

<https://doi.org/10.56936/18291775-2023.36-3>

УДК: 616-099:579

БОТУЛОТОКСИН. МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ. ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАЗНЫХ СЕРОТИПОВ БОТУЛОТОКСИНА. ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Маргарян К.С.¹, Саргсян Т.С.², Асланян А.С.³

¹ ЕГМУ, кафедра фармации

² ЕГМУ, кафедра ортопедической стоматологии

³ ЕГМУ, курс истории медицины

Получена: 15.09.2023, рецензирована: 13.10.2023, принята: 23.10.2023

Ключевые слова: ботулотоксин А, дисульфидный мостик, нейромедиатор, ацетилхолин, синаптобrevин, экзоцитоз, нейротоксин, белковый комплекс, мембранные белки.

Цель обзора - представление данных современной мировой литературы о механизмах действия ботулиновых токсинов природного происхождения и наряду с этим, иллюстрация эффектов при применении их в качестве лекарственных препаратов.

Ботулотоксин – органический токсин белкового происхождения, вырабатываемый микроорганизмами *Clostridium botulinum*. Эти микробы развиваются в белковых средах в анаэробных условиях и становятся причиной массовых пищевых отравлений. Термин “ботулизм” происходит от лат. «Botulus» – колбаса. Ботулизм является очень редким, но опасным для жизни заболеванием, которое поражает нервную систему и вызывает вялый паралич (атонический и атрофический). Ботулотоксин попадает в организм через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при потреблении термически неправильно обработанных консервированных продуктов (мясо, мясопродукты, рыба, консервированные овощи), а также через раны, загрязненные почвой, что наблюдается реже.

Токсин, вырабатываемый бактериями, относительно термостабильный белок, однако разрушается при кипячении в течение 30 минут при температуре >85°C и в течение 10 минут при температуре 100°C. Смертельная доза токсина составляет 5 нг/кг.

Бактерии *Clostridium botulinum* продуцируют ток-

сины семи разных серотипов: А, В, С (C₁ и C₂), D, E, F и G, имитирующие друг друга по строению и токсикологической активности. Наиболее часто причиной заболевания у человека становятся возбудители типов А, В и Е (пожалуй, наиболее опасен тип А) [1]. Ботулотоксин типа Е ассоциируется с отравлением рыбой или другими морепродуктами.

Выделяют следующие варианты ботулизма:

1. Пищевой ботулизм: наблюдается при употреблении продуктов, зараженных нейротоксином. Начальные симптомы пищевого ботулизма появляются в течение первых 6 часов, но могут возникать на протяжении 8 суток. Наиболее часто наблюдается желудочно-кишечная симптоматика, а иногда отмечаются неврологические расстройства, обусловленные блокадой холинергической проводимости. Токсическое действие постепенно нарастает и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии. При пищевом ботулизме после очищения ЖКТ назначают антитоксин [5]. Препарат способен предотвратить развитие паралича, но не устраняет уже имеющийся паралич, поскольку данное лечебное средство связывается только со свободным токсином. Важно оценить риск от применения антитоксина, а также опасность сывороточных реакций и возникновения анафилаксии.
2. Младенческий ботулизм: считается наиболее распространенным вариантом, возникающим при употреблении пищи, зараженной спорами *Clostridium Botulinum*. Болезнь развивается в результате попадания в организм вместе с пищей спор возбудителя, а не токсина, далее вегетативные формы, прорастающие из спор, продуцируют токсин [5, 16]. Системное всасывание токсина вызывает развитие заболевания. Защитная микрофлора,

* АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

К.С. Маргарян

ЕГМУ, кафедра фармации

Адрес: РА, Ереван, 0025, ул. Корюна 2

Эл. почта: artsar@mail.ru;

Тел.: (+374) 91 92 49 98

имеющаяся в ЖКТ взрослых, отсутствует у детей младшего возраста, кроме того, у них нет желчных кислот, которые подавляют рост *Clostridium Botulinum*. Заболевание возникает у детей младше 1 года (обычно в возрасте 1-3 месяцев), имеющих нормальную историю рождения и развития. Как и у взрослых, первые симптомы ботулизма начинаются с нисходящего паралича, но ранние проявления отличаются от классической картины ботулизма. Не следует давать маленькому ребенку натуральный мед. Детям не рекомендуется вводить би- или трехвалентный антитоксин, получаемый из лошадиной сыворотки, поскольку он не действует на токсинпродуцирующие микроорганизмы, находящиеся в ЖКТ, и не прекращает развития заболевания. Однако, существуют обнадеживающие результаты при применении ботулинического иммуноглобулина [5], который получают методами генной инженерии с использованием человеческих клеток-продуцентов.

3. Раневой ботулизм: редко встречающийся вид, возникает при попадании спор возбудителя в рану, далее споры прорастают в вегетативную форму, которые и продуцируют токсин [5, 15]. Всасывание токсина вызывает развитие заболевания. Данная патология описана при открытых переломах костей, одонтогенных абсцессах, рваных ранах, особенно часто встречается у наркоманов при парентеральном введении наркотиков, например героина, загрязненного бактериями. У наркоманов заболевание возникает после внутримышечных или подкожных инъекций и крайне редко – при интраназальном введении наркотика [15]. Пациентам с раневым ботулизмом необходимо провести санацию раневой полости и вводить парентерально антибиотики, такие как пенициллин или метронидазол.
4. Колонизация кишечника у взрослых: данная форма трудно идентифицируется, считается однако, что она имеет место в тех случаях, когда не удается у пациента обнаружить путей попадания возбудителя в организм – ни пищевого, ни раневого. Восстановление двигательной активности пострадавшего возможно при применении 4-аминопиридина [1], хотя он токсичен и имеет кратковременный эффект.

Способ лечения больных зависит от типа ботулизма, но обычно направлен на:

- ◆ нейтрализацию токсинов с помощью инъекции специальных антитоксинов (антител);
- ◆ поддержание функции организма (к примеру – дыхания). Лечение не снизит проявлений поражения нервной системы, обусловленных токсином, но остановит его прогрессирование [5].

Механизм действия ботулотоксина.

Исследования показали, что ботулинический токсин *in vitro* ингибирует как спонтанное, так и опосредованное высвобождение нейротрансмиттера ацетилхолина (АХ) в нервно-мышечных синапсах, хотя чувствительность постсинаптических рецепторов к АХ не изменяется [13, 19, 20].

В норме, в физиологических условиях высвобождение медиатора зависит от внеклеточного Са, процесс экзоцитоза АХ происходит когда потенциал действия достигает нервного окончания и вызывает достаточный приток ионов кальция. Ион кальция взаимодействует с VAMP-везикуло-ассоциированным мембранным протеином, а VAMP, в свою очередь, взаимодействует со SNAP-25-синаптосом-ассоциированным белком-25, в результате чего происходит связывание везикул с терминальной мембраной, приводящее к процессу экзоцитоза. Экзоцитоз АХ является активным многоступенчатым процессом, в реализации которого участвуют специальные транспортные протеины под общим названием SNARE- Soluble NFS attachment protein receptor. В состав SNARE входят три транспортных белка (рис. 1):

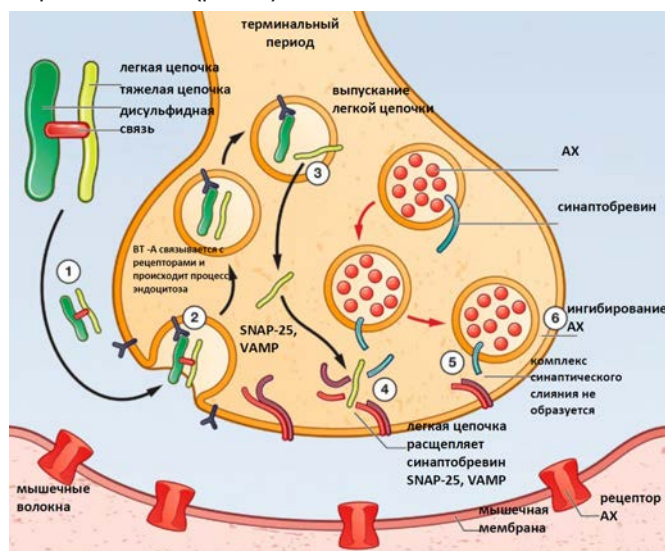


Рис. 1 Механизм действия ботулинического токсина
* везикуло-ассоциированный мембранный протеин (VAMP),

* синаптосомально-ассоциированный протеин (SNAP-

25) с молекулярным весом 25 кДа. VAMP (также известный как синаптобrevин II) и SNAP называются гибридными белками.

* синтаксин (трансмембранный белок, обеспечивающий слияние синаптической везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождающий нейромедиаторы в синаптическую щель).

Итак, первым этапом выделения АХ из терминали аксона является формирование транспортного комплекса в виде синаптического пузырька и присоединившегося к нему транспортного белка-синаптобrevина. Образовавшийся комплекс транспортируется к пресинаптической 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 [20].

Синтез ботулинического токсина типа А (БТА). Принцип действия лекарственных препаратов на основе БТА

Установлено, что природный БТА представляет собой комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина и нескольких нейтральных протеинов (рис. 2).

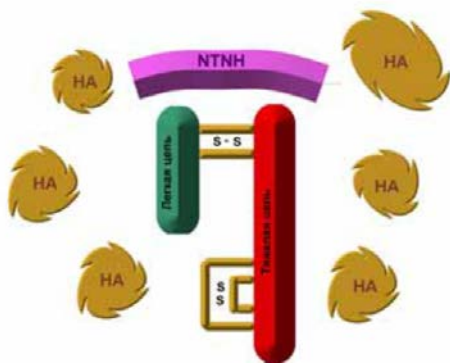


Рис. 2 Структура природного БТА-комплекса. Нейротоксин, состоящий из двух субъединиц, соединенных дисульфидным (-S-S-) мостиком, удерживает около себя ряд нетоксичных протеинов: несколько гемагглютининов (HA) и негеммагглютинин (NTNH)

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 (рис. 3). В процессе производства препарата из него удаляются все патогенные структуры, вредящие организму человека. В результате остается только белковая часть, которая отвечает за мышечное расслабление.

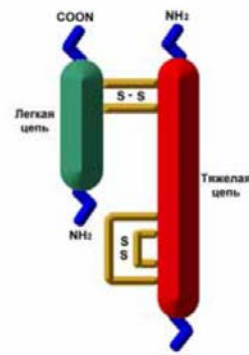


Рис. 3 Схема строения ботулинического нейротоксина. Тяжелая (100 kDa) и легкая (50 kDa) цепи связаны между собой дисульфидным мостиком (по Артеменко А.Р. Журн. Пластическая хирургия и косметология, 2010 (1))

В физиологических условиях (рН=7,0-7,3) комплекс БТА распадается и высвобождается чистый нейротоксин.

Ботулотоксин имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче, вызывая нарушение транспорта синаптического пузырька с АХ и высвобождения его в синаптическую щель, что, в свою очередь, приводит к локальному временному мышечному расслаблению [7]. Блокада передачи сигнала не сопровождается участием яда в процессах синтеза и хранения АХ.

Все подтипы БТ типа-А имеют сходное сродство к связыванию с SNAP-25. Карбоксильный (COOH) конец тяжелой цепи отвечает за связывание токсина со специфическими БТА-рецепторами на терминальных ветвлениях. Аминовый (NH₂) конец тяжелой цепи задействован в мембранной транслокации и предназначен для переноса легкой цепи токсина через эндосомальную мембрану в цитозоль клетки. Внутри цитоплазмы расщепляется дисульфидный мостик. Это позволяет легкой цепи цинк-зависимой эндопептидазе воздействовать на уровень SNAP-25 (последний представляет собой один из белковых компонентов, содержащих сайт выхода на внутренней поверхности оболочки нервных окончаний) и расщеплять ее, предотвращая образование сливного транспортного комплекса, и тем самым, блокирует высвобождение АХ из синаптического пузырька в синаптическую щель, что

приводит к расслаблению мышцы [20].

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

Интересно, что в процессе патогенеза БТ-А расщепляет ассоциированные с синапсом белки (SNAP-25), а БТ-В расщепляет мембранный белок, ассоциированный с везикулами (VAMP), ингибируя слияние везикул, в результате чего везикулярное высвобождение АХ из нервных окончаний нарушается. Восстановление передачи нервного импульса происходит довольно медленно, по мере образования новых нервных окончаний и восстановления контактов с пресинаптической мембраной.

Применение в медицине

Лекарственные препараты как высокоочищенные ботулотоксины серотипов А и В (из которых БТ-А самый изученный) широко применяются в клинической медицине в последние два десятилетия. Это свойство БТ-А и БТ-В вызывать паралич используется в медицине с целью лечения различных заболеваний, сопровождающихся повышенным мышечным тонусом. Существуют A_1 и A_2 токсины, которые отличаются примерно на 10% своими аминокислотными последовательностями. Изменение аминокислотных последовательностей в ботулотоксине может определять различия в его иммунологических и биологических свойствах [4].

Сегодня известно более 100 потенциальных показаний для терапевтического применения БТ-А, являющегося одним из самых удивительных ядов и одним из самых удивительных лекарственных средств. А ботулинотерапия – это тот случай, когда силы природы приходят на помощь человеку, и когда опасное вещество становится уникальным средством избавления от проблем, ранее не поддававшихся лечению.

В терапевтических дозах он не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает системных эффектов и быстро метаболизируется с образованием более простых молекулярных структур.

Механизм действия основан на торможении передачи импульса от нервов к мышцам. Хотя основной мишенью ботулинического токсина являются периферические нервные клетки (когда он ингибирует высвобождение АХ), дальнейшие исследования уникальных механизмов действия токсина показали, что он предотвращает также высвобождение других нейротрансмиттеров, если они накапливаются и хранятся в везикулах [13]. К ним относятся адреналин, норадреналин,

дофамин, глутамат, ГАМК, глицин, серотонин и др. На основании изложенного можно предположить, что БТ является не только специфическим ингибитором элиминации АХ, но и ингибитором экзоцитоза многих нейромедиаторов, что делает перспективным его использование для лечения и профилактики некоторых заболеваний [19].

Механизм действия БТ-А связан не только с блокированием передачи сигнала с нерва на экзокринную железу с последующим уменьшением продукции секрета (пота, слюны, слезы), но и с воздействием на процессы воспаления, прямым антиноцицептивным действием, непрямым действием на центральную нервную систему [13, 22]. Например, эффект БТ-А при лечении цервикальной дистонии (при спастической кривошее, когда происходит произвольное сокращение мышц шеи) трудно объяснить только его действием на пресинаптические двигательные терминалы. После инъекции БТ-А дистонические спазмы у пациентов уменьшаются и по частоте, и по силе. При этом развивающаяся слабость мышц не является основной причиной дистонической активности, поскольку клинический эффект сохраняется до нескольких недель и даже месяцев после восстановления силы инъекцированных мышц. Из этих наблюдений можно сделать вывод, что нарушения в афферентном входе, опосредованные периферическим введением БТ-А, приводят к вторичной центральной реорганизации двигательной системы [13, 21]. Применяемая терапия надолго устраняет мучительные симптомы болезни и в случае регулярных процедур может привести к полной ремиссии.

Еще было проведено исследование влияния препарата БТ-А у пациентов с разными формами дистонии мышц верхних конечностей. У всех пациентов введение привело к уменьшению дистонии рук. Это говорит о том, что применение препаратов БТ-А приводит не только к перестройке периферического двигательного аппарата, но и к транзиторным пластическим изменениям в ЦНС [13].

В настоящее время ботулинотерапия востребована в различных областях клинической медицины.

- ◆ В хирургии к ботулинотерапии прибегают при лечении ахалазии кардии и других сфинктерных расстройств.
- ◆ В травматологии и ортопедии ботулинотерапия применяется при лечении скелетно-мышечных синдромов.
- ◆ В урологической практике ботулинотерапия

оправдана при нейрогенных расстройствах мочеиспускания, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также при нарушении мочевых путей, связанных с повышением тонуса или спазмами мышечных структур [3], что может быть скорректировано прецизионным введением БТ в заинтересованные зоны.

- ◆ В стоматологии [2, 6, 8, 17] ботулинотерапия применяется при реабилитации нарушений прикуса и окклюзии, для лечения всех форм первичного и вторичного гипертонуса жевательных мышц. При введении БТ понижается гиперактивность жевательной мускулатуры, тем самым устраняются симптомы, характерные для бруксизма [6], при котором наблюдаются стереотипные движения нижней челюсти, сопровождающиеся трением или сжатием зубов и проявляющиеся двумя циркадными циклами: во время сна (ночной бруксизм) и во время бодрствования (дневной бруксизм). Ботулинотерапия эффективна и при лечении осложнений, к которым может привести бруксизм: основной целью при лечении гипертонуса жевательных мышц является их релаксация и устранение мышечной боли.
- ◆ В психиатрии ботулинотерапия назначается при комплексном лечении депрессии и дискинезии, когда на фоне многолетнего лечения нейролептиками формируются симптомы поздней дискинезии, сохраняющейся даже при применении клозапина и других атипичных нейролептиков [5, 7, 10].
- ◆ В офтальмологии ботулинотерапия имеет место при лечении косоглазия: суть в том, что БТ временно блокирует здоровую мышцу глаза, из-за которой глаз отклонен от своей привычной оси, далее постепенно происходит бинокулярное выравнивание зрительных осей. Метод наиболее успешен в случае раннего начала лечения косоглазия [14].
- ◆ БТ проявляет определенное влияние на функциональную активность ноцицептивной системы организма. Так, снижает проявление болевого синдрома и позволяет значительно сократить или полностью отказаться от применения анальгетиков. БТА используется при хронической мигрени для снятия спазмов, вызывающих головную боль; при хронических болях в суставах, при остеоартрозе [12, 21] позвоночника, так как ботулинический токсин блокирует выработку медиаторов боли и веществ, ответственных за ее восприятие. Было показано, что БТА может вызвать прямой аналь-

гетический эффект при хронической нейропатической боли, ассоциированной с аллодинией [18].

- ◆ В эстетической медицине БТ применяют с 1994 года [2, 8]. Известно, что ботулинический токсин по химической структуре представляет собой белок, участвующий в нарушении высвобождения АХ из нервных окончаний, тем самым блокирующий передачу импульсов от нервного окончания к мышцам, в результате чего мышцы расслабляются. Развивается миорелаксирующее действие, что в косметологической практике внешне проявляется в виде сглаживания морщин. Суть эстетической косметологической процедуры сводится к введению в пораженную мышцу лекарственного препарата, созданного на основе ботулотоксина, – «Ботокса» [8].

Однако косметологи часто наблюдают снижение эффективности препарата и интересуются причинами развития так называемой иммунорезистентности [4]. К факторам, способствующим формированию нейтрализующих антител (НА), относят индивидуальные особенности пациента, в том числе генетические, длительность ботулинотерапии, высокие разовые и кумулятивные дозы, проведение частых курсов и бустерных инъекций с интервалом около 2 недель для поддержания должного эстетического эффекта. Что касается самого препарата, то однозначно негативную роль играет присутствие в нем в качестве примесей инактивированного токсина (токсоид), что способствует возрастанию белковой нагрузки без повышения эффективности. Важным моментом считается и наличие комплексообразующих белков. Предполагается, что они обладают адъювантным действием, способствуя выработке НА [4]. С этой точки зрения, одной из возможностей профилактики развития иммунорезистентности было бы создание препарата на основе токсина, свободного от комплексообразующих белков. Именно таким препаратом стал «Инкоботулотоксин-А» («Ксео-мин») [9], в состав которого входит БТА с молекулярной массой 150 кДа. Ботулотоксин, входящий в состав препарата, повреждает белок SNAP, который в свою очередь, не может эффективно воздействовать на АХ. В итоге, нервные импульсы не доходят до мышц, оставаясь в нейронах. Мышцы перестают сокращаться, что исключает подвижность кожи, она остается в покое, расслабляясь и расправляясь. По своей эффективности и безопасности препарат аналогичен препаратам ботулотоксина первого поколения, а по целому ряду свойств имеет ряд таких преимуществ, как: биологи-

ческая чистота, низкая иммуногенность, стабильность при хранении, что дают возможность к применению ксеомина в эстетической медицине [9]. Риск формирования НА при длительном использовании ксеомина в достаточно высоких дозах ниже, чем у других препаратов. Еще один момент: НА относятся к иммуноглобулинам G и циркулируют в крови достаточно долго. Лишь через несколько лет их титр снижается до уровня, позволяющего вернуться к ботулинотерапии, которая вновь становится эффективной.

Использование Инкоботулотоксина-А

Расширение возможностей ботулинотерапии при использовании препарата БТА, свободного от комплексообразующих белков, сделало практически неизбежным создание аналогичных препаратов. Корейская компания “Medutox” разработала препарат “Coretox”, в состав которого также входит токсин без комплексообразующих белков. Для стабилизации токсина используется натрия хлорид и поверхностно-активные вещества. Дальнейшее совершенствование препаратов БТА без комплексообразующих белков, теоретически может пойти по пути введения в состав большого количества стабилизатора-сывороточного альбумина, что позволит снизить эффективную дозу и дополнительно повысить ее безопасность за счет снижения риска развития иммунорезистентности [2]. Разработка фармакопрепаратов на основе ботулотоксина серотипа А подтипа 2 доказала тот факт, что препарат на основе БТА₂ может быть активен в случаях развития иммунорезистентности к традиционным препаратами на основе БТА₁ [4].

Параллельно с совершенствованием состава лекарственных препаратов на основе БТА изучались возможности по созданию препаратов на основе других серотипов токсина с целью возможного повышения эффективности ботулинотерапии и преодоления иммунорезистентности. В США зарегистрирован препарат “Римаботулотоксин В” (“Myoblock”) на основе ботулотоксина серотипа В (БТВ). Единственное официальное показание для применения этого препара-

та-цервикальная дистония (кривошея) [10, 22]. Попытки использования БТВ в косметологии позволили выявить эффект большей диффузии нейротоксина по сравнению с БТА и сравнительно быстрого наступления эффекта, но риск формирования НА составляет 18-40%. По целому комплексу факторов БТВ широкого распространения в ботулинотерапии не получил. Еще одной альтернативой БТА может стать токсин серотипа С (БТС), вызывающий ботулизм у животных, но не у человека. Его внутриклеточной мишенью становятся сразу два белка транспортного комплекса SNARE-SNAP-25, а также синтаксин. Первые экспериментальные исследования и опыт единичных клинических наблюдений продемонстрировали миорелаксирующий эффект, аналогичный действию БТА. При этом имеются и очевидные преимущества: меньшая способность к диффузии из места инъекции, что очень важно в плане безопасности, а также возможность проводить лечение пациентов с кривошеей и развившейся иммунорезистентностью к БТА.

Актуальным направлением научных исследований является создание мутантной формы БТС со сниженной токсичностью и длительным миорелаксирующим действием. С этой же целью на стадии изучения находится ботулинический токсин типа Д, однако, фармацевтических препаратов (БТС и БТД) на настоящий момент не существует.

Заключение

Обобщая работу, можно обосновать, что исследования последних лет не только разрушили стереотипы о высокой токсичности ядов природного происхождения, но и доказывают феномен ботулинотерапии, то есть применение ботулотоксинов А и В в роли лекарственных препаратов. В статье идет речь о раскрытии некоторых аспектов механизмов химического воздействия этих препаратов и об исследованиях, которые считаются актуальными направлениями для создания мутантных форм БТС и БТД со сниженной токсичностью и длительным миорелаксирующим действием.

ЛИТЕРАТУРА

- Մարգարյան Կ.Ս. Թունագիտություն: Դասագիրք բժշկական բուհերի ուսանողների համար, Երևանի Մ. Զեյնգու անվ. պետական բժշկական համալսարան, 2015 թ, 680 էջ, հղումը՝ 307 էջ:
- Артеменко А.Р. Новости ботулинотерапии. Применение препаратов ботулотоксина в стоматологии. Пластическая хирургия и косметология, т. 4, 2011, стр. 679-684
- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Ромих В.В., Ромих Ф.Д., Пантелеев В.В. и др. Ботулинотерапия в современной урологии. Медицинский совет (2016;10:130-139) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-130-139>
- Королькова Т.Н., Иванов А.М., Довбешко Т.Г. Роль антителогенеза в формировании резистентности к препарату ботулотоксина А. Российский журнал кожно-венерических болезней, т. 4, 2013, с. 47-50
- Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология, ЛитРес, 2022, 760с. <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/10/701/>
- Линг Луис Дж., Ричард Ф. Кларк, Тимоти Б. Эрикссон, Джон Х. Трестрейл III. Секреты токсикологии. Перевод с английского, М., СПб: "Издательство БИ-НОМ", Под редакцией Е.А.Лужникова. Санкт-Петербург, 2006, 376, 297 с.
- Орлова О.Р., Сойхер М.И., Сойхер М.Г. и другие. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Н.М.Сеченова. Бруксизм: Методика применения и результаты лечения ботулиническим нейротоксином (Релатокс). Нерво-мышечные болезни 2019;9(2):12-20 (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/222-8721-2019-9-2-12-20>
- Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хаткова С.Е., Костенко Е.В., Красавина Д.А., Захаров Д.В. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017; 9:132-141
- Сорокина А.Е., Чайковская Е.А., Дмитриева Н.Б., Солодушкин С.И. Эффективность и безопасность использования препарата Ботокс для эстетической коррекции нижней трети лица: данные ретроспективного исследования. Пластическая хирургия и эстетическая медицина, 2021;(4):59-68. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia202104159>
- Carey W. Incorrect reconstitution of incobotulinumtoxin A leads to loss to neurotoxin. 2014, 13(6), p. 735
- Chuang D.C. Commentary of "Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis". J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg., 2013; 66(8):1064-1065
- Frevvert J. Xeomin is free from complexing proteins. Toxicon, 2008; 51 (issue-11)
- Mahowald M.L., Krug H.E., Singh J.A., Dykstra D. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain. Toxicon, 2009;54(5):658-667
- Matak I., Riederer P., Lackovic Z Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord. Neurochem. Int., 2012, 61:236-239.[Pub Med] [Google Scholar], DOI: 10.1016, 2012.05.001
- MaNeer K.W., Tucker M.G., Spencer R.T. Botulinum toxin of essential infantile esotropia in children. Arch. Ophthalmol., 1998, 116:701-703.157
- Nikole Middaug, Leslig Edwards, Revin Chatham und D. Fermin Arguello. Wound Botulism Among Persons Who Inject Blach Tar Heroin in Neu Mexiko, 2016. Front public Health, 9:744179,2021
- Panditrao M.V., Dabritz H.A., Kazeroini N.N., Damus K.H., Meissinger J.K., Arnon S.S. Seven Year Case-Control Study in California of Risk Factors for Infant Botulism. J. Pediatr., 2020, V. 227, p. 258-267. E258[Google Scholar] [Grosse Reff]
- Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I. Botulinum Therapy in Facial Nerve Neuropathy. Russian neurological journal, 2020;25(1):23-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28>
- Ranoux D., Artal N., Morain F., Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effect in chronic neuropathic pain. Ann. Neurol., 2008;64: 274-284
- Supriyo Choudhury, Mark R. Baker, Suparna Chatterjee and Hrishikesh Kumar. Botulinum Toxin; An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. Toxins 2021, 13(1), 58;<https://doi.org/10.3390/toxins13010058>
- Stefan Sikorra, Tina Henke, Thierry Galli, Tomas Binz. Enzyme Catalysis and Regulation Substrate Recognition Mechanism of VAMP/Synaptobrevin cleaving Clostridial Neurotoxins*. August 2008, Journal of Biological Chemistry, 283 283(30):21145-52.<https://doi.org/10.1074/jbc.M800610200>
- Stramkauskaite Almina, Ylaite Karile, Prasauskiene Audrone, Bakaniene Indre. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. Toxicon olum 199, August 2021, PP 60-67
- Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Still R., Mastaglia F.L. Reversible reorganization of the motor cortical representation of the hand in cervical dystonia. MovDisord, 2003;18(4)395-402

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

ԲՈՏՈՒԼՈՏՈՔՍԻՆ: ԹՈՒՆԱԿՈՐ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ: ԲՈՏՈՒԼՈՏՈՔՍԻՆԻ ՏԱՐԲԵՐ ՇՃԱՏԻԴԵՐԻ ԴԻՄԱՆ ԿՐԱ ՍՏԵՐԾՎԱԾ ԴԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՍԿԶԲՈՒՆԸ: ԿԻՐԱՌՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

Մարգարյան Կ.Ս.¹, Մարգարյան Տ.Ս.², Ասլանյան Ա.Ս.³

¹ ԵՊԲԴ, ֆարմացիայի ամբիոն,

² ԵՊԲԴ, օրթոպեդիկ ստոմատոլոգիայի ամբիոն,

³ ԵՊԲԴ, բժշկության պատմության դասընթաց

Բանալի բառեր՝ բոտուլինային տոքսին, դիսուլֆիդային կամրջակ, նյարդամիջնորդակցություն, ացետիլխոլին, սինապտոսոմային սպիտակուց, էկզոցիտոզ, սպիտակուցային կոմպլեքս, թաղանթային սպիտակուց:

Աշխատանքում ներկայացված է բնական ծագմամբ բոտուլինային տոքսինների ազդեցության մեխանիզմներին վերաբերող ժամանակակից պատկերացումները՝ քիմիական վերլուծությամբ:

Ներկայացված են բոտուլինային տոքսինները, դրանց ծագման պայմանները, զարգացման պատճառները, ինչպես նաև ըստ ախտահարման տեսակի՝ տոքսինի գործընթացի կանխարգելման մեթոդները:

Ներկայացված է այդ տոքսինների (A, B, C (C1, C2) D, E, F, G) թե՛ կառուցվածքային, թե՛ ախտածին մեխանիզմների խիստ նմանությունը (պայմանավորված է նյարդամիջնորդակցության էկզոցիտոզը արգելակելու և մկանային կաթված առաջացնելու հատկությամբ): Այնուամենայնիվ, հիմնավորվում է այն փաստը, որ դրանք տարբերվում են SNAR-ի կազմում առկա երեք փոխադրիչ սպիտակուցների նկատմամբ (VAMP, SNAP, սինտակսինի) ցուցաբերած խնամակցությամբ, բանի որ տոքսինի յուրաքանչյուր տեսակ ունի իր սպեցիֆիկ ընկալիչը: Եթե ախտածնության գործընթացում BTA-ն ճեղքում է սինապտոսոմ սպիտակուցը, BTB-ն՝ սինապտոթրեկինը, ապա BTC-ի (որը դեռևս հետազոտական

փոխում է) ներքցային թիրախը փոխադրիչ կոմպլեքսի երկու սպիտակուցն է (սինապտոթազմինը և սինտաքսինը) միաժամանակ, որն իր դրական ազդեցությունն է թողնում դեղաբանական որոշ հատկությունների վրա:

Ներկայացված է BTA-ի A1 և A2 ենթատեսակների գոյությունը և տրված է քիմիական հիմնավորում, որ ամինաթթվային հաջորդականության փոփոխության աննշան չափն անգամ հանգեցնում է դրանց իմունաբանական և կենսաբանական հատկությունների տարբերությանը: Ավելին՝ հիմնավորվում է այն ենթադրությունը, որ թունայնության կրճատման, իմունակայունության թուլացման և միոռեգենաստ ազդեցության երկարատևությունը ապահովելու և դրանով իսկ բոտուլինոթերապիայի հնարավորություններն ընդլայնելու ուղղություններից մեկը կոմպլեքսագոյացող սպիտակուցների քանակի կրճատումն է: Վերջինիս կարելի է հասնել խառնուրդում եղած ինակտիվ տոքսինների կրճատմամբ, որի իրականացման ուղիները ներկայացված են:

Մինչդեռ այդ նույն մեխանիզմի հիման վրա է բացատրվում

A և B բոտուլոտոքսինների ակտիվ դեղամիջոցների դերում հանդես գալու յուրատեսակ դրսևորումներից մեկը՝ բոտուլինոթերապիայի ֆենոմենը, եթե, իհարկե դրանք լիարժեք ձերբազատված են տոքսիկ նյութերից և գործում են նվազագույն քանակներով: Սա այն դեպքն է, երբ դրանք թույնից փոխարկվում են դեղի՝ որպես «բնության զարմանահրաշ ուժերի, որոնք կոչված են օգնելու մարդկանց մինչ այդ անբուժելի համարվող հիվանդությունների դեպքում»: Դրանց ազդեցության մեխանիզմի յուրատեսակությունը, դեղի հասանելիությունը ներարկման ցանկացած տեղում, դեղաբանական ազդեցության երկարատևությունը և, ամենակարևորը, համակարգային և կողմնակի ազդեցություններ չունենալն արդեն իսկ հիմնավորում են բոտուլոտոքսինների հիման վրա ստեղծված դեղամիջոցների պահանջարկը նյարդաբուժության, վիրաբուժության, վնասվածքաբանության, երկամաբուժության, ստոմատոլոգիայի, ակնաբուժության, էսթետիկ բժշկության, իսկ հետագայում նաև դրանց հեռանկարային կիրառության հնարավորությունները կլինիկական այլ բնագավառներում:

SUMMARY

BOTULOTOXIN. MECHANISM OF TOXIC EFFECT. THE PRINCIPLE OF ACTION OF MEDICAL PRODUCTS BASED ON DIFFERENT SEROTYPES OF BOTULOTOXIN. USAGE IN MEDICINE

Margaryan K.C.¹, Sargsyan T.S.², Aslanyan A.S.³

¹ YSMU, Department of Pharmacy

² YSMU, Department of Orthopedic Stomatology

³ YSMU, Course of History of Medicine

Keywords: *botulinum toxin, disulfide bonds, neurotransmitter, acetylcholine, synaptosomal protein, exocytosis, protein complex, membrane proteins.*

The paper discusses the most recent understanding of the mechanisms of action of naturally occurring botulinum toxins in the context of chemical analysis, the types of botulism, the conditions of their origin, causes of development, as well as the methods of prevention of the toxic process, according to the type of lesion.

The structural and pathogenic mechanisms of these toxins (A, B, C, D, E, F, G) are very similar (due to the property of inhibiting the exocytosis of neurotransmitter and causing muscle paralysis). However, because each type of toxin has a unique receptor, they have different affinities for the three transporter proteins found in SNAR (VAMP, SNAP, and syntaxin).

If in the process of pathogenesis BTA (botulotoxin A) cleaves the protein in the synapse, BTB cleaves synaptobrevin, while the intracellular target of BTC (which is still in the research stage) are two proteins of the transporter complex (synaptotagmin and syntaxin) at the same time, which has a positive effect on some pharmacological features. The existence of the A1 and A2 subtypes of BTA is discussed, and a chemical justification is provided for why even a minor alteration in the amino acid sequence results in a difference in the biological and immunological characteristics of these subtypes. Furthermore, evidence supports the idea that reducing the amount of complexing proteins is a strategy to lessen toxicity, reduce immune-resis-

tance, assure a long-lasting myorelaxant impact, and thereby increase the potential of botulinum toxin therapy. And this can be achieved by reducing the inactive toxins in the mixture, the ways of which are presented.

Meanwhile, on the basis of that same mechanism, one of the unique manifestations of A and B botulinum toxins acting as active drugs, the phenomenon of botulinum toxin therapy, is explained, if of course they are completely free of toxic substances and act in minimal amounts. In the meantime, the phenomena of botulinum toxin therapy, one of the distinctive manifestations of A and B botulinum toxins operating as active medications, is explained on the basis of that same mechanism, assuming, of course, that they are completely free of toxic components and act in minimal levels.

This is when they are converted from poison to medicine as “wonderful forces of nature that are meant to help people with diseases that were previously thought to be incurable”. The uniqueness of their mechanism of action, the availability of the drug in any zone of injection, the long duration of the pharmacological effect and, most importantly, the absence of systematic and side effects already justify the demand for drugs, based on botulinum toxins, in neurology, surgery, traumatology, nephrology, dentistry, ophthalmology, aesthetic medicine and later also prospective possibilities of their application in other clinical fields.