

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID192525>

Ботулинический нейротоксин — и яд, и лекарство: ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм

В.В. Никифоров

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ботулинический нейротоксин является наиболее сильным из всех известных миру ядов. В течение последних двух веков его строение и функции детально изучены, он получен в чистом виде. Знание механизмов действия ботулинического нейротоксина определило два направления его возможного использования: негативное в качестве биологического (токсинного) оружия и позитивное в качестве препарата, устраняющего патологический мышечный гипертонус, невропатические боли и применяемого в эстетических целях «уколы красоты».

В лекции даётся хронология развития обоих направлений и детальный анализ медицинского использования ботулинического нейротоксина как в терапевтических, так и косметических целях. Особое внимание уделяется побочным эффектам ботулинотерапии и способам их преодоления.

Ключевые слова: ботулизм; ботулинический нейротоксин; биологическое оружие; ботулинотерапия; Ботокс; ятрогенный ботулизм.

Как цитировать

Никифоров В.В. Ботулинический нейротоксин — и яд, и лекарство: ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2022. Т. 27, № 6. С. 341–359. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID192525>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID192525>

Botulinum neurotoxin is both poison and medicine: botulinum therapy and iatrogenic botulism

Vladimir V. Nikiforov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Botulinum neurotoxin is the most potent poison known worldwide. Over the past two centuries, its structure and functions have been studied in detail, and obtained in its pure form. Knowledge of the mechanisms of action of botulinum neurotoxin has determined two directions of its possible use: negative, as a biological (toxin) weapon, and positive, as an agent that eliminates pathological muscle hypertonicity and neuropathic pain and can be used for aesthetic purposes (beauty injections).

The lecture presents the chronological development of both directions and provides a detailed analysis of the various uses of botulinum neurotoxin as a medical and cosmetic treatment. Particular attention is paid to the side effects of botulinum therapy and ways to overcome them.

Keywords: botulism; botulinum neurotoxin, biological weapons; botulinum therapy; Botox, iatrogenic botulism.

To cite this article

Nikiforov VV. Botulinum neurotoxin is both poison and medicine: botulinum therapy and iatrogenic botulism. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(6):341–359. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID192525>

Received: 06.02.2023

Accepted: 09.02.2023

Published: 16.02.2023

ВВЕДЕНИЕ

Ботулизм известен достаточно давно — с тех пор, как люди стали пытаться сохранять на более или менее длительное время продукты питания, в основном животного происхождения, добавляя в них различные консерванты и (или) используя герметичную упаковку. Первым наиболее весомый вклад в изучение проблемы внёс немецкий врач, писатель и поэт, сторонник месмеризма Юстин Кернер (Justinus Andreas Christian Kerner, 1786–1862), начавший заниматься практической деятельностью в 1815 г. в Вюртемберге. Ему удалось наблюдать 230 случаев колбасных отравлений, что и легло в основу его первых двух монографий, вышедших в свет в 1820 и 1822 гг. [1–4]. На основании наблюдений в 1817–1822 гг. Ю. Кернер сделал первое клинико-эпидемиологическое описание заболевания, а в 1822 г. написал полную монографию «О жировом яде, или жировой кислоте» (Das Fettgift oder die Fettsäure) образующемуся в испортившихся прокисших колбасах (нем. wurstgift — колбасный яд) [5–8]. Ю. Кернер точно описал все неврологические симптомы ботулизма, признанные и в современной медицине, включая мидриаз, птоз, дисфагию и дыхательную недостаточность [9, 10]. Экспериментируя на животных и на самом себе, Ю. Кернер пытался получить (выделить) неизвестный колбасный яд в чистом виде, и, хотя попытки были безуспешны, это не помешало ему сделать несколько важных наблюдений о токсине. Прежде всего он постулировал, что яд имеет зоолическое (т. е. биологическое, живое) происхождение, что было чрезвычайно смелым заявлением в то время, когда патогены микроорганизмов ещё не были обнаружены. Далее Ю. Кернер пришёл к выводу, что яд продуцируется в прокисших колбасах в анаэробных условиях, прерывает передачу двигательного сигнала в периферической и вегетативной нервных системах, смертелен в малых дозах.

В своей монографии врач также предположил, что небольшие дозы ботулотоксина могут быть полезны в лечении пляски святого Витта (нем. Veitstanz) и для подавления гиперсекреции жидкостей организма (например, потливости) [11], чем фактически предвосхитил появление всё более широко используемых в современной медицине (и косметологии) препаратов на основе ботулинического нейротоксина (БНТ), о чём, собственно, и пойдёт речь в лекции. Однако идея прямо противоположного применения ботулотоксина не замедлила не только появиться на свет, но и вполне успешно материализоваться. «Нас удивило бы, если бы человеческий гений, используя все средства как в добрых, так и в злых целях, не искал бы среди достижений науки в области инфекционных болезней оружия, предназначенного для уничтожения других людей» (Шарль Николь, 1866–1936).

Единственным, но исключительно своеобразным фактором патогенности *Clostridium botulinum* [12] является специфичный летальный белковый нейротоксин [13], который в опытах на мышах оказался [для токсина типа А (БНТА)]

в 375 500 раз активнее нейротоксина гремучей змеи (DLM в нг/кг массы тела животного) [13, 14] и в 10 000 раз токсичнее нейропаралитического газа зарина; 1 г этого токсина может уничтожить 60 млрд мышей, масса которых составит 1 200 000 тонн [15]. W.E. Van Heyningen (1955), вычислив число молекул в 1 DLM токсина типа А для мыши, пришёл к выводу, что смертельный исход наступает при соотношении восьми молекул токсина на одну нервную клетку [14].

Вне зависимости от серотипов БНТ их основное действие в принципе одинаково. Ещё в 1949 г. А. Burgen и соавт. [16] обнаружили, что БНТ блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах.

Расчётная доза для человека (при массе тела 70 кг) БНТА, смертельного для 50% популяции (LD₅₀), оценивается на основе исследований на животных примерно в 0,09–0,15 мкг при внутривенном введении, от 0,7 до 0,9 мкг — при ингаляционном поражении и 70 мкг — при пероральном введении [17].

Вообще же смертельной дозой для человека называют даже 0,0000001–0,0000003 г [18]. БНТ примерно в 100 млрд раз токсичнее, чем цианид [19]. Но при этом БНТ крайне чувствителен к нагреванию: кипячение нейтрализует его в течение нескольких минут.

ЭКЗО- И ЭНДОТОКСИНЫ

Исследования последних лет поколебали твёрдо сложившиеся представления о ботулиническом яде как об экзотоксине. Так, нейротоксин как вырабатывается вегетативными формами, так и содержится в споровых формах возбудителя, в то время как выход токсического белка в фильтрат достигает своего максимума в период интенсивного аутолиза микробных клеток [20], причём отщепление токсина от субклеточных структур происходит под действием эндогенных протеаз — аутолизинов [20]. Из этого следует, что токсин ботулизма с полным основанием следует считать не экзо-, а эндотоксином. Вообще, на наш взгляд, подразделение токсинов на экзо- и эндо- чрезвычайно условно и не несёт никакой смысловой нагрузки. Корни принятого деления токсинов микроорганизмов на экзо- и эндо- уходят глубоко в прошлое.

Уже на заре изучения микромира в целом и инфекционных болезней в частности стало очевидным, что различия в клинике инфекционных болезней должны быть связаны с какими-то токсическими веществами, синтезируемыми (выделяемыми) патогенными микробами. Довольно быстро были выделены полипептидные (белковые) токсины у грамположительных бактерий — дифтерии, ботулизма, столбняка и пр. Вполне разумным в то время представлялось, что эти токсины синтезируются при жизни микроорганизма и выделяются в окружающую среду через какие-то гипотетические трансмембранные каналы, вызывая соответствующие клинические проявления. А у грамотрицательных микробов ничего похожего выявить не удавалось, вследствие чего было высказано предположение, что основой их патогенности являются

некие токсические субстанции, на роль которых более всего подходили липополисахариды клеточной стенки указанных бактерий. По логике вещей высвободиться в окружающую среду они могут только при гибели микробной клетки, ввиду чего и получили наименование эндотоксинов. Всё приобрело красоту и порядок: с одной стороны — грамположительные микробы с экзотоксинами, с другой — грамотрицательные с их эндотоксинами. Всё рухнуло в тот момент, когда у грамотрицательного холерного вибриона был открыт типичный полипептидный (белковый) токсин холероген. Его, естественно, назвали экзотоксином, несмотря на явные нестыковки, так как холероген появляется в окружающей среде лишь после прикрепления холерного вибриона к энтероцитам с последующим распадом первого (т. е. формально оказывается эндотоксином). Сходная ситуация имеет место и в случае с ботулизмом.

Дальше — больше. Было установлено, что липопротеидный эндотоксин менингококка, например, синтезируется в организме человека вполне живыми и уж никак не распадающимися менингококками в количестве, существенно превышающем его необходимость для создания новых микробных тел, т. е. по своему происхождению формально является экзотоксином. Нам кажется наиболее разумным просто принять как историческую данность тот факт, что белковые (полипептидные) токсины можно (принято) именовать экзотоксинами, а липополисахаридные — эндотоксинами.

БОТУЛИНИЧЕСКИЙ НЕЙРОТОКСИН КАК БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОРУЖИЕ

Первые попытки разработки биологического оружия начались в Германии во время Первой мировой войны, однако ни одна из них не увенчалась каким-либо значимым успехом. Разработка же использования БНТ в качестве возможного агента биологической войны началась, видимо, перед Второй мировой войной. Так, главный руководитель японской боевой биологической группы (подразделение 731) Квантунской армии Исии Сиро испытывал действие БНТ (со смертельными исходами) на китайских заключённых во время японской оккупации Маньчжурии [21].

С началом Второй мировой войны американское правительство начало интенсивно исследовать возможности биологического оружия, в том числе и того, в основу которого был положен токсин ботулизма. Так, Управление стратегических служб Соединённых Штатов (прообраз ЦРУ) разработало план использования китайских проституток для убийства высокопоставленных японских офицеров. Предполагалось осуществить это за счёт смертельной дозы БНТ в желатиновой капсуле размером с булавочную головку, которую женщины должны были подложить в пищу или питьё предполагаемой жертве. Партия таких капсул была подготовлена и отправлена в отряд Военно-морских сил США в Чунцин (Китай) для испытаний. Методика была опробована на бездомных ослах, но поскольку животные выжили, проект был закрыт [22]. Споры о том,

почему осла в данном опыте оказались невосприимчивыми к ботулизму (токсину), продолжают, однако автору кажется, что причину нужно искать не в несчастных ослах, а, скорее всего, в некачественном составе БНТ. Исходя из предположения, что Германия тоже имеет на вооружении токсин ботулизма, США изготовили более 1 млн доз ботулинического анатоксина для союзных войск, готовившихся к вторжению в Нормандию в день «Д» в 1944 г. [19, 23, 24].

В идеале биологическое оружие должно с лёгкостью (и при этом незаметно) производиться, иметь возможность использования в виде аэрозоля, вызывать эпидемии с высокими показателями летальности среди заболевших, а также создавать панику и прочие деструктивные процессы в обществе [25]. Можно считать, что БНТ и сейчас продолжает являться идеальным оружием, потому что он обладает многими из этих свойств. И всё это даже несмотря на то, что современные биотехнологии позволяют создавать гораздо более эффективное оружие, в том числе генно-модифицированных возбудителей сибирской язвы, вирусных геморрагических лихорадок и пр. Разговоры о том, что БНТ на самом деле является плохим выбором в качестве оружия (потому что он должен быть введён *per os* в достаточном количестве; показатели летальности при приёме внутрь сильно варьируют; недостаточно стоек в окружающей среде и быстро инактивируется при использовании стандартных методик обеззараживания воды; не передаётся от одного человека к другому; поддаётся терапии ботулиническим антитоксином [11]), не следует принимать во внимание, так как при аэрозольном применении указанные недостатки несущественны. Добавим, что некоторые аналитики занижали военный потенциал БНТ как биологического оружия из-за проблем с концентрацией и стабилизацией токсина для аэрозольного распространения.

БНТ является полиапликационным ядом. Типичные случаи заболевания могут быть получены при его нанесении на слизистые оболочки, при введении *per os* или парентерально. Исключение представляет аэрогенное (ингаляционное, аэрозольное) заражение, которое в эксперименте, кроме всего прочего, приводит ещё и к выраженному геморрагическому отёку лёгких. Последнее можно объяснить повышением проницаемости лёгочных капилляров с развитием отёка лёгких и появлением множественных точечных геморрагий под воздействием больших доз БНТ [26].

Описаний ингаляционного ботулизма у человека чрезвычайно мало. В доступной нам литературе встретилось только одно описание заражения подобным образом. Инцидент произошёл с тремя ветеринарными работниками, которые подверглись воздействию вторичного аэрозоля БНТ при утилизации павших кроликов и морских свинок, чей мех был покрыт БНТА (как следствие испытания на животных воздействия БНТА в аэрозольной форме). БНТА был обнаружен в образцах сыворотки всех трёх поражённых. Заболевание протекало в нетяжёлой форме, все трое заболевших выздоровели, в том числе и на фоне введения ботулинического антитоксина [27]. Данный пример

демонстрирует не более чем принципиальную возможность и опасность аэрозольного поражения ботулизмом: на наш взгляд, пострадавших спасла лишь явно мизерная доза БнТ, содержащаяся во вторичном аэрозоле. Однако возникает вопрос к немецким учёным, почему их сотрудники, работавшие с БнТ, не были вакцинированы?

Одновременно следует ещё раз подчеркнуть, что на сегодня БнТ был и по-прежнему считается самым ядовитым веществом в мире. В период холодной войны разработки биологического оружия, в том числе и с применением БнТ, продолжались. Иран, Ирак, Северная Корея и Сирия были перечислены правительством США как государства-спонсоры терроризма [28], которые разработали или, по слухам, разрабатывают БнТ в качестве оружия.

После войны в Персидском заливе (1991) Ирак признал перед экспертной группой Организации Объединённых Наций (ООН), что изготовил 19 000 л концентрированного БнТ, из которых около 10 000 л было загружено в средства доставки — боеголовки ракет и авиационные бомбы. Этих 19 000 л концентрированного БнТ при аэрозольном применении хватило бы для более чем трёхкратного уничтожения всего человечества. В 1990 г. Ирак развернул ракеты специальной конструкции с дальностью полета 600 км; 13 из них были снаряжены ботулотоксином, 10 — афлатоксином и 2 — спорами сибирской язвы. Ирак также создал специальные 400-фунтовые (180-килограммовые) бомбы: 100 бомб содержали БнТ, 50 — споры сибирской язвы и 7 — афлатоксин [29]. Примечательно, что Ирак для вооружения своей армии отдал предпочтение именно ботулотоксину, а не другим известным биологическим агентам [18, 19, 30, 31].

Во время Второй мировой войны Академия наук США создала научный центр под названием Форт Детрик в Мэриленде для исследования опасных бактерий и токсинов, которые могут быть использованы в войне. Естественно, что БнТ занял в списке потенциальных болезнетворных агентов ведущее место. Форт Детрик был основан профессорами E.B. Fred и I.B. Stanhope из Университета Висконсина и V. Jones из Йельского университета [11], туда же были приглашены многие другие известные врачи и бактериологи [32].

Но ещё раньше, в середине 1920-х гг., P.T. Snire и H. Sommer из Калифорнийского университета получили сырой концентрат БнТА из культуральной среды для роста *C. botulinum* [33], а в 1946 г. C. Lamanna и соавт. [34] разработали методы концентрации и кристаллизации БнТА. Впоследствии E.J. Schantz (Эдвард Шанц) (1908–2005), тогда ещё молодой американский офицер, служивший в Форте Детрик, использовал эти методы для производства первой партии БнТА. Полученный им очищенный токсин стал основой для будущих терапевтических препаратов под индексом 79-11 [32].

В 1971 г. Генеральная ассамблея ООН одобрила конвенцию о запрете разработки, производства и накопления запасов биологического, химического и токсинного оружия и об их уничтожении, а в 1972 г. президент Р. Никсон от имени США подписал данную конвенцию, что должно было юридически прекратить все исследования биологических

агентов для использования в войне. Они прекратились, но не все и не для всех. Форт Детрик был официально закрыт в том же году, но исследования возможности использования БнТ и других токсинов для медицинского (только ли?) использования под руководством Э. Шанца продолжались теперь уже в Университете Висконсина [32].

Есть основания полагать, что в результате многолетних исследований (в том числе и Э. Шанца) в 1975 г. БнТА был принят на вооружение армии США под шифром XR, запасы которого хранились (хранятся?) в арсенале Пайн-Блафф в штате Арканзас. Теоретическая токсичность при ингаляции для человека составляет LD_{50} 20 нг-мин/л для сухого XR и 100 нг-мин/л для его рецептур. В воздухе аэрозоль эффективен как биооружие в течение 12 ч [35]. Дегазировать XR можно только с помощью водных растворов активного хлора 100–350 мг/л, например, 0,1–0,2% растворами хлораминов или гипохлоритов. Особенно легко дезактивируют XR растворы формальдегида (токсичность снижается в 100 раз в течение минуты) [36]. Наиболее опасно для популяции применение данного биологического оружия в виде аэрозоля, так как токсин хорошо всасывается со слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. С другой стороны, в зависимости от погоды аэрозольный токсин должен, оценочно, распадаться со скоростью от менее 1–4% в минуту [37]. При скорости распада 1% в минуту существенная инактивация токсина произойдёт через 2 дня после аэрозолизации. Но и в этом случае выявление (индикация) скрытого применения мелкодисперсного БнТ, вероятно, произойдёт слишком поздно, чтобы предотвратить дополнительное воздействие на популяцию [38].

Хочется также отметить, что в сети Интернет ходит абсолютно безграмотная дезинформация якобы об использовании чешскими парашютистами отравленных БнТ пуль при покушении на обергруппенфюрера СС Р. Гейдриха 27 мая 1942 г., что никак не соответствует действительности. Выше уже отмечалось, что токсин ботулизма совершенно не переносит не только высоких температур, до которых нагревается при выстреле пуля огнестрельного оружия, но даже и 100°C. Думается, что англичанам, готовившим диверсантов, это было прекрасно известно.

ТОКСИН БОТУЛИЗМА МЕДИЦИНСКОГО КЛАССА

К 1979 г. Э. Шанц с коллегами произвёл достаточно большую партию БнТА 79-11, состоявшую из 200 мг дважды кристаллизованного токсина, одобренного FDA (U.S. Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) для использования у людей [39]. В период с 1980 по 1990 г. была описана технология (Master Batch Record) производства токсина ботулизма медицинского класса, а в 1991 г. несколько партий БнТА, а также результаты исследований были куплены фармацевтической компанией Allergan. Впоследствии агенту было присвоено название Ботокс [40].

В 1960-х гг. Alan Scott (Алан Скотт) (1932–2021) — офтальмолог, работавший в Научно-исследовательском институте глаза Смита-Кеттлуэлла в Сан-Франциско, — начал исследовать вещества для инъекций в гиперактивные мышцы, связанные с косоглазием, в качестве альтернативы хирургическому устранению страбизма. Его идея состояла в том, чтобы найти вещество, которое могло бы блокировать нейротрансмиссию и снижать избыточную активность глазодвигательных мышц, приводящую к косоглазию. Испытанные препараты первоначально оказались ненадёжными, короткого действия или некротизирующими [41].

Идея с использованием БНТ в лечебных целях в середине XX в. просто витала в воздухе. Где-то в 1960-х гг. Robert Crone (Роберт Крон) — профессор офтальмологии в Амстердаме, чей научный интерес был связан с лечением косоглазия, — упросил отправить ему сухой БНТ почтой (!) из Великобритании с идеей использования при коррекции косоглазия. Пакет на почте был повреждён, а токсин частично высыпался наружу, в количестве, наверное, достаточном, чтобы убить всё население Амстердама (А. Скотт, личное общение). Каким-то чудесным образом трагедии не случилось, но Р. Крон решил больше не испытывать судьбу и опыты в этом направлении прекратил [42].

Примерно в это же время А. Скотт узнал от Дэниела Драхмана (Daniel Drachman) о работах Э. Шанца. Д. Драхман — нейробиолог из Университета Джона Хопкинса, который известен тем, что в своих исследованиях вводил незначительное количество БНТ непосредственно в мышцы ног кур для изучения возникающей при этом локальной денервации [43]. Именно Д. Драхман познакомил А. Скотта с Э. Шанцем, который производил очищенные БНТ для экспериментального использования и щедро делал их доступными для академического сообщества. Результаты этого сотрудничества не замедлили сказаться. Для начала исследователи решили обменяться наработками, и свой токсин Э. Шанц послал А. Скотту в незамысловатом металлическом тубусе обычной почтой [44]. К счастью для человечества, почта США работала и работает без нареканий, и посылка дошла в сохранности. В 1973 г. А. Скотт опубликовал результаты первых опытов на приматах [41], после чего в 1978 г. им было получено официальное одобрение FDA на проведение исследований на людях [45].

В последующем на основе партии БНТА под индексом 79-11, полученной от Э. Шанца, А. Скотту удалось разработать к ноябрю 1979 г. препарат для лечения косоглазия и блефароспазма. Препарат содержал 100 мышинных единиц нейротоксина на флакон. Под единицей была определена LD₅₀ для швейцарских мышей Webster. Поначалу в названии медикамента не было никакого намёка на его родословную, ведущую начало от БНТ из Форта Детрик. Не мудрствуя лукаво, А. Скотт назвал этот препарат Oculinum (ocu и lining-up). Новый препарат испытали на себе его пациенты — добровольцы, страдавшие косоглазием, гемифациальным спазмом и блефароспазмом. Результаты данного исследования были представлены учёному

сообществу в 1980 г. в специализированном издании Ophthalmology [46]. В декабре 1989 г. FDA официально одобрило препарат Oculinum для применения с целью нехирургической коррекции косоглазия, блефароспазма, гемифациального спазма и синдрома Мейджа у взрослых пациентов, и клиническое использование препарата на основе БНТ расширилось до лечения шейной дистонии, или спастической кривошеи. Позже А. Скотт организовал компанию Oculinum Inc. для продолжения изучения свойств БНТ, лежавшего в основе его препарата. При этом пациенты сразу заметили «побочный эффект» Окулинума — разглаживание морщин «гусиных лапок» вокруг глаз. И хотя мимические морщины в списке показаний к применению данного препарата ещё не значились, всё больше врачей стали применять это лекарство off label, т.е. не по прямому назначению [47].

Но сам А. Скотт не придал этому значения и спустя всего два года после одобрения препарата FDA продал свои права на него корпорации Allergan, которая до этого момента занималась выпуском контактных линз и некоторых офтальмологических препаратов. Надо отдать должное менеджерам компании, которые смогли предсказать Окулинуму большое будущее. Allergan в 1950-х гг. была обычной семейной аптекой со специализацией на каплях от насморка и аллергии. Успех ей принёс препарат от конъюнктивита, который владелец аптеки Гэвин Герберт создал сам. К 1970-м годам компания разрослась и начала выпускать контактные линзы. Всё это время Allergan базировалась в Лос-Анджелесе, но Г. Герберт планировал перенести разрастающееся производство в зону с менее высокими налогами. Так он вышел на муниципальных политиков ирландского города Вестпорт с населением 6000 человек, где безработица составляла 30%. Местные чиновники быстро согласились предоставить любые льготы, если Герберт построит завод именно там. С тех пор экономика городка держится на рыболовстве, сельском хозяйстве и Ботоксе (название Окулинума на известный всем Ботокс корпорация изменила в 1992 г.) [48].

В 2015 г. фармацевтическая компания Actavis купила ирландского производителя, благодаря чему появилась крупнейшая в мире фармацевтическая компания Allergan. Крупные фармацевтические компании попытались составить конкуренцию Allergan, однако не смогли тогда разработать свои препараты на основе нейротоксина. К концу 1980-х годов примерно 10 000 пациентов были сделаны многочисленные инъекции Окулинума по поводу лечения доброкачественного эссенциального блефароспазма [40].

Однако другая сторона действия препарата на основе БНТ была выявлена отнюдь не профессиональными медиками, а их наблюдательными пациентами. Однажды к канадскому врачу-офтальмологу Jean Carruthers (Джин Каррутерс) пришла лечившаяся от блефароспазма пациентка с претензиями на недостаточную эффективность очередного проведённого курса. Неудовлетворённость пациентки ходом лечения заключалась в том, что в этот раз врач

не расправила ей складку между бровями. Дж. Каррутерс не сразу поняла, в чём дело. «После того, как Вы вводите лекарство, у меня обычно появляется прекрасное, безмятежное выражение лица», — пояснила пациентка [44]. По завершении полного терапевтического курса лечения основного заболевания врач и сама заметила, что лицо пациентки стало выглядеть моложе. Своим наблюдением Дж. Каррутерс поделилась с мужем Alistair Carruthers (Алистером Каррутерсом) — руководителем отделения дерматологии в одном из канадских университетов. А он, в свою очередь, решил развернуть полномасштабное исследование для изучения возможности использования препарата А. Скотта в косметологических целях [40].

После разговора с А. Скоттом, который подтвердил, что в 1985 г. делал инъекции своего препарата нескольким пациентам в том числе и в косметических целях, супруги Каррутерс ввели небольшое количество *C. botulinum A* exotoxin (так в оригинальном тексте) в межбровье своей ассистентке, ныне известной как нулевой пациент, и дождалась обнадеживающих результатов. Затем были ещё 17 пациентов в возрасте 34–51 года, упомянутые в первом опубликованном в 1992 г. отчёте о высокой эффективности действия БНТА на межбровные морщины [45, 49–54].

К тому времени мимические морщины ещё не числились в списке показаний к применению препарата теперь уже под наименованием Ботокс (с 1992 г.), но многие врачи были готовы использовать препарат не по его прямому назначению. Отчёты врачей с середины 1990-х годов уже описывают Ботокс как высокоэффективный препарат при гипергидрозе подмышечных впадин, ладоней рук и подошв ног [55]. Препарат стал применяться для лифтинга лица, подтяжки груди и ягодиц, корректировки лицевой асимметрии. Вскоре инъекции Ботокса получили негласное название «уколов красоты». Однако только 15 апреля 2002 г. FDA официально одобрило применение препарата в косметологических целях — для устранения мимических морщин (glabellar lines) [45, 56], а в июле 2004 г. было получено одобрение FDA уже на официальное применение БНТА для лечения подмышечного гипергидроза, который не устраняется рецептурными антиперспирантами [56, 57].

Второй препарат на основе БНТА — Диспорт, который производился в Европе, получил лицензию на использование в эстетических целях от Европейского союза в 2006 г. и был одобрен FDA в 2009 г. [58].

8 декабря 2000 г. первый и пока единственный препарат, содержащий БНТ типа В, NeuroBloc/MyoBloc был зарегистрирован в FDA компанией Elan Pharmaceuticals (Калифорния, США) с указанием на цервикальную дистонию [59–61]. MyoBloc — это торговое название в США, а NeuroBloc — это торговое название, используемое в других странах, МНН (международное непатентованное название) — римаботулинумтоксин В [19, 55]. В Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован.

9 марта 2010 г. FDA одобрило применение Ботокса для лечения спастичности в мышцах-сгибателях

запястья и пальцев рук у взрослых с инсультом, черепно-мозговой травмой или прогрессирующим рассеянно-го склероза.

2 августа 2010 г. FDA объявило об одобрении Ксеомина для лечения взрослых с цервикальной дистонией, чтобы уменьшить тяжесть аномального положения головы и боли в шее как у первичных, так и у ранее лечившихся БНТА пациентов, а также для устранения блефароспазма у взрослых, ранее получавших Ботокс [19].

15 октября 2010 г. FDA одобрило инъекции Ботокса для предотвращения головных болей у взрослых пациентов с хронической мигренью (хроническая мигрень определяется как наличие мигрени в анамнезе и практически ежедневная головная боль в течение месяца).

24 августа 2011 г. FDA одобрило Ботокс для лечения недержания мочи из-за гиперактивности детрузора, связанной с неврологическими заболеваниями (травма спинного мозга, рассеянный склероз и пр.) у взрослых с непереносимостью антихолинергических препаратов.

11 сентября 2013 г. FDA одобрило Ботокс (Botox Cosmetic) исключительно для временного устранения боковых канталых линий, известных как «гусиные лапки». Это единственный одобренный FDA вариант медикаментозной минимализации выраженности боковых канталых линий [55]. При этом в описании препарата имеется предупреждение, что БНТ может распространяться из области инъекции в другие части тела, в результате чего возможно появление симптоматики, аналогичной при заболевании ботулизмом.

В настоящее время Ботокс стал обобщающим термином (по аналогии с ксероксом), используемым обществом для описания всех препаратов на основе БНТ, используемых в косметических целях [62].

На начало 2020-х годов в США были доступны четыре препарата ботулотоксина, одобренные FDA: МНН онаботулотоксин А, аботулотоксин А — Диспорт®, МНН инкоботулотоксин А — Ксеомин® и МНН римаботулотоксин В — Миоблок® [63].

На территории Российской Федерации зарегистрировано и разрешено для клинического применения несколько препаратов на основе БНТА:

- Botox (Ботокс), Allergan (США), был зарегистрирован на территории РФ в 1994 г.;
 - Диспорт (Dysport), Ipsen, (Франция–Великобритания) — в 1999 г. по неврологическим показаниям и в 2004 г. по эстетическим показаниям;
 - Ксеомин, Merz (Германия) — в 2008 г.;
 - Лантокс (Lantox), Ланчжоунский институт микробиологической продукции (КНР) — в 2008 г.;
 - Релатокс, Микроген (Россия) — в 2012 г.;
 - Ботулакс, Hugel (Корея) с 2017 г.;
 - Миотокс, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Россия) — в 2019 г.
- Этот список постоянно расширяется [64–69].

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОТОКСИНА

В препаратах Диспорт, Ботокс, Лантокс и Релатокс в качестве комплексообразующих белков выступают гемагглютинин и нетоксиновые негемагглютинины, что обеспечивает стабильность молекулы и потенциальную длительность действия препарата. Молекула препарата Ксеомин не содержит комплексообразующих белков, но в его флаконе присутствует большее количество стабилизатора — человеческого альбумина — по сравнению с другими БНТА. Стабилизаторами в Лантоксе и Релатоксе выступают желатин и низкомолекулярные пептиды [70, 71]. Состав Миотокса полностью повторяет состав препарата Ботокс, но вместе с тем Миотокс — это первая в мире жидкая стабильная форма ботулотоксина, что существенно отличает его от аналогов.

Несмотря на почти 30-летнюю историю применения БНТА в клинической практике, многие фундаментальные вопросы ботулинотерапии сохраняют свою актуальность. Специалисты ежедневно сталкиваются с дилеммой в выборе препаратов БНТА, правильной дозы, объёма и разведения, нуждаются в чётком определении коэффициента соотношения единиц действия различных БНТА [70, 71]. На фармакологическое действие БНТ влияют тип бактериального штамма, методы выделения и очистки, серотип, состав препарата и способы определения его биологической активности. Эти факторы варьируют в зависимости от вида коммерческого препарата БНТ и могут влиять на его клинические свойства [72].

Разница в эффективности и отсутствие взаимозаменяемости единиц различных препаратов БНТ связаны с отличающимися методами определения биологической активности лекарственной субстанции. Каждый производитель использует для тестирования уникальный специфический метод и собственные стандарты. Биологические тесты на животных обладают высокой вариабельностью по отношению к породе мышей, их возрасту, полу, питанию, температуре и условиям содержания в клетке, времени года и даже веществу для разведения препарата. По идее, одна единица должна соответствовать LD_{50} (50%-я средняя летальная доза ботулотоксина для самок мышей Swiss Webster массой 18–20 г) [73]. Однако для тестирования LD_{50} производители основных препаратов БНТА используют различные растворители: Allergan — физиологический раствор (также используемый для восстановления при клиническом применении), Ipsen — желатиновый фосфатный буфер, Merz добавляет к содержащемуся в секрете растворителю человеческий сывороточный альбумин в качестве стабилизатора. Доклинические исследования показывают, что стабилизаторы повышают активность препаратов при низких концентрациях БНТ. Разница в способе определения LD_{50} означает, что единицы не являются взаимозаменяемыми, даже если на флаконах указано их одинаковое количество. При сравнении двух

препаратов БНТА, содержащих, согласно маркировке, по 100 ЕД, в одном из них (Ксеомин) находилось гораздо меньше активных единиц по сравнению со стандартным образцом Allergan для Botox. В то же время при определении LD_{50} по протоколу компании Merz, согласно которому разведение проводится раствором человеческого сывороточного альбумина, активности препаратов по сравнению со стандартным образцом Merz были сопоставимы. Эти данные подтверждают, что на эффективность разных препаратов БНТА растворители и стабилизаторы влияют по-разному, а значит, результат измерения активности, которая отражает основные различия препаратов, значительно зависит от условий тестирования. Исторически сложилось, что мышьяная LD_{50} стала общепринятым стандартом оценки активности БНТА и применяется всеми производителями. Но в рамках существующей тенденции к уменьшению тестов на животных и в соответствии с требованиями контролирующих органов по замене тестирования LD_{50} на животных Allergan проводит исследование активности на клетках, оптимизированных для Botox. Такая кросс-валидация не изменяет препарат Botox или его активность, но значительно сокращает использование животных для исследований [72].

Если точка приложения препаратов на основе БНТ, используемых в эстетических целях (косметология) и в неврологии для снятия гипертонуса мышц, более или менее понятна, то с обезболивающим эффектом Ботокса картина несколько иная. Препараты на основе БНТА используются для лечения боли, связанной с нервно-мышечными гиперактивными расстройствами, такими как спастическая кривошея и цервикальная дистония, в течение последних десятилетий [74, 75]. Первоначально считалось, что БНТА уменьшает боль, вызывая мышечную релаксацию, что может косвенно уменьшить болезненную ишемию, вызванную гиперсокращением мышц [76]. Однако было несколько случаев, когда наблюдалось облегчение боли даже у пациентов, у которых не наблюдалось никакого уменьшения гипертонуса [77]. Кроме того, клиницисты сообщают о случаях облегчения боли до появления мышечной релаксации [78]. В исследовании M. Relja и N. Klerac (2002) облегчение боли наблюдалось через неделю после инъекции Ботокса у пациентов со спастической кривошеей, тогда как паралитические эффекты начинались только спустя две недели после инъекции [79]. Меньшие дозы (50 ЕД) Ботокса были необходимы, чтобы вызвать обезболивающий эффект, тогда как от 100 до 150 ЕД требовалось для создания паралитического эффекта. Это означает, что механизм антиноцицептивного действия БНТА сложнее, чем мышечная релаксация, и что такое влияние на боль ещё нуждается в объяснении [80]. Было высказано предположение, что БНТ, особенно БНТА, может ингибировать высвобождение локальных ноцицептивных нейропептидов, таких как субстанция P, кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP), глутамат, а также экспрессию белка TRPV1, обеспечивающего

ощущение боли (нонцицепцию) [81–85]. Благодаря этому процессу ботулотоксины могут ингибировать нейрогенное воспаление и периферическую чувствительность. В связи с этим в 2010 г. FDA одобрило Ботокс для лечения хронических мигреней после изучения его эффективности в снижении частоты их возникновения и интенсивности их выраженности [86, 87]. Ботокс является единственным одобренным профилактическим препаратом для периферического применения: R. Burstein и соавт. (2014) предполагают, что во время профилактического применения БНТА при мигрени он предотвращает слияние высокопороговых механочувствительных ионных каналов с мембраной нервных окончаний и снижает экспрессию этих каналов на поверхности нейронов [88].

В последнее время Ботокс стал шире использоваться для лечения невропатических болей, т. е. вызванных любым повреждением периферической или центральной нервной системы [89]. Нейротоксин является выгодным и полезным альтернативным средством от боли, и иногда его использование следует рассмотреть для тех пациентов, у которых применение опиоидов не даёт желаемых результатов [90].

Многочисленные исследования показали, что ботулотоксин эффективен для лечения различных клинических состояний, таких как постгерпетическая невралгия, диабетическая невропатия, посттравматическая невралгия, комплексный регионарный болевой синдром, невралгия тройничного нерва и затылочная невралгия [86, 91–93].

В настоящее время изучается возможность использования БНТ для лечения более широкого спектра болевых расстройств. Тем не менее весь процесс, с помощью которого БНТА оказывают обезболивающее действие, ещё не до конца ясен [80].

На сегодняшний день применение препаратов БНТ одобрено FDA для лечения:

- хронической мигрени;
- цервикальной дистонии;
- блефароспазма;
- косоглазия;
- гипергидроза;
- недержания мочи из-за гиперактивности детрузора;
- гемифациальных спазмов;
- в косметических целях.

Использование не по прямому назначению (off label use) при лечении:

- нейрогенного синдрома грудной апертуры;
- эпикондилита;
- постинсультной боли;
- постгерпетической невралгии;
- диабетической невропатии;
- невралгии тройничного нерва;
- невропатической боли;
- травм спинного мозга;
- миофасциальной боли;
- боли в мочевом пузыре [94–96].

В нашей стране абсолютными показаниями к применению препаратов БНТ в неврологии являются:

- детский церебральный паралич (ДЦП, спастические и дистонические формы); ботулинотерапия — это единственный эффективный и безопасный метод коррекции высокого тонуса мышц у больных ДЦП;
- локальная спастичность мышц (высокий мышечный тонус) как следствие инсульта, черепно-мозговой и спинальной травмы, воспалительного заболевания головного мозга и т.д.;
- локальные мышечные дистонии: блефароспазм, цервикальные дистонии и т.д.;
- хроническая мигрень.

В лечении данных заболеваний БНТА являются препаратами первого выбора и однозначно рекомендованы к применению, поскольку их эффективность и безопасность, по результатам многочисленных исследований, оцениваются как максимально высокие — класса А [97].

Как видно из приведённого перечня патологических состояний, препараты БНТ являются не только и не столько «уколами красоты», однако понимают это далеко не все. В апреле 2022 г., вскоре после вступления Сердара Бердымухамедова в должность президента Туркменистана, в стране были запрещены многие косметические процедуры, в том числе введён запрет на использование Ботокса и его ввоз в страну. В результате под удар попали не только люди, желающие продлить молодость, но и пациенты с серьёзными неврологическими заболеваниями [98].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО НЕЙРОТОКСИНА: ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРЕДОЗИРОВКА

Впрочем, данная работа посвящена всё-таки ботулизму, и препараты БНТ мы рассматриваем в ней через призму возможных побочных эффектов ботулинотерапии, конкретно связанных с передозировкой этими медикаментами. Вообще, побочных эффектов, связанных с применением БНТ в лечебных и эстетических целях, более чем достаточно, однако в целом они не носят катастрофического характера и вполне приемлемы.

Вопрос заключается в следующем — где кончаются побочные (нежелательные) эффекты и начинается передозировка БНТ, а проще говоря, обычный ботулизм, только ятрогенного генеза. Ведь нельзя ни на минуту забывать, что Ботокс, хоть и разведённый в миллионы раз, это всё-таки смертельно опасный яд. Так, терапевтический БНТ, т.е. Ботокс, представляет собой непрактичное биотеррористическое оружие, так как флакон БНТА (Ботокс®), лицензированного в США, содержит около 0,3% от предполагаемой смертельной ингаляционной дозы человека и 0,005% от предполагаемой смертельной пероральной дозы [31].

После введения БНТ в ткани происходит несколько взаимосвязанных процессов. Начальный этап нахождения БНТ в тканях называют распространением токсина. Это динамичный и активный процесс, который представляет собой физическое движение молекул БНТА в результате самой инъекции. Степень распространения токсина зависит от метода введения препарата: применяемой техники, объёма раствора, размера иглы, направления иглы, скорости проведённой инъекции [70, 71]. Дальнейшая миграция токсина в тканях носит название диффузии токсина. Степень диффузии токсина зависит от дозы, объёма, концентрации введённого препарата [99]. Данные проведённого исследования на животной модели (линия мышей) при оценке степени диффузии разных препаратов БНТА после введения в мышцу не выявили статистически достоверной разницы в отношении распространения и диффузии токсина в соседние мышцы между препаратами Диспорт, Ботокс и Ксеомин. Было выявлено, что наибольшее количество токсина локализовано в точках инъекции, и диффузия трёх различных исследуемых препаратов БНТА не имела статистически достоверных различий [100].

Риск возникновения нежелательных явлений, связанных с диффузией/распространением препарата БНТА в месте введения, как правило, напрямую коррелирует с техникой введения препарата. Нарушение техники введения БНТА, неправильно выбранная доза/объём/концентрация препарата БНТА может привести к нежелательным явлениям [70, 71]. Информация о профиле безопасности при проведении инъекции БНТА содержится в инструкции по медицинскому применению каждого препарата [70, 71].

В Европейском консенсусе 2009 г. указаны максимальные дозы препаратов Диспорт и Ботокс на одну инъекционную сессию и на одну точку инъекции. Максимальная рекомендованная доза составляет 1500 ЕД для Диспорта и 600 ЕД для Ботокса, соотношение доз можно определить как 2,5 : 1. В консенсусе имеется указание, что приведённые дозы не должны использоваться для определения коэффициента эквивалентной дозы двух различных БНТА, рекомендации по использованию препаратов БНТА выбираются в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата и в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

В международном консенсусе по лечению спастичности нижней конечности у детей с ДЦП указано, что каждый БНТА имеет свою уникальную биологическую активность, связанную с особенностями производства препарата, методов тестирования активности БНТ и т.д., поэтому не рекомендовано применять пересчёт единиц действия препаратов БНТА в клинической практике врачей [101]. Большинство контролируемых органов во всём мире требует, чтобы производители выполняли строгие рекомендации по производству и клиническим разработкам фармацевтических препаратов. Эти рекомендации способствуют качеству, чистоте, сопоставимой биологической активности и отсутствию контаминации.

Официальное разрешение на применение при конкретном заболевании или состоянии (показание) выдаётся только после того, как тщательные клинические исследования подтверждают эффективность и безопасность конкретного препарата и определяют наиболее подходящие для него дозировку и место введения. Одобренные показания к применению препаратов БНТ зависят от того, провели ли производители необходимые исследования согласно требованиям контролирующих органов. Одобренные показания для каждого препарата варьируют в зависимости от страны; подробная информация содержится в местном варианте инструкции по применению. Соблюдение индивидуальных режимов выбора дозы в зависимости от показания к применению позволит добиться оптимальной эффективности и минимизации нежелательных явлений при проведении процедуры [102].

Невозмозаменяемость БНТ стала ещё более очевидной при появлении поддельных и нелегальных препаратов. В одном исследовании оценивали препарат БНТА CNBTX-A (Nanfeng), доступный в Китае, но не одобренный ни там, ни в какой-либо другой стране. Согласно маркировке, каждый флакон содержал 55 ЕД, однако препарат не сопровождался ни вкладышем, ни рекомендациями по дозировке. Тестирование со стандартным образцом Allergan показало, что флакон CNBTX-A содержал 243 ЕД биологической активности. Если бы этот препарат был введён пациентам исходя из дозировок одобренного препарата, последствия были бы очень серьёзными. В другом случае четырём пациентам одной из клиник штата Флорида (США) с косметическими целями был нелегально введён высококонцентрированный препарат БНТ, предназначенный только для лабораторного применения. В результате все пациенты были госпитализированы по поводу генерализованной прогрессирующей мышечной слабости (фактически с ботулизмом). Опасность использования нелегальных препаратов БНТ однозначна: врачи рискуют безопасностью пациентов и несут профессиональную ответственность [103–107]. Очень важно, чтобы врачи были уверены в каждом используемом препарате БНТ и вводили его в дозах, рекомендованных производителем и упоминаемых в специальной литературе [72].

По данным FDA, за период с 1989 по 2003 г. инъекции Ботокса привели к смерти пациентов в 28 случаях (с 1997 по 2006 г. 16 летальных исходов) [108]. В 2008 г. FDA выпустило предостережение, что применение Ботокса может вызвать нарушение дыхания и другие серьёзные проблемы со здоровьем. Однако практически во всех случаях описанные побочные эффекты возникали при медицинском применении Ботокса, главным образом при лечении спастического паралича у детей до 16 лет. FDA отмечает, что в США применение Ботокса против детского спастического паралича производится *off label*, а значит, врач подбирает дозы на свой страх и риск, исходя из опубликованных данных, своего опыта и опыта коллег [109]. В отличие от косметических

процедур, при лечении спастического паралича требуются значительные дозы, так как необходимо устранить спазм в крупных мышцах [46].

Собственно говоря, теоретически убить человека Ботоксом можно, но сделать это довольно трудно. При любых расчётах LD_{50} для человека с массой тела 70 кг эквивалентна 2700–3000 мышинным единицам, т. е. 27–30 флаконам. Аналогичные цифры получим и при другой форме подсчёта: в 100 ЕД Ботокса содержится 0,005 мкг токсина, а смертельная доза для человека при внутривенном введении равна 0,135–0,15 мкг, что опять же составит около 30 флаконов [110]. И тем не менее это случается. Возможно, потому, что медицина — самая точная наука после богословия, и при этом всякая неприятность, которая может случиться, обязательно случается. Возможно, играют роль и индивидуальные особенности пациента, и качество препарата, и недостаточный профессионализм медиков.

Несомненный интерес представляет анализ течения ятрогенного ботулизма, вызванного косметическими инъекциями ботулотоксина у 86 пациенток, которые были госпитализированы в клинику авторов приводимого ниже описания с апреля 2009 по июнь 2013 г. [111]. Все пациентки, включённые в проведённый анализ, были в возрасте от 17 до 63 лет. У всех развилась клиника ботулизма после инъекции ботулотоксина в плечо, лоб, икроножные мышцы, жевательные мышцы или некоторые другие места для достижения омоложения. Некоторым из них вводили БНТ только в одно анатомическое место, другим — в несколько. Всем 86 пациентам вводили только БНТ. Большинство пациенток в цитируемом анализе получали инъекции БНТ в неофициальных, временных (в оригинале — *irregular*) салонах красоты. Некоторые из них получали инъекции ботулотоксина в нескольких разных косметических салонах, а некоторым вводили ботулотоксин несколько раз в одно и то же место. Пациентки предъявляли жалобы на общую нарастающую слабость, блефароптоз, нечёткость зрения, паралич лицевого нерва, слабость в руках и ногах, цианотичные губы и тахипноэ.

В исследовании цитируемых авторов пациенткам вводили различные дозы ботулотоксина — от 6 до 1000 ЕД, причём в 15 случаях дозу вообще установить не удалось. Основное число пострадавших (46 человек) получили от 101 до 300 ЕД БНТ, что теоретически не могло вызвать генерализацию процесса. Клинические симптомы ботулизма возникали в течение 0–36 дней после инъекции, в основном между 2-м и 6-м днём после введения препарата. Более того, согласно статистическому анализу Спирмена, введённая доза БНТ отрицательно коррелировала со временем начала клинической картины ботулизма. Симптомы (жалобы) и количество их регистрации (случаи) у пациенток были следующими: головная боль — 18 случаев, головокружение — 68; бессонница — 33; усталость, слабость — 74; нечёткость зрения — 72; птоз — 62; невнятная речь — 37; дисфагия — 61; вздутие живота — 35; запор — 15; тревога — 36; ощущение общего дискомфорта — 26. Ощущение усталости и нечёткость зрения были наиболее

часто наблюдаемыми симптомами. Все пациенты получали комплексное лечение, включая введение ботулинического антитоксина внутримышечно. Критерии выписки были следующими: субъективные симптомы значительно уменьшились или исчезли; отсутствие признаков даже компенсированной дыхательной недостаточности; исчезновение дисфагии; восстановление силы мышц конечностей и восстановление нормального зрения. Пациентки были выписаны из стационара в течение 1–20 дней после проведения комбинированной терапии и инъекций ботулинического антитоксина [111].

В заключение авторы подчёркивают, что в настоящее время стремление к продлению молодости является навязчивой идеей для большинства женщин. Однако при столь широком, как сейчас, применении ботулотоксина в косметической сфере нуждающиеся люди могут неоднократно получать такую услугу в течение короткого периода времени и в неопределённой дозировке, что может вызвать ботулизм из-за передозировки токсина. Более того, во многих отдельных медицинских косметологических учреждениях использование ботулотоксина часто носит произвольный характер. Однако косметический ботулизм коварен и часто не выявляется при раннем осмотре, что может поставить под угрозу физическое и психическое здоровье людей и даже их жизнь [111].

О возможности превращения «укола красоты» в смертельную инъекцию сообщают практически все страны мира. Некоторое удивление вызывает почти полное отсутствие описаний развития ятрогенного ботулизма в нашей стране. Наиболее интересным, на наш взгляд, представляется сообщение Р.А. Ибатуллина и Р.В. Магжанова о развитии ятрогенного ботулизма после проведения инъекций БНТ у пациентки 59 лет, страдавшей в течение 4 лет идиопатическим умеренно выраженным тортиколлисом вправо. Случай относится к 2014 г. [112].

В феврале 2014 г. пациентке впервые проведены инъекции Диспорта в суммарной дозе 700 ЕД. Через неделю у пациентки в течение 1–2 дней развились общая слабость («не могла даже сидеть, говорить»), слабость в конечностях, затруднение дыхания, нарушение глотания, жевания, речи. После обращения в скорую помощь пациентка экстренно госпитализирована в палату интенсивной терапии городского стационара. В связи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне пациентке проведено обследование, в том числе компьютерная томография головного мозга, где очаговой патологии обнаружено не было. Проводилась вазоактивная, дезагрегантная, ноотропная терапия. В дальнейшем пациентка с положительной динамикой переведена в неврологическое отделение больницы и выписана из стационара на 6-е сутки по личной просьбе. Общая мышечная слабость постепенно проходила и сохранялась ещё в течение около 2 недель. В последующем пациентка отметила умеренный положительный эффект от введения ботулотоксина в виде уменьшения степени выраженности кривошеи и при этом облегчения ходьбы. При повторном

обращения в кабинет БНТ через 3 месяца (апрель 2014 г.) пациентке повторно проведены инъекции Диспорта 400 ЕД в мышцы шеи. Через сутки, как и после первого введения БНТА, у пациентки вновь развилась мышечная слабость, но, с её слов, меньшей степени выраженности. Пациентка всё же обратилась на станцию скорой помощи, после чего была доставлена в стационар. В приёмном покое пациентка осмотрена неврологом, который счёл возможным не госпитализировать её в стационар. Пациентке рекомендовано наблюдение невролога и терапевта по месту жительства. В данном случае общая мышечная слабость регрессировала в течение 3–4 дней. Тщательное плановое обследование пациентки в условиях неврологического отделения не выявило каких-либо данных о миастении или миастеническом синдроме. Повторная попытка проведения стимуляционной электромиографии не увенчалась успехом в связи с непереносимостью электрического тока. В связи с сохраняющейся и усилившейся кривошеей в феврале 2015 г. пациентка вновь обратилась в кабинет БНТ. Учитывая нарастающую цервикальную дистонию, принято решение повторить инъекции БНТА. Очередные инъекции препарата Ксеомин в меньшей, чем того требовала выраженность гиперкинеза, дозе (100 ЕД) проведены в июне 2015 г. Из предосторожности с целью предотвращения нежелательной диффузии и вероятного попадания препарата в кровоток использовано меньшее разведение — 1 мл физиологического раствора на 100 ЕД препарата против обычного в стандартных ситуациях разведения на 2 мл растворителя. Проведённый курс БНТ пациентка перенесла удовлетворительно, вышеуказанных осложнений не возникло. В настоящее время (на момент написания цитируемой статьи) пациентка регулярно получает БНТ с периодичностью 1 раз в 3–4 месяца с использованием 200 ЕД препарата. Пациентка на фоне повторных курсов терапии отмечает облегчение состояния и оценивает эффективность лечения БНТ как удовлетворительную [112].

Из представленного Р.А. Ибатуллиным и Р.В. Магжановым клинического примера авторы совершенно закономерно делают вывод, что возникшие у пациентки через неделю после первого курса БНТ (февраль 2014 г.) симптомы в виде общей слабости, слабости в конечностях, дыхательных расстройств, нарушения глотания и прочие соответствуют ятрогенному ботулизму. Указанные симптомы мышечной слабости повторились вновь после проведённого курса БНТ (апрель 2014 г.), но в более лёгкой форме. В данной ситуации, к счастью для пациентки, побочные эффекты благополучно разрешились без проведения каких-либо интенсивных терапевтических мероприятий [112].

С ятрогенным ботулизмом тут всё ясно и понятно. К пострадавшей тоже вопросов практически нет — человеку очень хотелось избавиться от крайне неприятной неврологической патологии: ботулинотерапия вроде как помогала, ну а эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения врачам удалось успешно купировать. Совершенно не понятно полное отсутствие настороженности в плане

развития ятрогенного ботулизма со стороны профессиональных неврологов, к которым пациентка обращалась трижды (!) и, вероятнее всего, не скрывала факт проводимых курсов ботулинотерапии. И уж совсем ни в какие ворота не лезет реакция сотрудников Уфимского центра ботулинотерапии, которые ну просто не могли не знать, какие эффекты, кроме лечебных, могут вызвать препараты на основе токсина ботулизма.

В связи с этим напрашивается крайне неприятный вывод: ятрогенный ботулизм у нас в РФ есть. Но статистика на этот счёт и соответствующие публикации в научной печати отсутствуют просто потому, что он не диагностируется, причём не только и не столько по незнанию, но и из конъюнктурных соображений [113].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полностью согласны с мнением В.А. Малова и соавт., что потенциальный риск развития ятрогенного ботулизма требует совершенствования медико-организационных и правовых аспектов сертификации врачей, работающих в кабинетах ботулинотерапии. В частности, сертификация таких врачей должна включать и знание особенностей клинического течения ботулизма, его диагностики и тактики проведения неотложных мероприятий при его возникновении, а не только методики введения БНТ. Поскольку в РФ в клинической практике используются только БНТА, кабинеты ботулинотерапии должны быть оснащены моновалентными противоботулиническими сыворотками типа А, а персонал обучен методике их введения. Данный круг вопросов не может быть эффективно решён без совместной работы специалистов различного профиля.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declares that he has no competing interests.

Authors' contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bengston I.A. Studies on organisms concerned as causative factors in botulism // *Hyg Lab Bull.* 1924. Vol. 136. P. 101.
2. Burke G.S. The Occurrence of *Bacillus botulinus* in Nature // *J Bacteriol.* 1919. Vol. 4, N 5. P. 541–553. doi: 10.1128/jb.4.5.541-553.1919
3. Kerner J. Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödtlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste. Tübingen: Osiander, 1820. 120 S.
4. Kerner J. Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus: ein Beitrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes. Stuttgart: Cotta, 1822. 368 S.
5. Torrens J.K. Clostridium botulinum was named because of association with "sausage poisoning" // *BMJ.* 1998. Vol. 316, N 7125. P. 151. doi: 10.1136/bmj.316.7125.151c
6. Erbguth F.J. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin // *J Neural Transm (Vienna).* 2008. Vol. 115, N 4. P. 559–565. doi: 10.1007/s00702-007-0728-2
7. Erbguth F.J. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin // *Mov Disord.* 2004. Vol. 19, suppl. 8. P. S2–6. doi: 10.1002/mds.20003
8. Erbguth F.J. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996. Vol. 60, N 2. P. 151. doi: 10.1136/jnnp.60.2.151
9. Erbguth F.J., Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the "sausage poison" // *Neurology.* 1999. Vol. 53, N 8. P. 1850–1853. doi: 10.1212/wnl.53.8.1850
10. Erbguth F.J., Naumann M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786–1862) // *J Hist Neurosci.* 2000. Vol. 9, N 2. P. 218–220. doi: 10.1076/0964-704X(200008)9:2;1-Y;FT218
11. Ting P.T., Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox // *Clin Med (Lond).* 2004. Vol. 4, N 3. P. 258–261. doi: 10.7861/clinmedicine.4-3-258
12. Keppie J. The pathogenicity of the spores of Clostridium botulinum // *J Hyg (Lond).* 1951. Vol. 49, N 1. P. 36–45. doi: 10.1017/s0022172400015345
13. Бургасов П.Н., Румянцев С.Н. Эволюция клостридиозов. Москва: Медицина, 1974. 247 с.
14. Van Heyningen W.E. Identity of the tetanus toxin receptor in nervous tissue // *Nature.* 1958. Vol. 182, N 4652. P. 1809. doi: 10.1038/1821809a0
15. Ботулизм [интернет]. Ветеринарная служба Владимирской области. Режим доступа: <https://vetvo.ru/botulizm.html> Дата обращения: 14.02.2023
16. Burgen A.S., Dickens F., Zatman L.J. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction // *J Physiol.* 1949. Vol. 109, N 1-2. P. 10–24. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp004364
17. Halliwell J., Gwenin C. A label free colorimetric assay for the detection of active botulinum neurotoxin type A by SNAP-25 conjugated colloidal gold // *Toxins (Basel).* 2013. Vol. 5, N 8. P. 1381–1391. doi: 10.3390/toxins5081381
18. Rossow H., Kinnunen P.M., Nikkari S. Botulinumtoksiini biohkaagenssina // *Duodecim.* 2012. Vol. 128, N 16. P. 1678–1684.
19. Sharma A. Botulinum toxin: Bio Warfare Agent and Vaccine Development // *Clin Res Trials.* 2021. Vol. 7. P. 1–8. doi: 10.15761/CRT.1000348
20. Далин М.В., Фиш Н.Г. Белковые токсины микробов. Москва: Медицина, 1980. 224 с.
21. Hill E.V. Botulism. In: Summary Report on B. W. Investigations. US Library of Congress, 1947. Tab D.
22. Sotos J.G. Botulinum toxin in biowarfare // *JAMA.* 2001. Vol. 285, N 21. P. 2716. doi: 10.1001/jama.285.21.2716
23. Cochrane R.C. History of the Chemical Warfare Service in World War II (1 July 1940 — 15 August 1945). In: Biological Warfare Research in the United States. US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, 1947. Vol. II.
24. Bryden J. Deadly Allies: Canada's Secret War, 1937–1947. Toronto, Ontario: McClelland & Stewart, 1989. 314 p.
25. Lamb A. Biological weapons: the facts not the fiction // *Clin Med (Lond).* 2001. Vol. 1. N 6. P. 502–504. doi: 10.7861/clinmedicine.1-6-502
26. Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin // *J Physiol.* 1949. Vol. 108, N 2. P. 127–141.
27. Holzer E. [Botulism caused by inhalation] // *Med Klin.* 1962. Vol. 57. P. 1735–1738. (In German).
28. Patterns of Global Terrorism 1999. Department of State Publication 10687 [интернет]. Режим доступа: <https://1997-2001.state.gov/global/terrorism/1999report/1999index.html> Дата обращения: 14.02.2023
29. United Nations Security Council. 10th Report of the Executive Chairman of the Special Commission Established by the Secretary-General Pursuant to Paragraph 9(b)(i) of Security Council Resolution 687 (1991), and Paragraph 3 of Resolution 699 (1991) on the Activities of the Special Commission. New York, NY: United Nations Security Council, 1995.
30. Zilinskas R.A. Iraq's biological weapons. The past as future? // *JAMA.* 1997. Vol. 278, N 5. P. 418–424.
31. Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V., et al.; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management // *JAMA.* 2001. Vol. 285, N 8. P. 1059–1070. doi: 10.1001/jama.285.8.1059. Erratum in: *JAMA.* 2001. Vol. 285, N 16. P. 2081.
32. Schantz E.J., Johnson E.A. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease // *Perspect Biol Med.* 1997. Vol. 40, N 3. P. 317–327. doi: 10.1353/pbm.1997.0032
33. Snipe P.T., Sommer H. Studies on botulinus toxin. Acid precipitation of botulinus toxin // *J Infect Dis.* 1928. N 43. P. 152–160.
34. Lamanna C., Eklund H.W., McElroy O.E. Botulinum toxin (type A); including a study of shaking with chloroform as a step in the isolation procedure // *J Bacteriol.* 1946. Vol. 52. P. 1–13. doi: 10.1128/JB.52.1.1-13.1946
35. Ботулотоксин [интернет]. Википедия. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Ботулотоксин> Дата обращения: 14.02.2023
36. Александров В.Н., Емельянов В.И. Токсины как химическое оружие // *Отравляющие вещества / ред. Г.А. Сокольский.* 2-е изд. Москва: Воениздат, 1990.
37. Dorsey E.L., Beebe J.M., Johns E.E. Responses of air-borne Clostridium botulinum toxin to certain atmospheric stresses. Frederick, Md: US Army Biological Laboratories, 1964. P. 62.
38. Wiener S.L. Strategies for the prevention of a successful biological warfare aerosol attack // *Mil Med.* 1996. Vol. 161, N 5. P. 251–256.
39. Klein A.W. Cosmetic therapy with botulinum toxin, Anecdotal memoirs // *Dermatol Surg.* 1996. Vol. 22, N 9. P. 757–759. doi: 10.1111/j.1524-4725.1996.tb00725.x

- 40.** История открытия ботулотоксина и его применения в медицине [интернет]. Режим доступа: https://meduniver.com/Medical/Dermat/istoria_botulotoksina.html?ysclid=lcgbxuj4dt804707529 Дата обращения: 14.02.2023
- 41.** Scott A.B., Rosenbaum A., Collins C.C. Pharmacologic weakening of extraocular muscles // *Invest Ophthalmol.* 1973. Vol. 12, N 12. P. 924–927.
- 42.** Truong D., Hallett M. Chapter 2. Botulinum neurotoxin: history of clinical development // Truong D., Hallett M., Zachary C., Dressler D., editors. *Manual of Botulinum Toxin Therapy.* 2nd ed. Cambridge University Press, 2013.
- 43.** Drachman D.B. Atrophy of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin // *Science.* 1964. Vol. 145, N 3633. P. 719–721. doi: 10.1126/science.145.3633.719
- 44.** Солдатов А. Как самый опасный яд стал эликсиром молодости. Необычная история ботокса // ТАСС. 2021. 24 дек. Режим доступа: <https://nauka.tass.ru/nauka/13286225> Дата обращения: 14.02.2023
- 45.** История создания Ботулотоксин // *Pharmedu.* 2015. 23 янв. Режим доступа: <https://pharmedu.ru/publication/istoriya-sozdaniya-botulotoksin?ysclid=lcgbr3t5vx687455389> Дата обращения: 14.02.2023
- 46.** Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery // *Ophthalmology.* 1980. Vol. 87, N 10. P. 1044–1049. doi: 10.1016/s0161-6420(80)35127-0
- 47.** Марголина А. Ботулотоксин в косметологии — яд или лекарство? // *Наука и жизнь.* 2008. № 9. Режим доступа: https://www.nkj.ru/archive/articles/14656/?sphrase_id=5329291 Дата обращения: 14.02.2023
- 48.** Кто изобрёл ботокс [интернет]. Режим доступа: <https://md-eksperiment.org/post/20171124-kto-izobryol-botoks> Дата обращения: 14.02.2023
- 49.** Carruthers A., Kiene K., Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology // *J Am Acad Dermatol.* 1996. Vol. 34, N 5, Pt 1. P. 788–797. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90016-x
- 50.** Carruthers A., Carruthers J. History of the cosmetic use of Botulinum A exotoxin // *Dermatol Surg.* 1998. Vol. 24, N 11. P. 1168–1170. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04092.x
- 51.** Carruthers J., Carruthers A. The adjunctive usage of botulinum toxin // *Dermatol Surg.* 1998. Vol. 24, N 11. P. 1244–1247. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04105.x
- 52.** Carruthers A., Carruthers J. History of cosmetic botulinum toxin // Carruthers A., Carruthers J., editors. *Botulinum Toxin.* New York: Elsevier, 2013. P. 16.
- 53.** Carruthers J.D., Carruthers J.A. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin // *J Dermatol Surg Oncol.* 1992. Vol. 18, N 1. P. 17–21. doi: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03295.x
- 54.** Carruthers A., Langtry J.A., Carruthers J., Robinson G. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections // *Headache.* 1999. Vol. 39, N 5. P. 662–665. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3909662.x
- 55.** Klein A.W., Glogau R.G. Botulinum toxin: beyond cosmesis // *Arch Dermatol.* 2000. Vol. 136, N 4. P. 539–541. doi: 10.1001/archderm.136.4.539
- 56.** Kedlaya D. Botulinum Toxin // *Medscape.* 2022. Nov 30. Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/325451-overview> Дата обращения: 14.22.2023.
- 57.** Макагонов Г.А. Ботулотоксин в медицине и косметологии. Лекция для врачей // *ShopDon.* 2022. 26 марта. Режим доступа: <https://shopdon.ru/blog/botulotoksin/> Дата обращения: 14.02.2023
- 58.** Binder W.J., Brin M.F., Blitzer A., Pogoda J.M. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine // *Semin Cutan Med Surg.* 2001. Vol. 20, N 2. P. 93–100. doi: 10.1053/sder.2001.24423
- 59.** Gunn R.A. Botulism: from van Ermengem to the present. A comment // *Rev Infect Dis.* 1979. Vol. 1, N 4. P. 720–721. doi: 10.1093/clinids/1.4.720
- 60.** Spencer J.M. Botulinum toxin B: the new option in cosmetic injection // *J Drugs Dermatol.* 2002. Vol. 1, N 1. P. 17–22.
- 61.** Callaway J.E., Arezzo J.C., Grethlein A.J. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology // *Semin Cutan Med Surg.* 2001. Vol. 20, N 2. P. 127–136. doi: 10.1053/sder.2001.24421
- 62.** Satriyasa B.K. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019. Vol. 12. P. 223–228. doi: 10.2147/CCID.S202919
- 63.** Zakin E., Simpson D. Evidence on botulinum toxin in selected disorders // *Toxicon.* 2018. Vol. 147. P. 134–140. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.01.019
- 64.** Mahant N., Clouston P.D., Lorentz I.T. The current use of botulinum toxin // *J Clin Neurosci.* 2000. Vol. 7, N 5. P. 389–394. doi: 10.1054/jocn.2000.0684
- 65.** Shapiro R.L., Hatheway C., Swerdlow D.L. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review // *Ann Intern Med.* 1998. Vol. 129, N 3. P. 221–228. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00011
- 66.** Setler P.E. Therapeutic use of botulinum toxins: background and history // *Clin J Pain.* 2002. Vol. 18, suppl. 6. P. S119–124. doi: 10.1097/00002508-200211001-00002
- 67.** Jankovic J., Brin M.F. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications // *Muscle Nerve Suppl.* 1997. Vol. 6. P. S129–145.
- 68.** Дамулин И.В. Использование ботулинического токсина (диспорта) в неврологической практике // *Неврологический журнал.* 2000. Т. 5, № 3. С. 39–47.
- 69.** Verheyden J., Blitzer A., Brin M.F. Other noncosmetic uses of BOTOX // *Semin Cutan Med Surg.* 2001. Vol. 20, N 2. P. 121–126. doi: 10.1053/sder.2001.25136
- 70.** Орлова О.Р. Применение ботулотоксина в неврологии и косметологии // *Les Nouvelles Esthetiques (Нувель Эстетик).* 1998. № 7. С. 25–27.
- 71.** Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е., и др. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксины при использовании в неврологической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. Т. 117, № 9. С. 132–141. doi: 10.17116/jnevro201711791132-141
- 72.** Препараты ботулотоксина и их отличия [интернет]. Режим доступа: https://meduniver.com/Medical/Dermat/preparati_botulotoksina.html Дата обращения: 14.02.2023
- 73.** Хатькова С.Е. Использование ксеомина при лечении постинсультной спастичности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010. Т. 110, № 8. С. 62–64.
- 74.** Thenganatt MA, Fahn S. Botulinum toxin for the treatment of movement disorders // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012. Vol. 12, N 4. P. 399–409. doi: 10.1007/s11910-012-0286-3
- 75.** Tsui J.K., Eisen A., Stoessel A.J., et al. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis // *Lancet.* 1986. Vol. 2, N 8501. P. 245–247. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92070-2

76. Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy // *J Neurol*. 2004. Vol. 251, suppl. 1. P. 11–7. doi: 10.1007/s00415-004-1102-z
77. Stell R., Thompson P.D., Marsden C.D. Botulinum toxin in spasmodic torticollis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988. Vol. 51, N 7. P. 920–923. doi: 10.1136/jnnp.51.7.920
78. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management // *Headache*. 2003. Vol. 43, suppl. 1. P. S9–15. doi: 10.1046/j.1526-4610.43.7s.3.x
79. Relja M., Klepac N. Different doses of botulinum toxin A and pain responsiveness in cervical dystonia // *Neurology*. 2002. Vol. 58. P. A474.
80. Oh H.M., Chung M.E. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature // *Toxins (Basel)*. 2015. Vol. 7, N 8. P. 3127–3154. doi: 10.3390/toxins7083127
81. Aoki K.R., Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions // *Eur J Neurol*. 2001. Vol. 8, suppl. 5. P. 21–29. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00035.x
82. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A // *Neurotoxicology*. 2005. Vol. 26, N 5. P. 785–793. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.017
83. Aoki K.R. Future aspects of botulinum neurotoxins // *J Neural Transm (Vienna)*. 2008. Vol. 115, N 4. P. 567–573. doi: 10.1007/s00702-007-0758-9
84. Jeynes L.C., Gauci C.A. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting — a review of the literature // *Pain Pract*. 2008. Vol. 8, N 4. P. 269–276. doi: 10.1111/j.1533-2500.2008.00202.x
85. Cui M., Khanijou S., Rubino J., Aoki K.R. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain // *Pain*. 2004. Vol. 107, N 1-2. P. 125–133. doi: 10.1016/j.pain.2003.10.008
86. Dodick D.W., Turkel C.C., DeGryse R.E., et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program // *Headache*. 2010. Vol. 50, N 6. P. 921–936. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x
87. Berry M.G., Stanek J.J. Botulinum neurotoxin A: a review // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012. Vol. 65, N 10. P. 1283–1291. doi: 10.1016/j.bjps.2012.04.016
88. Burstein R., Zhang X., Levy D., et al. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34, N 11. P. 853–869. doi: 10.1177/0333102414527648
89. Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., et al. A new definition of neuropathic pain // *Pain*. 2011. Vol. 152, N 10. P. 2204–2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017
90. Patil S., Willett O., Thompkins T., et al. Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States // *Curr Pain Headache Rep*. 2016. Vol. 20, N 3. P. 15. doi: 10.1007/s11916-016-0545-0
91. Ranoux D., Attal N., Morain F., Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain // *Ann Neurol*. 2008. Vol. 64, N 3. P. 274–283. doi: 10.1002/ana.21427. Erratum in: *Ann Neurol*. 2009. Vol. 65, N 3. P. 359.
92. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M., et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial // *Neurology*. 2009. Vol. 72, N 17. P. 1473–1478. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf
93. Xiao L., Mackey S., Hui H., et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia // *Pain Med*. 2010. Vol. 11, N 12. P. 1827–1833. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01003.x
94. Godoy I.R., Donahue D.M., Torriani M. Botulinum Toxin Injections in Musculoskeletal Disorders // *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016. Vol. 20, N 5. P. 441–452. doi: 10.1055/s-0036-1594284
95. Luvisetto S., Gazerani P., Cianchetti C., Pavone F. Botulinum Toxin Type A as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders // *Toxins (Basel)*. 2015. Vol. 7, N 9. P. 3818–3844. doi: 10.3390/toxins7093818
96. Park J., Park H.J. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain // *Toxins (Basel)*. 2017. Vol. 9, N 9. P. 260. doi: 10.3390/toxins9090260
97. Ботулинотерапия [интернет]. EMC. Режим доступа: https://www.emcmos.ru/programs_and_services/services/botulinoterapiya/ Дата обращения: 14.02.2023
98. Иванова Ю., Ландо Е. Об ограничениях узнаешь, когда к тебе подходят полицейские: как живут женщины в Туркменистане после запрета на ботокс, наращенные ногти и окрашивание? // *PEOPLE.TALK*. 2022. 13 июля. Режим доступа: <https://peopletalk.ru/article/ob-ogranicheniyah-uznaesh-kogda-k-tebe-podhodyat-politsейskie-kak-zhivut-zhenshchiny-v-turkmenistane-posle-zapreta-na-botoks-narashhennye-nogti-i-okrashivanie/> Дата обращения: 14.02.2023
99. Hallett M. Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them // *Toxicol*. 2015. Vol. 107, Pt A. P. 64–67. doi: 10.1016/j.toxicol.2015.07.013
100. Carli L., Montecucco C., Rossetto O. Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type a formulations injected in the mouse leg // *Muscle Nerve*. 2009. Vol. 40, 3. P. 374–380. doi: 10.1002/mus.21343
101. Love S.C., Novak I., Kentish M., et al.; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement // *Eur J Neurol*. 2010. Vol. 17, suppl. 2. P. 9–37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x
102. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P., et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity // *J Rehabil Med*. 2009. Vol. 41, N 1. P. 13–25. doi: 10.2340/16501977-0303
103. Авторы трудов (статей), использованные при подготовке материалов по ботулинотерапии и ботулиническим токсинам [интернет]. Режим доступа: https://meduniver.com/Medical/Dermat/avtori_materialov_statei-2.html Дата обращения: 14.02.2023
104. Burke G.S. The Occurrence of *Bacillus botulinus* in Nature // *J Bacteriol*. 1919. Vol. 4, N 5. P. 541–553. doi: 10.1128/jb.4.5.541-553.1919
105. Васина В. Ботокс: Как яд стал косметическим препаратом и создал рынок на \$3 млрд. Кто стоит за молодильными уколами // *Секрет фирмы*. 2017. 8 нояб. Режим доступа: <https://secretmag.ru/trends/tendencies/botoks-kak-yad-stal-samym-populyarnym-kosmeticheskim-preparatom-i-sozdal-rynok-na-usd3-mlrd.htm> Дата обращения: 14.02.2023
106. Cohen J.L., Scuderi N. Safety and Patient Satisfaction of AbobotulinumtoxinA for Aesthetic Use: A Systematic Review // *Aesthet Surg J*. 2017. Vol. 37, suppl. 1. P. S32–S44. doi: 10.1093/asj/sjx010
107. Simidu U. [An introduction to predictive microbiology] // *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2001. Vol. 42, N 6. P. J317–323. (In Japanese).

- 108.** Botulinum Toxin as a Biological Weapon [интернет]. Режим доступа: <https://prezi.com/fzjkl5b-bhne/botulinum-toxin-as-a-biological-weapon/?frame=b20d678565cf9cfb68d852d5b6b6175dbaс599e8> Дата обращения: 14.02.2023
- 109.** Bakheit A. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. 2nd ed. AuthorHouse, 2007. 216 p.
- 110.** Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Новая косметология. Москва: Фирма КЛАВЕЛЬ, 2007. Т. II. 418 с.
- 111.** Bai L., Peng X., Liu Y., et al. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT) //

- Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97, N 34. P. e10659. doi: 10.1097/MD.00000000000010659
- 112.** Ибатуллин Р.А., Магжанов Р.В. Случай ятрогенного ботулизма при ботулинотерапии в клинической практике // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 11. С. 102–104. doi: 10.26442/terarkh20189011102-104
- 113.** Малов В.А., Малеев В.В., Покровский В.И. Ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм: взгляд инфекциониста на проблему // Инфекционные болезни. 2019. Т. 17, № 4. С. 55–61. doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-55-61

REFERENCES

- 1.** Bengston IA. Studies on organisms concerned as causative factors in botulism. *Hyg Lab Bull.* 1924;136:101.
- 2.** Burke GS. The Occurrence of *Bacillus botulinus* in Nature. *J Bacteriol.* 1919;4(5):541–553. doi: 10.1128/jb.4.5.541-553.1919
- 3.** Kerner J. *Neue Beobachtungen über die in Württemberg so häufig vorkommenden tödtlichen Vergiftungen durch den Genuss geräucherter Würste.* Tübingen: Osiander; 1820. 120 S.
- 4.** Kerner J. *Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus: ein Beitrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes.* Stuttgart: Cotta; 1822. 368 S.
- 5.** Torrens JK. Clostridium botulinum was named because of association with “sausage poisoning”. *BMJ.* 1998;316(7125):151. doi: 10.1136/bmj.316.7125.151c
- 6.** Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(4):559–565. doi: 10.1007/s00702-007-0728-2
- 7.** Erbguth FJ. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord.* 2004;19(Suppl. 8):S2–6. doi: 10.1002/mds.20003
- 8.** Erbguth FJ. Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(2):151. doi: 10.1136/jnnp.60.2.151
- 9.** Erbguth FJ, Naumann M. Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786–1862) and the “sausage poison”. *Neurology.* 1999;53(8):1850–1853. doi: 10.1212/wnl.53.8.1850
- 10.** Erbguth FJ, Naumann M. On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786–1862). *J Hist Neurosci.* 2000;9(2):218–220. doi: 10.1076/0964-704X(200008)9:2;1-Y;FT218
- 11.** Ting PT, Freiman A. The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. *Clin Med (Lond).* 2004;4(3):258–261. doi: 10.7861/clinmedicine.4-3-258
- 12.** Keppie J. The pathogenicity of the spores of Clostridium botulinum. *J Hyg (Lond).* 1951;49(1):36–45. doi: 10.1017/s0022172400015345
- 13.** Burgasov PN, Rummyantsev SN. *The evolution of clostridiosis.* Moscow: Meditsina; 1974. 247 p. (In Russ).
- 14.** Van Heyningen WE. Identity of the tetanus toxin receptor in nervous tissue. *Nature.* 1958;182(4652):1809. doi: 10.1038/1821809a0
- 15.** Botulism [internet]. *Veterinary service of the Vladimir region.* Available from: <https://vetvo.ru/botulizm.html> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 16.** Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol.* 1949;109(1-2):10–24. doi: 10.1113/jphysiol.1949.sp004364
- 17.** Halliwell J, Gwenen C. A label free colorimetric assay for the detection of active botulinum neurotoxin type A by SNAP-25 conjugated colloidal gold. *Toxins (Basel).* 2013;5(8):1381–1391. doi: 10.3390/toxins5081381
- 18.** Rossow H, Kinnunen PM, Nikkari S. Botulinumtoksiini biohkaagenssina. *Duodecim.* 2012;128(16):1678–1684.
- 19.** Sharma A Botulinum toxin: Bio Warfare Agent and Vaccine Development. *Clin Res Trials.* 2021;7:1–8. doi: 10.15761/CRT.1000348
- 20.** Dalin MV, Fish NG. *Protein toxins of microbes.* Moscow: Meditsina; 1980. 224 p. (In Russ).
- 21.** Hill EV. Botulism. In: *Summary Report on B. W. Investigations.* US Library of Congress. 1947; Tab D.
- 22.** Sotos JG. Botulinum toxin in biowarfare. *JAMA.* 2001;285(21):2716. doi: 10.1001/jama.285.21.2716
- 23.** Cochrane RC. History of the Chemical Warfare Service in World War II (1 July 1940 — 15 August 1945). In: *Biological Warfare Research in the United States.* US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 1947. Vol. II.
- 24.** Bryden J. *Deadly Allies: Canada's Secret War, 1937–1947.* Toronto, Ontario: McClelland & Stewart; 1989. 314 p.
- 25.** Lamb A. Biological weapons: the facts not the fiction. *Clin Med (Lond).* 2001;1(6):502–504. doi: 10.7861/clinmedicine.1-6-502
- 26.** Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol.* 1949;108(2):127–141.
- 27.** Holzer E. [Botulism caused by inhalation]. *Med Klin.* 1962;57: 1735–1738. (In German).
- 28.** Patterns of Global Terrorism 1999. Department of State Publication 10687 [Internet]. Available from: <https://1997-2001.state.gov/global/terrorism/1999report/1999index.html> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 29.** United Nations Security Council. *10th Report of the Executive Chairman of the Special Commission Established by the Secretary-General Pursuant to Paragraph 9(b)(i) of Security Council Resolution 687 (1991), and Paragraph 3 of Resolution 699 (1991) on the Activities of the Special Commission.* New York, NY: United Nations Security Council, 1995.
- 30.** Zilinskas RA. Iraq's biological weapons. The past as future? *JAMA.* 1997;278(5):418–424.
- 31.** Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al.; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001;285(8):1059–1070. doi: 10.1001/jama.285.8.1059. Erratum in: *JAMA.* 2001;285(16):2081.
- 32.** Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med.* 1997;40(3):317–327. doi: 10.1353/pbm.1997.0032

33. Snipe PT, Sommer H. Studies on botulinus toxin. Acid precipitation of botulinus toxin. *J Infect Dis.* 1928;(43):152–160.
34. Lamanna C, Eklund HW, McElroy OE. Botulinum toxin (type A); including a study of shaking with chloroform as a step in the isolation procedure. *J Bacteriol.* 1946;52:1–13. doi: 10.1128/JB.52.1.1-13.1946
35. Botulinum toxin [Internet]. Wikipedia. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Ботулотоксин> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
36. Aleksandrov VN, Emelyanov VI. Toxins as a chemical weapon. In: Sokolsky GA, editor. *Poisonous substances.* 2nd ed. Moscow: Voenizdat; 1990. (In Russ).
37. Dorsey EL, Beebe JM, Johns EE. *Responses of air-borne Clostridium botulinum toxin to certain atmo-spheric stresses.* Frederick, Md: US Army Biological Laboratories; 1964. P:62.
38. Wiener SL. Strategies for the prevention of a successful biological warfare aerosol attack. *Mil Med.* 1996;161(5):251–256.
39. Klein AW. Cosmetic therapy with botulinum toxin, Anecdotal memoirs. *Dermatol Surg.* 1996;22(9):757–759. doi: 10.1111/j.1524-4725.1996.tb00725.x
40. The history of the discovery of botulinum toxin and its use in medicine [Internet]. Available from: https://meduniver.com/Medical/Dermat/istoria_botulotoksina.html?ysclid=lcgbxuj4dt804707529 Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
41. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol.* 1973;12(12):924–927.
42. Truong D, Hallett M. Chapter 2. Botulinum neurotoxin: history of clinical development. In: Truong D, Hallett M, Zachary C, Dressler D, editors. *Manual of Botulinum Toxin Therapy.* 2nd ed. Cambridge University Press, 2013.
43. Drachman DB. Atrophy of skeletal muscle in chick embryos treated with botulinum toxin. *Science.* 1964;145(3633):719–721. doi: 10.1126/science.145.3633.719
44. Soldatov A. How the most dangerous poison became the elixir of youth. The unusual story of Botox. *TASS.* 2021. Dec 24. Available from: <https://nauka.tass.ru/nauka/13286225> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
45. The history of the creation of Botulinum toxin. *Pharmedu.* 2015. Jan 23. Available from: <https://pharmedu.ru/publication/istoriya-sozdaniya-botulotoksin?ysclid=lcgbr3t5vx687455389> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
46. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology.* 1980;87(10):1044–1049. doi: 10.1016/s0161-6420(80)35127-0
47. Margolina A. Botulinum toxin in cosmetology — poison or medicine? *Science and Life.* 2008;(9). Available from: https://www.nkj.ru/archive/articles/14656/?sphrase_id=5329291 Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
48. Who Invented Botox [Internet]. Available from: <https://md-eksperiment.org/post/20171124-kto-izobryol-botoks> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
49. Carruthers A, Kiene K, Carruthers J. Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 Pt 1):788–797. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90016-x
50. Carruthers A, Carruthers J. History of the cosmetic use of Botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1168–1170. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04092.x
51. Carruthers J, Carruthers A. The adjunctive usage of botulinum toxin. *Dermatol Surg.* 1998;24(11):1244–1247. doi: 10.1111/j.1524-4725.1998.tb04105.x
52. Carruthers A, Carruthers J. History of cosmetic botulinum toxin. In: Carruthers A, Carruthers J, editors. *Botulinum Toxin.* New York: Elsevier; 2013. P:16.
53. Carruthers JD, Carruthers JA. Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18(1):17–21. doi: 10.1111/j.1524-4725.1992.tb03295.x
54. Carruthers A, Langtry JA, Carruthers J, Robinson G. Improvement of tension-type headache when treating wrinkles with botulinum toxin A injections. *Headache.* 1999;39(9):662–665. doi: 10.1046/j.1526-4610.1999.3909662.x
55. Klein AW, Glogau RG. Botulinum toxin: beyond cosmesis. *Arch Dermatol.* 2000;136(4):539–541. doi: 10.1001/archderm.136.4.539
56. Kedlaya D. Botulinum Toxin. *Medscape.* 2022. Nov 30. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/325451-overview> Accessed: Feb 14, 2023.
57. Makagonov GA. Botulinum toxin in medicine and cosmetology. Lecture for doctors. *ShopDon.* 2022. March 26. Available from: <https://shopdon.ru/blog/botulotoksin/> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
58. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Pogoda JM. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):93–100. doi: 10.1053/sder.2001.24423
59. Gunn RA. Botulism: from van Ermengem to the present. A comment. *Rev Infect Dis.* 1979;1(4):720–721. doi: 10.1093/clinids/1.4.720
60. Spencer JM. Botulinum toxin B: the new option in cosmetic injection. *J Drugs Dermatol.* 2002;1(1):17–22.
61. Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):127–136. doi: 10.1053/sder.2001.24421
62. Satriyasa BK. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:223–228. doi: 10.2147/CCID.S202919
63. Zakin E, Simpson D. Evidence on botulinum toxin in selected disorders. *Toxicon.* 2018;147:134–140. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.01.019
64. Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT. The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci.* 2000;7(5):389–394. doi: 10.1054/jocn.2000.0684
65. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med.* 1998;129(3):221–228. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00011
66. Setler PE. Therapeutic use of botulinum toxins: background and history. *Clin J Pain.* 2002;18(Suppl. 6):S119–124. doi: 10.1097/00002508-200211001-00002
67. Jankovic J, Brin MF. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S129–145.
68. Damulin IV. The use of botulinum toxin (dysport) in neurological practice. *Neurological Journal.* 2000;5(3):39–47. (In Russ).
69. Verheyden J, Blitzer A, Brin MF. Other noncosmetic uses of BOTOX. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20(2):121–126. doi: 10.1053/sder.2001.25136
70. Orlova OR. The use of botulinum toxin in neurology and cosmetology. *Les Nouvelles Esthetiques (Nouvel Aesthetic).* 1998;(7):25–27. (In Russ).
71. Orlova OR, Timerbaeva SL, Khat'kova SE, et al. Conversion ratio between different botulinum neuroprotein product in neurological practice. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(9):132–141. (In Russ). doi: 10.17116/jnevro201711791132-141

- 72.** Preparations of botulinum toxin and their differences [Internet]. Available from: https://meduniver.com/Medical/Dermat/preparati_botulotoksina.html Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 73.** Khat'kova SE. Xeomin in the treatment of poststroke spasticity. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(8):62–64. (In Russ).
- 74.** Thenganatt MA, Fahn S. Botulinum toxin for the treatment of movement disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(4):399–409. doi: 10.1007/s11910-012-0286-3
- 75.** Tsui JK, Eisen A, Stoessel AJ, et al. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*. 1986;2(8501):245–247. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92070-2
- 76.** Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy. *J Neurol*. 2004;251(Suppl. 1):11–7. doi: 10.1007/s00415-004-1102-z
- 77.** Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(7):920–923. doi: 10.1136/jnnp.51.7.920
- 78.** Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. 2003;43(Suppl. 1):S9–15. doi: 10.1046/j.1526-4610.43.7s.3.x
- 79.** Relja M, Klepac N. Different doses of botulinum toxin A and pain responsiveness in cervical dystonia. *Neurology*. 2002;58:A474.
- 80.** Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel)*. 2015;7(8):3127–3154. doi: 10.3390/toxins7083127
- 81.** Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol*. 2001;8(Suppl. 5):21–29. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00035.x
- 82.** Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005;26(5):785–793. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.017
- 83.** Aoki KR. Future aspects of botulinum neurotoxins. *J Neural Transm (Vienna)*. 2008;115(4):567–573. doi: 10.1007/s00702-007-0758-9
- 84.** Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting — a review of the literature. *Pain Pract*. 2008;8(4):269–276. doi: 10.1111/j.1533-2500.2008.00202.x
- 85.** 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. doi: 10.1016/j.pain.2003.10.008
- 86.** Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al.; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921–936. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x
- 87.** Berry MG, Stanek JJ. Botulinum neurotoxin A: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(10):1283–1291. doi: 10.1016/j.bjps.2012.04.016
- 88.** Burstein R, Zhang X, Levy D, et al. Selective inhibition of meningeal nociceptors by botulinum neurotoxin type A: therapeutic implications for migraine and other pains. *Cephalalgia*. 2014;34(11):853–869. doi: 10.1177/0333102414527648
- 89.** Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204–2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017
- 90.** Patil S, Willett O, Thompkins T, et al. Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(3):15. doi: 10.1007/s11916-016-0545-0
- 91.** Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008;64(3):274–283. doi: 10.1002/ana.21427. Erratum in: *Ann Neurol*. 2009;65(3):359.
- 92.** Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2009;72(17):1473–1478. doi: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf
- 93.** Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med*. 2010;11(12):1827–1833. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.01003.x
- 94.** Godoy IR, Donahue DM, Torriani M. Botulinum Toxin Injections in Musculoskeletal Disorders. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016;20(5):441–452. doi: 10.1055/s-0036-1594284
- 95.** Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum Toxin Type a as a Therapeutic Agent against Headache and Related Disorders. *Toxins (Basel)*. 2015;7(9):3818–3844. doi: 10.3390/toxins7093818
- 96.** Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9):260. doi: 10.3390/toxins9090260
- 97.** Botulinum therapy [Internet]. EMC. Available from: https://www.emcmos.ru/programs_and_services/services/botulinoterapiya/ Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 98.** Ivanova Yu, Lando E. You know about restrictions when the police approach you: how do women in Turkmenistan live after the ban on Botox, nail extensions and coloring? *PEOPLETALK*. 2022. July 13. Available from: <https://peopletalk.ru/article/ob-ogranicheniyah-uznaesh-kogda-k-tebe-podhodyat-politsejskie-kak-zhivut-zhenshiny-v-turkmenistane-posle-zapreta-na-botoks-narashhenye-nogti-i-okrashivanie/> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 99.** Hallett M. Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):64–67. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.07.013
- 100.** Carli L, Montecucco C, Rossetto O. Assay of diffusion of different botulinum neurotoxin type a formulations injected in the mouse leg. *Muscle Nerve*. 2009;40(3):374–380. doi: 10.1002/mus.21343
- 101.** Love SC, Novak I, Kentish M, et al.; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17(Suppl. 2):9–37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x
- 102.** Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med*. 2009;41(1):13–25. doi: 10.2340/16501977-0303
- 103.** Authors of works (articles) used in the preparation of materials on botulinum therapy and botulinum toxins [Internet]. Available from: https://meduniver.com/Medical/Dermat/avtori_materialov_statei-2.html Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 104.** Burke GS. The Occurrence of *Bacillus botulinus* in Nature. *J Bacteriol*. 1919;4(5):541–553. doi: 10.1128/jb.4.5.541-553.1919
- 105.** Vasina V. Botox: How Poison Became a Cosmetic Product and Created a \$3 Billion Market. Who Is Behind Rejuvenating Injections. *Firm Secret*. 2017. Nov 8. Available from: <https://secretmag.ru/trends/tendencies/botoks-kak-yad-stal-samym-populyarnym-kosmeticheskim-preparatom-i-sozdal-rynok-na-usd3-mlrd.htm> Accessed: Feb 14, 2023. (In Russ).
- 106.** Cohen JL, Scuderi N. Safety and Patient Satisfaction of AbobotulinumtoxinA for Aesthetic Use: A Systematic Review. *Aesthet Surg J*. 2017;37(Suppl. 1):S32–S44. doi: 10.1093/asj/sjx010

- 107.** Simidu U. [An introduction to predictive microbiology]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*. 2001;42(6):J317–323. (In Japanese).
- 108.** Botulinum Toxin as a Biological Weapon [Internet]. Available from: <https://prezi.com/fzjksb-bhne/botulinum-toxin-as-a-biological-weapon/?frame=b20d678565cf9cfb68d852d5b6b6175dbac599e8> Accessed: Feb 14, 2023.
- 109.** Bakheit A. *Botulinum toxin treatment of muscle spasticity*. 2nd ed. AuthorHouse; 2007. 216 p.
- 110.** Margolina AA, Hernandez EI. *New cosmetology*. Moscow: Firma KLAVEL; 2007. Vol. 2. 418 p. (In Russ).
- 111.** Bai L, Peng X, Liu Y, et al. Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT). *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e10659. doi: 10.1097/MD.00000000000010659
- 112.** Ibatullin RA, Magzhanov RV. Case of iatrogenic botulism after botulinotherapy in clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(11):102–104. doi: 10.26442/terarkh20189011102-104
- 113.** Malov VA, Maleev VV, Pokrovskiy VI. Botulinum toxin therapy and iatrogenic botulism: view of an infectious disease specialist. *Infectious Diseases*. 2019;17(4):55–61. (In Russ). doi: 10.20953/1729-9225-2019-4-55-61

ОБ АВТОРЕ

Никифоров Владимир Владимирович, д.м.н., профессор;
адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>;
eLibrary SPIN: 9044-5289; e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Vladimir V. Nikiforov, MD, Dr Sci. (Med.), Professor;
address: 1, Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>;
eLibrary SPIN: 9044-5289; e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com