

Цинк-зависимая модуляция эффективности ботулинического токсина типа А: стратегии преодоления вариабельности терапевтического ответа в инъекционной косметологии

Н. П. Михайлова¹ ✉

Л. Р. Эйдельман²

Д. И. Знатдинов³

Т. В. Илешина⁴

¹ Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий «Мартинекс», Москва, Россия, mikhailova@martinex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4494-0170>

² Научно-производственное объединение «Микроген», Москва, Россия, l.r.eidelman@microgen.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3475-9979>

³ Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий «Мартинекс», Москва, Россия, znatdinov@martinex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3227-4415>

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия, info@cgma.su, <https://orcid.org/0009-0001-9384-176X>

Резюме

Введение. С момента появления ботулинический токсин типа А стал неотъемлемым инструментом эстетической медицины, позволяющим не только устранять мимические морщины, но и восстанавливать симметрию, корректировать форму лица за счет гармоничного перераспределения мышечного тонуса. Учитывая темпы современной жизни и желание пациентов сохранять ежедневную социальную активность, возрастает необходимость оптимизации результатов и увеличения продолжительности действия ботулинотерапии. Среди возможных решений, способных повлиять на эффективность нейромодуляторов, особый интерес представляет устранение локального дефицита цинка. Выступая незаменимым кофактором легкой цепи ботулотоксина типа А, цинк не только стабилизирует структуру токсина, но и динамически поддерживает его протеазную активность в пресинаптических нейронах. Локальный дефицит этого элемента может стать скрытым барьером достижения оптимального эстетического результата. Современные исследования раскрывают двойственную роль цинка: помимо прямого влияния на каталитический домен ботулинического токсина типа А, он регулирует множество других процессов, опосредованно определяющих скорость элиминации токсина и устойчивость эффекта. Однако традиционные методы коррекции дефицита, такие как пероральная супплементация, демонстрируют противоречивые результаты, что свидетельствует о необходимости инновационных решений.

Результаты. В данной статье систематизированы данные о молекулярных механизмах цинк-зависимости ботулинического токсина типа А, факторах, способствующих тканевому дефициту микроэлемента, и современных стратегиях его коррекции. Особое внимание уделено клиническим маркерам скрытого дефицита цинка, актуальным для повседневной практики, и перспективам комбинированных подходов, объединяющих высокоочищенные препараты ботулинического токсина типа А с адьювантными методами доставки цинка. Результаты анализа помогут пересмотреть парадигму подготовки пациентов к ботулинотерапии, сделав коррекцию локального дефицита цинка важным этапом повышения эффективности и пролонгации эстетического результата. Для врачей-косметологов понимание этих взаимосвязей становится ключом к преодолению резистентности, сокращению частоты повторных процедур и достижению устойчивой удовлетворенности пациентов — важнейших критериев успеха в современной эстетической медицине.

Ключевые слова: ботулотоксин типа А, пролонгированный эффект, цинк, биодоступность

Для цитирования: Михайлова Н. П., Эйдельман Л. Р., Знатдинов Д. И., Илешина Т. В. Цинк-зависимая модуляция эффективности ботулинического токсина типа А: стратегии преодоления вариабельности терапевтического ответа в инъекционной косметологии. Лечащий Врач. 2025; 10 (28): 98-103. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.015>

Конфликт интересов. Авторы не получали гонорар за написание статьи. Л. Р. Эйдельман является медицинским советником АО «Научно-производственное объединение «Микроген». Источником финансирования публикации выступило АО «Научно-производственное объединение «Микроген».

Zinc-dependent modulation of botulinum toxin type A efficacy: strategies for overcoming variability in therapeutic response in injection cosmetology

Natalia P. Mikhaylova¹✉

Luiza R. Eidelman²

Damir I. Znatdinov³

Tatyana V. Ileshina⁴

¹ Martinex International Research Center for Innovative Technologies, Moscow, Russia, mikhailova@martinex.ru, <https://orcid.org/0009-0005-4494-0170>

² Scientific and Production Association Microgen, Moscow, Russia, l.r.eidelman@microgen.ru, <https://orcid.org/0009-0004-3475-9979>

³ Martinex International Research Center for Innovative Technologies, Moscow, Russia, znatdinov@martinex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3227-4415>

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia, info@cgma.su, <https://orcid.org/0009-0001-9384-176X>

Abstract

Background. Since its introduction, botulinum toxin type A has become an indispensable tool in aesthetic medicine, allowing not only the elimination of expression lines, but also the restoration of symmetry and correction of facial contours through the harmonious redistribution of muscle tone. Given the pace of modern life and patients' desire to maintain daily social activity, there is a growing need to optimize results and increase the duration of botulinum therapy. Among the possible solutions that could affect the effectiveness of neuromodulators, the elimination of local zinc deficiency is of particular interest. Zinc, acting as an indispensable cofactor of the light chain of botulinum toxin type A, not only stabilizes the structure of the toxin, but also dynamically supports its protease activity in presynaptic neurons. A local deficiency of this element can become a "hidden barrier" to achieving optimal aesthetic results. Recent studies reveal the dual role of zinc: in addition to its direct effect on the catalytic domain of BTA, it regulates many other processes that indirectly determine the rate of toxin elimination and the duration of the effect. However, traditional methods of correcting deficiency, such as oral supplementation, show conflicting results, highlighting the need for innovative solutions.

Results. This article systematizes data on the molecular mechanisms of zinc dependence of botulinum toxin type A, factors contributing to tissue deficiency of this trace element, and modern strategies for its correction. Particular attention is paid to clinical markers of hidden zinc deficiency relevant to everyday practice and the prospects for combined approaches combining highly purified botulinum toxin type A preparations with adjuvant zinc delivery methods. The results of the analysis are intended to revise the paradigm of preparing patients for botulinum therapy, making the correction of local zinc deficiency an important step in increasing the effectiveness and prolonging the aesthetic result. For cosmetic doctors, understanding these relationships is key to overcoming resistance, reducing the frequency of repeat procedures, and achieving lasting patient satisfaction—the most important criteria for success in modern aesthetic medicine.

Keywords: botulinum toxin type A, prolonged effect, zinc, bioavailability

For citation: Mikhaylova N. P., Eidelman L. R., Znatdinov D. I., Ileshina T. V. Zinc-dependent modulation of botulinum toxin type A efficacy: strategies for overcoming variability in therapeutic response in injection cosmetology. *Lechaschi Vrach*. 2025; 10 (28): 98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.015>

Conflict of interests. The authors did not receive any royalties for writing this article. L. R. Eidelman is a medical advisor of the Scientific and Production Association Microgen JSC. This publication was funded by Scientific and Production Association Microgen JSC.

Ботулинический токсин типа А (БТА), одобренный Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для терапевтического применения в 1989 г., до сих пор представляет научный и практический интерес благодаря своим уникальным свойствам.

Сообщение о первом опыте клинического применения БТА опубликовано офтальмологом Аланом Скоттом в 1980 г.: было выполнено 67 инъекций БТА 19 пациентам для коррекции косоглазия [1]. С тех пор терапевтический потенциал ботулотоксинов постоянно расширяется.

В качестве периферического миорелаксанта БТА применяется при таких состояниях, как блефароспазм, цервикальная дистония, гемифациальный спазм, спастичность верхних и нижних конечностей после инсульта и черепно-мозговых травм, при детском церебральном параличе, гиперактивном мочевом пузыре, а в эстетической медицине — для коррекции и профилактики гиперкинетических складок (морщин).

На данный момент известно, что БТА обладает смешанным сенсомоторным механизмом действия: расщепляя синаптический транспортный белок

SNAP-25, БТА не только блокирует выделение ацетилхолина из холинергических нейронов, обеспечивая стойкую хемоденервацию и миорелаксирующий эффект, но также воздействует на терминали сенсорных нейронов, блокируя выделение в синаптическую щель провоспалительных альгогенных нейротрансмиттеров (CGRP — пептида, связанного с геном кальцитонина, субстанции Р, глутамата и других), что подавляет болевую афферентацию. Благодаря этому БТА эффективно применяется в терапии мигрени [2], миофасциальной орофациальной боли [3] и других болевых синдромах.

Открытие ранее неизвестных свойств ботулотоксина (способность влиять на активность, пролиферацию и миграцию фибробластов рубцовой ткани, восстановление клеток кожи, противовоспалительные эффекты) повысило клиническую ценность ботулотоксина и позволило применять БТА в лечении и профилактике гипертрофических и келоидных рубцов, уменьшении проявлений розацеа и псориаза, хотя патофизиологические механизмы положительного влияния БТА при данных состояниях являются предметом дискуссий и активно изучаются [4, 5].

В связи с прогрессивно увеличивающимися показаниями и количеством инъекций нейромодуляторов, особенно в сфере эстетической медицины, возрастает и необходимость в постоянном повышении качества их проведения. А учитывая темпы современной жизни и желание пациентов сохранять ежедневную социальную активность, возрастает необходимость оптимизации результатов лечения и повышения удовлетворенности пациентов за счет увеличения продолжительности действия ботулинотерапии. В связи с чем в последнее время наблюдается всплеск интереса к применению более высоких доз БТА (в 2-5 раз выше официально зарегистрированных), что продлевает эффект ботулинотерапии как минимум до 9 мес [6].

И хотя авторами не было установлено значимой корреляции между высокими дозами и количеством нежелательных реакций, все же высокодозная терапия требует от врача наличия достаточного опыта и мастерства [6].

Изучаются и другие способы продлить эффект ботулинотерапии: например, предлагается блокировать с помощью антител нейрогенный регулятор агрин, который играет важную роль в развитии новых аксонных отростков в хемоденервированных мышцах и восстановлении мышечных сокращений [7].

Особый интерес представляют вопросы молекулярной биологии токсина: как долго он остается активным после интернализации в клетку и транслокации в цитозоль? Какие механизмы могут продлить активность БТА внутри клетки?

ЦИНК КАК СТРУКТУРНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КОФАКТОР БТА

БТА представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) субъединиц, соединенных дисульфидным мостиком. Тяжелая цепь обеспечивает специфическое связывание с пресинаптическими

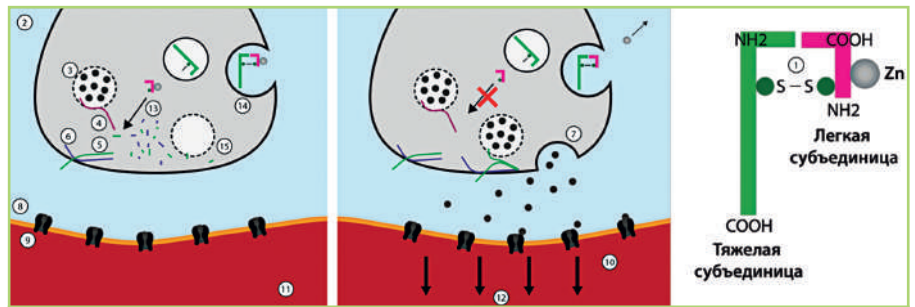


Рис. Цинк необходим только для протеазной активности легкой цепи.

Без него токсин проходит все этапы (связывание, интернализация, выход в цитоплазму), но не может разрушить SNARE-белки. 1. Ботулинический токсин. 2. Внеклеточное пространство. 3. Синаптический пузырек. 4. Синаптобrevин. 5. SNAP-25. 6. Синтаксин. 7. SNARE-белки обеспечивают слияние пузырьков и высвобождение нейромедиатора. 8. Синаптическая щель. 9. Ацетилхолиновые рецепторы. 10. Приток внутриклеточного кальция. 11. Мышечная клетка. 12. Сокращение мышц. 13. Специфическое расщепление SNARE-белков легкой цепью токсина. 14. Эндоцитоз ботулинического токсина. 15. Нарушение слияния синаптических пузырьков [предоставлено авторами] / Zinc is only necessary for the protease activity of the light chain. Without it, the toxin goes through all stages (binding, internalization, release into the cytoplasm), but cannot destroy SNARE proteins. 1. Botulinum toxin. 2. Extracellular space. 3. Synaptic vesicle. 4. Synaptobrevin. 5. SNAP-25. 6. Syntaxin. 7. SNARE proteins ensure vesicle fusion and neurotransmitter release. 8. Synaptic cleft. 9. Acetylcholine receptors. 10. Intracellular calcium influx. 11. Muscle cell. 12. Muscle contraction. 13. Specific cleavage of SNARE proteins by the light chain of the toxin. 14. Endocytosis of botulinum toxin. 15. Impaired fusion of synaptic vesicles [provided by the authors]

рецепторами и эндоцитоз-опосредованную интернализацию комплекса, а легкая содержит высококонсервативный цинк-зависимый каталитический домен с мотивом HExxH...E, в котором гистидиновые остатки (H223, H227) и глутамат (E262) формируют тетраэдрический координационный узел, стабилизирующий ион цинка в тетраэдрической геометрии. Это критически необходимо для протеазной активности, причем глутамат E224 действует как каталитическое основание, активируя нуклеофильную воду для гидролиза пептидной связи в SNAP-25.

Полное подавление ферментативной активности хелаторами (EDTA, TPEN), удаляющими цинк, подтверждает его незаменимую роль в катализе, соответствующую классическому механизму цинк-эндопептидаз, где металлокофактор поляризует нуклеофил для атаки на субстрат [8]. Таким образом, без цинка токсин теряет протеазную активность, SNARE-комплекс остается интактным, а передача сигнала не блокируется. Из этого следует, что цинк критичен на этапе ферментативного расщепления SNARE-белков, что и приводит к параличу мышц (рис.).

Цинк, выступающий незаменимым кофактором легкой цепи БТА, одно-

временно играет критическую роль в метаболизме человека. Этот микроэлемент катализирует более 300 ферментов, участвует в репликации ДНК, репарации тканей, передаче клеточных сигналов и регуляции иммунного ответа, синтезе белка, стабилизации мембран и регуляции цинк-зависимых ферментов (щелочная фосфатаза, супероксиддисмутаза). Он присутствует во всех клетках, но его гомеостаз зависит от работы транспортных белков (ZIP, ZnT) и металлотионеинов. Всасывание в тонком кишечнике меняется в зависимости от диетических факторов: фитиновая кислота в растительной пище снижает биодоступность, а симптомы дефицита неспецифичны [9-11].

ДЕФИЦИТ ЦИНКА КАК СКРЫТЫЙ ФАКТОР НЕЭФФЕКТИВНОСТИ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

Дефицит цинка особенно характерен для пациентов с недоеданием, несбалансированным питанием, алкоголизмом, воспалительными заболеваниями кишечника и синдромами мальабсорбции. Кроме того, он ассоциирован с нарушением барьерной функции кожи, замедленной регенерацией и хроническим воспалением — факторами, снижающими эффективность эстетических процедур

[12–14]. Глобальная значимость проблемы усугубляется тем, что дефицит цинка вследствие недоедания занимает 11-е место среди ведущих факторов мировой заболеваемости и ассоциирован с 1,8 млн смертей ежегодно. Причем симптомы дефицита часто маскируются под проявления сопутствующих патологий [15].

Определение тканеспецифичной концентрации цинка в мимических мышцах лица представляет собой методологически сложную задачу, обусловленную гетерогенным распределением этого микроэлемента в организме [16]. Цинк, будучи критическим кофактором металлопротеаз, включая легкую цепь ботулотоксина демонстрирует выраженную компартментализацию: его пулы не одинаковы не только между органами, но и на субклеточном уровне.

Несмотря на относительно нормальное поступление цинка с пищей, его локальная концентрация в отдельных мышечных волокнах может различаться на порядок из-за различий в экспрессии цинк-связывающих белков и функциональной активности мышц. Дополнительную сложность вносит высокая лабильность цинка в условиях воспаления или оксидативного стресса, характерных для возрастных изменений кожи и мышц. Низкая чувствительность сывороточных маркеров заставляет врачей-косметологов ориентироваться на клинический ответ — улучшение состояния после назначения цинка, что становится основным критерием коррекции дефицита [17, 18].

Профилактика дефицита цинка остается сложной задачей. На данный момент практически нет данных о соотношении концентрации цинка в плазме крови и маркеров его использования клетками, о факторах, которые определяют, что поступивший в организм цинк будет использован тканями, а не выведен. Имеющиеся данные противоречивы: в одном исследовании N. Massih и соавт. было выявлено, что хотя ежедневный прием цинка натошак в течение двух недель оказывает большее влияние на концентрацию цинка в плазме крови, эффект от приема цинка во время еды в отношении десатурации незаменимых жирных кислот (цинк-зависимый процесс) более выражен [19, 20].

Таким образом, молекулярные механизмы, обеспечивающие биодоступность цинка, требуют дальнейших исследований.

Как уже было сказано ранее, влияние цинка на эффективность БТА не ограничивается его прямой ролью кофактора —

микроэлемент модулирует ключевые клеточные процессы, включая аутофагию и иммунный ответ, что может опосредованно усиливать или подавлять нейромодуляцию. Взаимосвязь цинка с аутофагией носит дуалистический характер: с одной стороны, цинк стимулирует аутофагию через активацию сигнального пути ERK1/2 и подавление mTOR-зависимых механизмов, с другой — регулирует гомеостаз металлов через транспортные белки ZnT и ZIP. Нарушения этой регуляции, например, при мутациях гена приводят к дисфункции аутофагии, что может влиять на скорость элиминации ботулотоксина из нейронов [21]. Параллельно дисбаланс цинка ассоциирован со значительным угнетением иммунной функции: снижением пролиферативной активности Т-лимфоцитов, дисрегуляцией Th1/Th2-ответа и подавлением цитотоксичности NK-клеток [22]. Кроме того, цинк регулирует экспрессию металлотioneинов и цитокинов, влияя на локальный воспалительный ответ и фиброз, что особенно важно при повторных инъекциях. Эти свойства обосновывают гипотезу о важности синергизма адекватного поступления цинка в ткани с ботулинотерапией, что подтверждается клиническими данными: у пациентов с нормальным уровнем цинка отмечается увеличение продолжительности действия нейромодулятора по сравнению с группами, получавшими плацебо [23]. Успех такой стратегии зависит от устранения ключевого препятствия — распространенности именно локального дефицита цинка, который остается часто недооцененным фактором, снижающим эффективность терапии. Дефицит цинка формирует «скрытый» барьер для успешной денервации, что требует пересмотра стандартных протоколов: отслеживание и коррекция статуса цинка должны стать обязательным этапом подготовки к ботулинотерапии, особенно у пациентов с необъяснимо короткой продолжительностью эффекта.

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЦИНКА

Принципиальное значение в оптимизации действия БТА приобретает локальное устранение тканевого дефицита цинка — ключевого кофактора пресинаптической нейротрансмиссии. Хотя системные подходы, такие как пероральная супплементация, в ряде исследований демонстрируют клинически значимый эффект [24], их ограниченная биодоступность и риск внецелевого воздействия обуславливают необходимость поиска селективных методов доставки. Локальное введение цинксодержащих

систем позволяет целенаправленно модулировать уровень цинка, минимизируя системные побочные эффекты. Это открывает перспективу персонализированной коррекции микроэлементного статуса непосредственно в области применения нейромодулятора, что особенно актуально при полной или частичной резистентности к стандартным протоколам терапии, что может теоретически значительно продлить его эффект.

Также важно отметить, что несмотря на растущий объем данных о роли цинка в ботулинотерапии, результаты исследований по пероральному приему остаются противоречивыми, особенно в области эстетической медицины, где стандартизация протоколов осложнена вариативностью дизайна исследований и индивидуальными особенностями пациентов. Например, в одних работах пероральная супплементация цинком демонстрирует статистически значимое увеличение продолжительности действия БТА, тогда как в других эффект не достигает клинической значимости, что требует более строгих рандомизированных контролируемых испытаний [25].

В настоящее время исследуются инновационные подходы, в том числе прямое включение цинка в состав препаратов БТА. Например, при применении запатентованной композиции ботулотоксина и цинка ($ZnCl_2$) в эксперименте на крысах было подтверждено, что эффективность ботулотоксина повышается при концентрации цинка от 0,001 мМ/100 Ед до 0,33 мМ/100 Ед [26–27]. Однако такие решения не фокусируются на коррекции тканевого баланса цинка, что ограничивает их потенциал в условиях реального локального дефицита цинка. Инновационным комбинированным решением для локальной коррекции уровня цинка является технология его конъюгации к высокомолекулярной гиалуроновой кислоте (ГК): коммерческая реализация — технология Hyalgraip, основанная на ковалентном связывании микроэлемента с ГК. Важно подчеркнуть, что конъюгация цинка с ГК в рамках технологии реализуется через формирование комплекса с высокой биодоступностью. Такая структура, основанная на координационных связях между ионами цинка и функциональными группами ГК (карбоксильными, гидроксильными), обеспечивает не только высокую стабильность соединения *in vivo*, но и, что критически важно, направленную интраклеточную доставку (CD44), а также постепенное высвобождение микроэлемента в тканях.

Как показано в исследованиях, модификация функциональных групп ГК позволяет создавать стабильные комплексы, которые при введении обеспечивают пролонгированное направленное насыщение тканей цинком [28, 29]. Это не только усиливает структурную стабильность легкой цепи БТА, но и потенцирует протеазную активность. Преимущество технологии заключается в комбинированном действии: гиалуроновая кислота улучшает гидратацию и регенерацию тканей, а контролируемое высвобождение цинка модулирует ключевые пути, продлевая нейромодуляторный эффект. Данный подход минимизирует риск системного дефицита микроэлемента и снижает зависимость от пероральной супплементации, что особенно актуально для современного пациента.

Данное утверждение основано на молекулярных механизмах, лежащих в основе цинк-зависимости БТА, что подтверждает парадоксально известный факт — БТА, лишенный цинка *in vitro*, сохраняет способность блокировать нервно-мышечную передачу *in vivo*. Это объясняется динамическим взаимодействием токсина с внутриклеточным пулом цинка: в эндосомах происходит спонтанная потеря иона, но в цитозоле БТА быстро реинтегрирует цинк из окружающей среды, восстанавливая активность. Эксперименты на нервно-мышечных препаратах демонстрируют, что лишенный цинка токсин вызывает паралич только при добавлении экзогенного цинка, а предобработка тканей хелаторами полностью блокирует его эффект [30, 31]. Таким образом, цинк выполняет двойную роль — не только стабилизирует структуру, но и служит «перезаряжаемым» кофактором, что объясняет устойчивость БТА *in vivo* даже в условиях временной потери иона.

Эти данные говорят о том, что эффективность ботулинотерапии зависит не только от свойств токсина, но и от доступности цинка в тканях пациента. Даже кратковременный дефицит микроэлемента может нарушить динамическое равновесие между потерей и восстановлением Zn^{2+} в активном центре, сокращая продолжительность клинического эффекта [32]. Что касается других микроэлементов, способных повлиять на продолжительность действия нейромодуляторов, интерес представляют комплексы с добавками меди. В недавнем эксперименте Elgendy Yasmin Saad и соавт. было установлено, что применение пероральных добавок с медью у мышей способно снизить эффективность ботулотоксина. К сожалению, работ на эту тему не так много,

необходимы дальнейшие исследования, так как разработка средств, способных ослабить действие ботулотоксина, актуальна для купирования нежелательных реакций после ботулинотерапии, не говоря уже о лечении ботулизма [33].

Таким образом, учитывая, что пероральная супплементация цинком демонстрирует противоречивые результаты из-за варибельной биодоступности и сложностей контроля тканевого гомеостаза, перспективным направлением представляется коррекция дефицита микроэлемента с помощью локального введения цинксодержащих систем, что потенциально может существенно улучшить и продлить эффективность ботулинотерапии за счет обеспечения направленной доставки и пролонгированного высвобождения незаменимого кофактора легкой цепи ботулотоксина. При этом в отношении продолжительности действия нейромодуляторов, зарегистрированных на территории Российской Федерации, наибольшая эффективность, по данным сравнительных исследований, отмечается у ботулотоксина типа А с гемагглютининовым комплексом и стабилизатором желатином (коммерческое исполнение — Релатокс) [34, 35], комбинированное назначение которого с конъюгированным с ГК цинком позволило бы пролонгировать этот эффект. Вопрос о том, насколько такая комбинация способна продлить действие ботулотоксина у разных групп пациентов, включая больных с признаками локального дефицита микроэлемента, и какие дополнительные положительные эффекты (противовоспалительные, репаративные) она может вызвать, требует экспериментального подтверждения в рамках дальнейших исследований. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Scott A. B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87 (10): 1044-1049. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(80\)35127-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(80)35127-0).
2. Артеменко А. Р., Абрамов В. Г. Ботулинический токсин типа А (Релатокс) в лечении хронической мигрени у взрослых: результаты мультицентрового простого слепого рандомизированного сравнительного исследования IIIb фазы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023; 123 (5): 89-99.

- Artemenko A. R., Abramov V. G. Botulinum toxin type A (Relatox) in the treatment of chronic migraine in adults: results of phase IIIb, randomized, one-blind, multicenter, active-controlled, parallel-group trial. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2023; 123 (5): 89-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305189>.
3. Мингазова Л. Р., Орлова О. Р., Соихер М. Г., Соихер М. И., Артеменко А. Р. Миофасциальные орофасциальные боли: клиничко-патогенетические механизмы, возможности ботулинотерапии. *Российский журнал боли*. 2025; 23 (2): 12-23. Mingazova L. R., Orlova O. R., Soykher M. G., Soykher M. I., Artemenko A. R. Myofascial orofacial pain: clinical and pathogenetic mechanisms, possibilities of botulinum therapy. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2025; 23 (2): 12-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20252302112>.
4. Rasetti-Escargueil C., Palea S. Embracing the Versatility of Botulinum Neurotoxins in Conventional and New Therapeutic Applications. *Toxins (Basel)*. 2024; 16 (6): 261. DOI: 10.3390/toxins16060261. PMID: 38922155; PMCID: PMC11209287.
5. Fan Y., Guo X., Tian Y., Li J., Xi H. Botulinum toxin type A inhibits the formation of hypertrophic scar through the JAK2/STAT3 pathway. *Biomol Biomed*. 2024; 25 (1): 249-258. DOI: 10.17305/bb.2024.10906. PMID: 39132968; PMCID: PMC11647250.
6. Fabi S. G., Carruthers J., Joseph J., Cox S. E., Yoelin S., Few J., Kaufman-Janette J., Dayan S. High-Dose Neuromodulators: A Roundtable on Making Sense of the Data in Real-World Clinical Practice. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2021; 3 (4): ojab036. DOI: 10.1093/asjof/ojab036. PMID: 34708202; PMCID: PMC8545706.
7. Philipp-Dormston W. G., Joseph J. H., Carruthers J. D. A., Fezza J. P., Mukherjee M., Yasin A., Musumeci M. Why Dosing Matters: A Closer Look at the Dose-Response Relationship With OnabotulinumtoxinA. *J Cosmet Dermatol*. 2025; 24 (4): e70170. DOI: 10.1111/jocd.70170. PMID: 40285447; PMCID: PMC12032540.
8. Lebeda F. J., et al. The zinc-dependent protease activity of the botulinum neurotoxins. *Toxins*. 2010; 2 (5): 978-997. DOI: 10.3390/toxins2050978.
9. Kogan S., Sood A., Garnick M. S. Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds*. 2017; 29 (4): 102-106.
10. Mocchegiani E., Romeo J., Malavolta M., et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordr)*. 2013; 35 (3): 839-860. DOI: 10.1007/s11357-011-9377-3.
11. Hara T., Yoshigai E., Ohashi T., Fukada T. Zinc transporters as potential therapeutic targets: An updated review. *J Pharmacol Sci*. 2022; 148 (2): 221-228. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.11.007.
12. Maywald M., Rink L. Zinc Deficiency and Zinc Supplementation in Allergic Diseases. *Biomolecules*. 2024; 14 (7): 863. Published 2024 Jul 19. DOI: 10.3390/biom14070863.
13. Stiles L. I., Ferrao K., Mehta K. J. Role of zinc in health and disease. *Clin Exp Med*. 2024; 24 (1): 38. Published 2024 Feb 17. DOI: 10.1007/s10238-024-01302-6.

14. Gupta S., Brazier A. K. M., Lowe N. M. Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet*. 2020; 33 (5): 624–643. DOI: 10.1111/jhn.12791.
15. Schoofs H., et al. Zinc Toxicity: Understanding the Limits. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2024; 13 (29): 3130. DOI: 10.3390/molecules29133130.
16. Lansdown A. B. G., et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2007; 1 (15): 2–16. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x.
17. Saper R. B., Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *American family physician*. 2009; 9 (79): 768–772.
18. King J. C., et al. Zinc homeostasis in humans. *The Journal of nutrition*. 2000; 5S (130): 1360S–1366S. DOI: 10.1093/jn/130.5.1360S.
19. Massih Y. N., Hall A. G., Suh J., King J. C. Zinc Supplements Taken with Food Increase Essential Fatty Acid Desaturation Indices in Adult Men Compared with Zinc Taken in the Fasted State. *The Journal of nutrition*. 2021; 151 (9): 2583–2589. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab149>.
20. Hall A. G., King J. C. The Molecular Basis for Zinc Bioavailability. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (7): 6561. DOI: 10.3390/ijms24076561. PMID: 37047530; PMCID: PMC10095312.
21. Blasiak J., et al. Zinc and Autophagy in Age-Related Macular Degeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21 (14): 4994. DOI: 10.3390/ijms21144994.
22. Sanna A., et al. Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 1 (10): 68. DOI: 10.3390/nu10010068.
23. Foster L., et al. Zinc in Dermatology: Exploring Its Emerging Role in Enhancing Botulinum Toxin Formulations and Clinical Efficacy. *Current issues in molecular biology*. 2024; 11 (46): 12088–12098. DOI: 10.3390/cimb46110717.
24. Shemais N., et al. The effect of botulinum toxin A in patients with excessive gingival display with and without zinc supplementation: randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*. 2021; 11 (25): 6403–6417. DOI: 10.1007/s00784-021-03944-2.
25. Cohen J. L. Scientific skepticism and new discoveries: an analysis of a report of zinc/phytase supplementation and the efficacy of botulinum toxins in treating cosmetic facial rhytides, hemifacial spasm and benign essential blepharospasm. *Journal of cosmetic and laser therapy: official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2014; 5 (16): 258–62. DOI: 10.3109/14764172.2014.948882.
26. Foster L., Foppiani J. A., Xun H., Lee D., Utz B., Hernandez Alvarez A., Domingo-Escobar M. J., Taritsa I. C., Gavlasova D., Lee T. C., Lin G. J., Choudry U., Lin S. J. Zinc in Dermatology: Exploring Its Emerging Role in Enhancing Botulinum Toxin Formulations and Clinical Efficacy. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46 (11): 12088–12098. DOI: 10.3390/cimb46110717. PMID: 39590311; PMCID: PMC11593192.
27. Kim D., Cho Y. B., Seo I. Botulinum Toxin Composition Having Prolonged Efficacy Duration. URL: <https://patents.google.com/patent/US20210077596A1/en>.
28. Saravanakumar K., Park S., Santosh S. S., et al. Application of hyaluronic acid in tissue engineering, regenerative medicine, and nanomedicine: A review. *Int J Biol Macromol*. 2022; 222 (Pt B): 2744–2760. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.055.
29. Selyanin M. A., Boykov P. Y., Khabarov V. N. Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine. Translated by Felix Polyak, 1st ed. Wiley. 2015. <https://doi.org/10.1002/9781118695920>.
30. Li L., Singh B. R. Role of zinc binding in type A botulinum neurotoxin light chain's toxic structure. *Biochemistry*. 2000; 34 (39): 10581–10586. DOI: 10.1021/bi0007472.
31. Fu F. N., et al. Role of zinc in the structure and toxic activity of botulinum neurotoxin. *Biochemistry*. 1998; 15 (37): 5267–78. DOI: 10.1021/bi9723966.
32. Simpson L. L., et al. The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin. *The Journal of biological chemistry*. 2001; 29 (276): 27034–27041. DOI: 10.1074/jbc.M102172200.
33. Elgend Y. S., et al. Effect of zinc or copper supplementation on the efficacy and sustainability of botulinum toxin A "Botox" injection in masseter muscle of albino rats. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2024; 5 (126): 102156. DOI: 10.1016/j.jormas.2024.102156.
34. Хаткова С. Е., Погорельцева О. А., Орлова О. Р. и др. Безопасность и эффективность применения препарата Релатокс в сравнении с препаратом Диспорт в лечении фокальной спастичности верхней конечности у пациентов после инсульта и черепно-мозговой травмы (результаты проспективного простого слепого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах). *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024; 124 (12): 79 85. Khatkova S. E., Pogoreltseva O. A., Orlova O. R., et al. Safety and efficacy of Relatox in comparison with Dysport in the treatment of focal spasticity of the upper limb in patients after stroke and traumatic brain injury (results of a prospective simple blind randomized comparative study in parallel groups). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2024; 124 (12): 79 85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412412179>.
35. Гусев В. В., Макаров Е. А., Львова О. А. Сравнительный ретроспективный анализ эффективности препаратов ботулинического токсина типа А — гемагглютинин комплекса Релатокса и Ботокса в лечении пациентов с идиопатическим блефароспазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2025; 125 (2): 86 90. Gusev V. V., Makarov E. A., Lvova O. A. Comparative analysis of the effectiveness of Botulinum toxin type A — hemagglutinin preparations of the Relatox and Botox complex in the treatment of patients with primary idiopathic blepharospasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova*. 2025; 125 (2): 86 90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202512502186>.

Сведения об авторах:

Михайлова Наталья Павловна, к.м.н., старший научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий «Мартинекс», Российская Федерация, 111123, Москва, 2-я Владимирская ул., 12, корп. 3; mikhailova@martinex.ru

Эйделман Луиза Расуловна, медицинский советник, Акционерное общество «Научно-производственное объединение «Микроген», Российская Федерация, 127473, Москва, 2-й Волконский переулок, 10; l.r.eidelman@microgen.ru

Знатдинов Дамир Ильдусович, научный сотрудник, Автономная некоммерческая организация «Международный научно-исследовательский центр инновационных технологий «Мартинекс», Российская Федерация, 111123, Москва, 2-я Владимирская ул., 12, корп. 3; znatdinov@martinex.ru

Илешина Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры косметологии и дерматовенерологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А; info@cgma.su

Information about the authors:

Natalia P. Mikhaylova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Autonomous Non-Profit Organization Martinex International Research Center for Innovative Technologies, 12 bld 3, 2nd Vladimirskaya str., Moscow, 111123, Russia; mikhailova@martinex.ru

Luiza R. Eidelman, Medical Advisor, Scientific and Production Association Microgen Joint-Stock Company; 10 2nd Volkonsky lane, Moscow, 127473, Russia; l.r.eidelman@microgen.ru

Damir I. Znatdinov, Researcher, Autonomous Non-Profit Organization Martinex International Research Center for Innovative Technologies, 12 bld 3, 2nd Vladimirskaya str., Moscow, 111123, Russia; znatdinov@martinex.ru

Tatyana V. Ileshina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of dermatovenereology and cosmetology, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs 19 bld 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; info@cgma.su

Поступила/Received 20.08.2025

Поступила после рецензирования/Revised 26.09.2025

Принята в печать/Accepted 29.09.2025