оказалось.

Влияние БТ на содержание меланина и активность тирозиназы в эпидермальных меланоцитах человека

В эпидермальных меланоцитах человека, обработанных БТ, содержание меланина, составило в среднем 94,0% (79,0–119,5%), что было значительно ниже, чем в контроле — 117,0% (111,0–146,0%). Вместе с тем активность тирозиназы в обработанных меланоцитах составила 107,0% (71,0–109,5%), а в контроле — 94,0% (82,5–110,0%), и эти различия не являются статистически достоверными.

Таким образом, обработка клеток БТ снижает содержание в них меланина, но при этом не оказывает воздействия на активность тирозиназы.

Влияние БТ на пигментацию кожи мышей, вызванную УФ-В-излучением

В экспериментах *in vivo* на стороне введения БТ отмечалась менее интенсивная пигментация после воздействия УФ-В, чем на контрольной стороне, где БТ не вводился (рис. III-3-2).

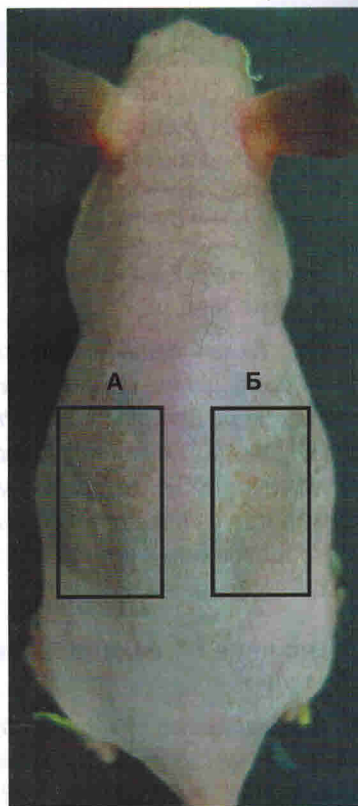


Рис. III-3-2. Влияние БТ на степень пигментации кожи мышей после облучения УФ-В (Jung J.A., et al., 2019). Предварительное введение БТ снижает способность кожи вырабатывать пигмент под воздействием УФ-лучей: только УФ-В (контроль) (А) и БТ + УФ-В (Б)

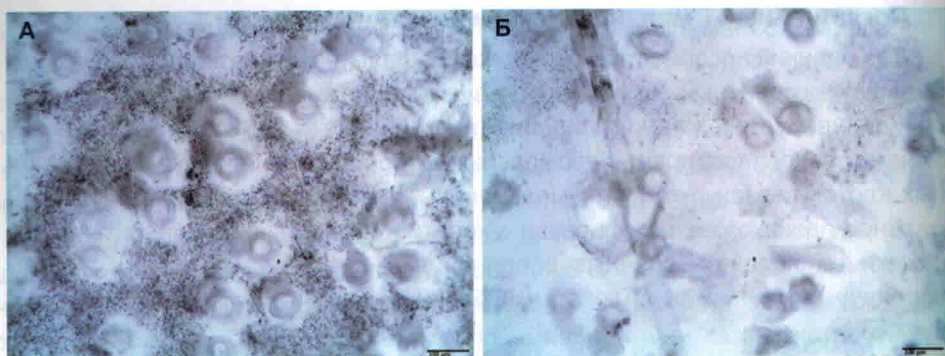


Рис. III-3-3. Оценка числа DOPA-положительных меланоцитов (Jung J.A., et al., 2019). Предварительное введение БТ снижает число активных DOPA-положительных меланоцитов в эпидермисе: только УФ-В (контроль) (А) и БТ + УФ-В (Б)

Влияние БТ на количество DOPA-положительных меланоцитов в коже мыши

На стороне спины мыши, обработанной БТ, после УФ-облучения наблюдалось уменьшение накопления гранул меланина в эпидермисе по сравнению с контролем. Количество DOPA-положительных меланоцитов в области введения БТ также было значительно ниже, чем на контрольной стороне (**рис. III-3-3**).

Наличие DOPA является маркером активного меланогенеза, а снижение количества DOPA-положительных меланоцитов говорит об угнетении процессов образования меланина из тирозина с помощью ферментов тирозиназы и DOPA-оксидазы.

Влияние БТ на содержание меланина и активность тирозиназы *in vivo*

В эпидермисе кожи, обработанной БТ, содержание меланина составляло 20,49 мкг/мг (13,2–40,91 мкг/мг), что было значительно ниже, чем на контрольной стороне — 31,13 мкг/мг (25,91–81,31 мкг/мг). Активность тирозиназы также была значительно ниже, чем на контрольной стороне, что говорит о снижении синтеза меланина в результате действия БТ.

Влияние БТ на концентрацию медиаторов, регулирующих воспаление

На стороне введения БТ отмечалось значительное уменьшение уровня провоспалительных цитокинов — основного фактора роста фибробластов, интерлейкина 1 α и простагландина E₂ (**рис. III-3-4**).

Продукция основного фактора роста фибробластов происходит в нормальной ткани и активируется при хронических воспалительных реакциях.

Глава 3

Косметика «с эффектом ботулотоксина»

Бесспорно, инъекция — наиболее эффективный способ точечной доставки БТ в мишень, тем не менее есть ряд аспектов (помимо противопоказаний и потенциально возможных нежелательных явлений), которые нельзя сбрасывать со счетов.

Важный психологический момент связан с отношением пациента к инъекциям. Есть люди, для которых предстоящий укол — большой стресс и которые могут отказаться от процедуры только потому, что необходимо сделать инъекцию, да еще и напрямую ввести в организм «сильный яд».

Сами по себе уколы иглой могут вызвать ответные реакции организма в виде гриппоподобных симптомов, мышечной слабости, головной боли, лицевой боли, покраснений и др. Частично эти реакции можно объяснить ответом на психологический стресс, но возможен вариант повышенной чувствительности на точечную боль (индивидуальные особенности сенсорного аппарата).

Решением этих проблем может стать препарат БТ для местного применения. Местные препараты вызывают не столь выраженное расслабление мышц, а значит, их потенциально безопасней использовать в областях, где мышцы особо чувствительны даже к малым дозам токсина. Весомый аргумент в пользу топического БТ — возможность избежать множественных инъекций в рамках одной процедуры, а также ошибок, связанных с передозировкой препарата и/или неправильным определением точек введения, что чревато парезом в обработанной области, длящимся несколько месяцев.

Топическое применение удобно и в том плане, что пациент имеет возможность наносить препарат самостоятельно. Так, первая процедура может проводиться в клинике под медицинским наблюдением, а вот последующие нанесения пациент осуществляет уже дома после получения соответствующих инструкций. Впрочем, «домашний» вариант не лишен определенных рисков, связанных с неточным соблюдением рекомендаций или попаданием продукта в руки людей, которым он может быть не показан либо противопоказан. Медицинское сообщество, занимающееся ботулинотерапией, выступает против свободной продажи наружных лекарственных средств с БТ, в частности для лечения гипергидроза. Это связано с возможным риском бесконтрольного

и неправильного их использования пациентами, что может навредить здоровью и подорвать доверие к методу.

Так как БТ — довольно крупная белковая молекула, на самостоятельное преодоление ею барьерных структур рогового слоя рассчитывать не приходится. Но, помимо целенаправленного трансдермального переноса, перед разработчиками местных препаратов встала и другая задача — стабилизация нестойкого БТ, который очень чувствителен к внешним условиям (см. ч. I, п. 2.4) и быстро инактивируется в среде, отличной от физиологического раствора.

Кроме того, БТ — это сильный яд, который является лекарством и запрещен к использованию в косметике. Очевидно, что для включения в состав косметических средств природный БТ не подходит. Нужна или его замена на вещество, имеющее иную химическую природу, но схожее клиническое действие и не относящееся к лекарствам (ботуломиметики), или же модификация природного БТ, одобренная для косметического применения. Это два разных пути, по которым шло развитие темы косметики «с эффектом ботулотоксина» и которые в конце концов увенчались появлением косметических продуктов с особыми свойствами.

3.1. Ботуломиметики: имитация действия ботулотоксина

Первыми на рынок вышли средства с веществами, имитирующими действие БТ, — ботуломиметики. В роли активного начала в них выступают синтетические пептиды, способные блокировать передачу сигнала о сокращении с нервного окончания на мышечное волокно (рис. IV-3-1).

Первым в списке ботуломиметиков значится пептид Argireline® (аргирелин; INCI: Acetyl Hexapeptide-8). Появившись в начале 2000-х гг., он быстро завоевал популярность — сегодня его можно встретить в составе многих косметических средств, нацеленных на борьбу с мимическими морщинами. Шесть аминокислот аргирелина повторяют участок белка SNAP-25, необходимого для связывания синаптического пузырька аксона с пресинаптической мембраной. В аксоне аргирелин конкурирует с белком SNAP-25 и встраивается вместо него во временный белковый комплекс SNARE — этот комплекс формируется из нескольких мембранных белков непосредственно перед связыванием пузырька с мембраной и необходим для успешного экзоцитоза. Дефектный комплекс не может обеспечить необходимый контакт пузырька с мембраной, в результате не происходит выброса медиатора в синаптическую щель. А значит, мышца не получает сигнал о сокращении и продолжает находиться в расслабленном состоянии. Аналогично аргирелину действует еще один синтетический пептид под названием SNAP-8 (INCI: Acetyl Glutamy

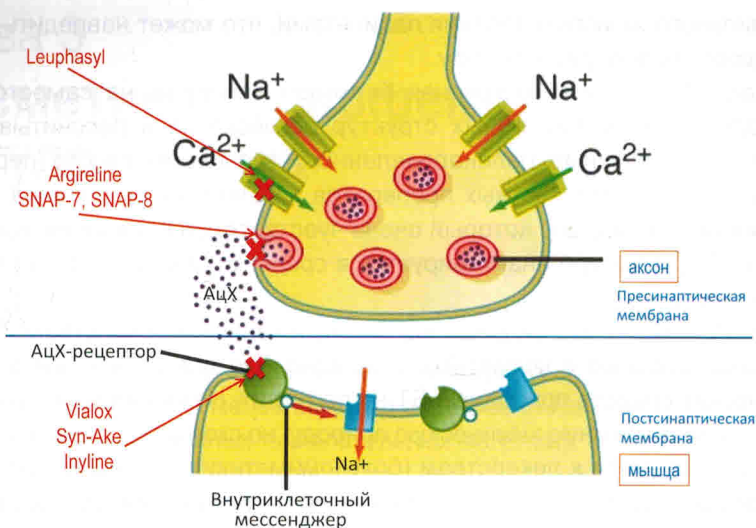


Рис. IV-3-1. Внутриклеточные мишени некоторых косметических пептидов-ботуломиметиков: косметические ботуломиметики ингибируют выброс АцХ, но не разрывают свои мишени

- **Argireline** (INCI: Acetyl Hexapeptide-8), **SNAP-7**, **SNAP-8** — последовательности из 6–8 аминокислот, представляющие собой фрагмент белка SNAP-25. Конкурируют с ним за место в комплексе SNARE.
- **Leuphasyl** (INCI: Pentapeptide-18) имитирует действие энкефалина — уменьшает возбуждение в нейроне, ингибируя поток ионов кальция через мембрану, и снижает Ca^{2+} -зависимый выброс медиатора.
- **Vialox** (INCI: Pentapeptide-3), **Syn-ake** (INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate), **Inyline** (INCI: Acetyl Hexapeptide-25). Все они блокируют ацетилхолиновый рецептор AChR, активация которого приводит к поступлению внутрь мышечной клетки ионов натрия, необходимых для поляризации мембраны и запуска процесса сокращения.

Нептапептиде-1) — по сути, это удлиненная версия аргирелина, состоящая из 8 аминокислот.

Следом появились другие пептиды, также препятствующие нейромусечной передаче, но иным образом. Пентапептид Leuphasyl® (леуфазил; INCI: Pentapeptide-18) имитирует действие энкефалина — уменьшает возбуждение в нейроне, ингибируя поток ионов кальция через мембрану, и снижает Ca^{2+} -зависимый выброс медиатора.

На уровне постсинаптической мембраны работают сразу несколько пептидов — Vialox® (виалокс; INCI: Pentapeptide-3), Syn-ake® (син-эйк; INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate), Inyline® (инилайн; INCI: Acetyl Hexapeptide-25). Все они блокируют ацетилхолиновый рецептор, который при связывании с медиатором АцХ открывается, и через это «окошко» внутрь мышечной клетки начинают поступать ионы натрия, необходимые