

Потенциал ботулинотерапии в эстетической медицине

Ольга Капулер

кандидат медицинских наук,
дерматолог, косметолог, врач
высшей категории, заведующая
отделением терапевтической
косметологии ЗАО
«Косметологическая лечебница»
(Уфа)

Новый век можно назвать эпохой ботулинотерапии в эстетической медицине: на рынке один за другим появляются препараты ботулинотоксина типов А и В, причем в перечне официальных показаний к применению большинства из них есть и эстетические. Переосмысление накопленного опыта привело к смене парадигмы эстетической коррекции лица, разработке новых технических приемов, позволяющих максимально учитывать индивидуальные особенности каждого пациента.

«Только лишь те, кто предпринимает абсурдные попытки, смогут достичь невозможного»

Альберт Эйнштейн

Эти слова Альберта Эйнштейна как никогда актуальны в наши дни. Они в полной мере могут быть адресованы специалистам эстетической медицины: многие новые направления рождаются из попыток использования разных препаратов и методов за рамками классических показаний. Ботулинотоксин типа А прошел «тернистый путь», прежде чем занял свою нишу в арсенале результативных и безопасных средств, применяемых врачами косметологами в повседневной практике.

Эволюция применения БТА в косметологии

Первые публикации начала 90-х годов прошлого века представляли лишь отрывочные данные о возможном использовании препаратов на основе БТА для коррекции определенных видов мимических морщин [1]. Следующее десятилетие стало периодом проведения научно-исследовательских работ, накопления впечатлений, опыта, анализа результатов, побочных явлений и осложнений применения БТА [2]. На рубеже веков уже прослеживаются тенденции «перехода количества в качество»: на основании проведенных клинических исследований формулируются первые рекомендации по проведению ботулинотерапии при коррекции мимических морщин лица.

Новый век можно назвать эпохой ботулинотерапии в эстетической медицине: на рынке один за другим появляются препараты ботулинотоксина типов А и В, причем в перечне официальных показаний к применению большинства из них есть и эстетические. Переосмысление накопленного опыта привело к смене парадигмы эстетической коррекции лица, разработке новых технических приемов, позволяющих максимально учитывать индивидуальные особенности каждого пациента. К традиционным показаниям к применению БТА в косметологии (коррекция мимических морщин в периорбитальной области, в зоне межбровья и лобной области, лечение локального гипергидроза) добавились новые. Препараты БТА стали все чаще использоваться при коррекции возрастных изменений нижней трети лица, хотя раньше в этой области использовались только препараты для контурной пластики [3]. Сегодня в нашем распоряжении есть препарат Лантокс, имеющий в перечне официальных показаний к применению эстетическую коррекцию нижней трети лица [4]. Работы по расширению списка показаний ведутся и в отношении других препаратов. Иногда нам кажется, что официальное разрешение невероятно отстает от клинической практики, однако это абсолютно оправданно. Вспомним, что в свое время первые попытки применения БТА для коррекции мимических морщин на коже лба, в межбровной области не всегда венчались успехом, достаточно часто приходилось сталкиваться с такими осложнениями, как птоз верхнего века, птоз или «взлет» бровей и другими. Так и сейчас идет активный процесс поиска алгоритмов ботулинотерапии нижней трети лица, анализ побочных эффектов. Таким образом, принцип — «одну ягоду кладу, на вторую — смотрю, третью — примечаю» — полностью отвечает клинической практике, когда новые идеи, поначалу воспринимае-

мые неоднозначно, становятся практическими рекомендациями только после проведения клинических исследований. Это абсолютно оправданно, поскольку далеко не все проходит проверку на прочность и получает путевку в жизнь: время, опыт, научно-практические изыскания позволяют отделять зерна от плевел.

На страницах специализированной периодической печати, на многочисленных форумах по эстетической медицине активно обсуждается опыт применения препаратов ботулинического токсина типа А по самому широкому спектру показаний — эстетических и терапевтических. К препаратам БТА стали пристальнее приглядываться пластические хирурги. Во многом это обусловлено теми пожеланиями, которые высказывают наши пациенты. А они, в свою очередь, зависят от того, к какой культуре, этносу, социуму принадлежит человек, что превалирует в его представлении о «красивой внешности».

Моделирование тела

Коррекция формы голеней

Гипертрофированные мышцы голеней (ноги «бутылочкой») представляют для некоторых женщин эстетическую проблему.

H.J. Lee с коллегами исследовали возможность коррекции гипертрофии икроножной мышцы с помощью инъекций ботулотоксина, по аналогии с тем, как это делается в случае гипертрофии жевательной мышцы [5]. Шести пациенткам в медиальную головку икроножной мышцы вводили по 32–48–72 ЕД Ботокса. Спустя неделю объем ног в области икр уменьшился, форма ног улучшилась, каких-либо функциональных расстройств не наблюдалось. Продолжительность корригирующего эффекта составляла 6 месяцев.

В настоящее время подобная практика является рутинной во многих азиатских странах (рис. 1). Для коррекции формы голеней предлагается несколько методик. В частности, С. Petchngaovilai (Таиланд) предлагает проводить инъекции БТА в области задней поверхности голеней (зона проекции латеральных и медиальных брюшек икроножной мышцы). Конкретные точки введения зависят от первоначальной формы голеней и пожеланий пациента. Инъекции — глубокие внутримышечные, зачастую очень болезненные [6]. Корейские специалисты (К.Н.Нап, У.Н. Джо) с помощью введения 300–360 ЕД БТА (Диспорта) в каждую мышцу добиваются хорошего эстетического результата, который достигает максимума через 3 недели после инъекции и наблюдается на протяжении 6–8 месяцев [7].

Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН, *restless legs syndrome*) — неврологическое заболевание, проявляющееся неприятными ощущениями в нижних конечностях и их избыточной двигательной активностью преимущественно в покое или во время сна. Популяционные исследования показывают, что распространенность СБН среди взрослого населения составляет 5–10%. Некоторые больные жалуются на тупую мозжащую или интенсивную режущую боль, но чаще ощущения не имеют болезненного характера, хотя и бывают крайне тягостными и неприятными. Нередко у больных развивается бессонница, обусловленная проблемами с засыпанием.

Для лечения этого заболевания используются допаминергические препараты, антиконвульсанты, бензодиазепины, нередко назначается физиотерапия [8]. Однако в некоторых случаях отмечается рефрактерность к проводимому лечению. Ботулинический токсин, снижающий центральную и периферическую чувствительность к боли, может быть также рекомендован для лечения СБН.

Специалисты из Сингапурского национального университета Erle C.H. Lim и Raymond C.S. Seet выполняли множественные подкожные инъекции БТА в области задней поверхности голеней (методика схожа с техникой введения БТА при лечении локального гипергидроза) [9]. В результате проведенного лечения был достигнут выраженный анальгезирующий эффект. Авторы выдвигают гипотезу о возможном селективном взаимодействии легкой цепи молекулы ботулотоксина типа А с афферентными болевыми рецепторами. Продолжительность терапевтического эффекта от сеанса инъекций — 10–12 недель; одновременно у больных восстанавливается сон [10].



Рис. 1. Коррекция формы голеней с помощью инъекций БТА (100 ЕД Лантокса в каждую ногу): А — до процедуры, В — через 2 недели, С — через 5 недель

Фотографии предоставлены компанией «Нике-мед»

Материалы и методы



Рис. 2. Схема инъекций БТА при коррекции формы ягодиц [12]

Три основных клинических эффекта ботулинотерапии при акне: во-первых, регресс воспалительных изменений после инъекций БТА, во-вторых, обострение угревой болезни на фоне последующего восстановления нервно-мышечной проводимости и нивелирования воздействия БТА и, в-третьих, повторный регресс воспалительных элементов после проведения новых инъекций.

Изменение формы ягодиц, увеличение объема молочных желез

Методики инъекций БТА с целью изменения формы ягодиц, увеличения объема и улучшения формы молочных желез в основном представляют наши азиатские коллеги. Y.S. Lee (Южная Корея) в рамках Всемирного конгресса по анти-эйдж медицине (2009) сделал сообщение о возможностях применения БТА для улучшения формы и увеличения объема (до 100 мл) молочных желез, а также для изменения формы ягодиц. С этой целью ботулотоксин вводится непосредственно в *m. pectoralis major* (для увеличения объема молочных желез) и в *m. gluteus maximus* (для лифтинга ягодиц). Сочетание глубоких внутримышечных инъекций с внутрикожными обеспечивает комплексный эффект миорелаксации и лифтинга [11].

Alessio Redaelli с целью коррекции птоза ягодиц вводит БТА в *m. gluteus* в дозе 2,5 ЕД (Ботокс) на одну точку, всего в 10 точек (рис. 2–3) [12].

Коррекция локальных жировых отложений

Уже упоминавшиеся нами Erle C.H. Lim и Raymond C.S. Seet предложили использовать терапевтические возможности БТА для лечения ожирения. Проведя ряд экспериментов на крысах, авторы обнаружили, что следствием хемоденервации жировой ткани становятся атрофические процессы. Данный эффект может быть полезным при терапии локальных жировых отложений. Был разработан определенный методический подход к проведению процедур, в частности на передней брюшной стенке, бедрах, в ягодичных областях. Добиться прогнозируемой локальной липоатрофии возможно при введении до 200 ЕД БТА (Ботокс) в области всей поверхности передней брюшной стенки. Большие разведения, множественные инъекции позволяют добиться хороших клинических результатов, сохраняющихся на протяжении от 3 месяцев до 2 лет. Авторы отмечают, что данная методика оказалась успешной лишь для терапии такой формы ожирения, которая характеризуется преимущественно подкожной локализацией жировых отложений. Ботулинотерапия висцерального ожирения оказалась нерезультативной [13].

Дерматологические аспекты

Публикации наших европейских и американских коллег в основном посвящены возможностям применения БТА в лечении ряда дерматологических заболеваний.

Угревая болезнь

D. Vanк опубликовал сообщение об успешном применении БТА у пациентов с угревой болезнью. Группе пациентов с папуло-пустулезной и кистозной формами акне, резистентными к традиционной терапии, было проведено лечение с использованием БТА. Автор статьи отмечает три основных клинических эффекта: во-первых, регресс воспалительных изменений после инъекций БТА, во-вторых, обострение угревой болезни на фоне последующего восстановления нервно-мышечной проводимости и нивелирования воздействия БТА и, в-третьих, повторный регресс воспалительных элементов после проведения новых инъекций [14].

A. Shah отметил проявление такого дополнительного эффекта на фоне интрадермальных инъекций БТА, как снижение себопродукции и уменьшение размера пор на коже лица. В ретроспективном анализе автор изучил данные аспекты у 20 пациентов: 17 пациентов из 20 отметили положительную динамику. Эффект сохранялся в течение месяца после проведенного лечения [15].

Розацеа

M. Yuraitis и C. I. Jacob опубликовали свои наблюдения по поводу лечения с помощью БТА розацеа — заболевания ангионевротического генеза. По данным авторов, на фоне применения БТА у части больных с розацеа (эритематозная и папуло-пустулезные формы) происходит стойкое побледнение участков локальной гиперемии на лице. Однако у некоторых пациентов положительной динамики клинической картины не наблюдалось [16]. Однозначного патогенетического обоснования эффективности БТА при данной патологии авторами не предложено. N.M. Carmichael с соавторами данные эффекты БТА связывают с возможным влиянием токсина на высвобождение медиаторов воспаления, способствующих в свою очередь формированию хронического процесса, а также болевых ощущений.

Авторы провели ряд экспериментов на крысах, в которых установили, что подкожное введение БТА приводит к снижению локального кровотока, а также к уменьшению трансудации, вызванной электростимуляцией подкожного нерва задней лапы крысы. Но БТА не влиял на трансудацию, вызванную инъекциями субстанции Р. Авторы также разработали и запатентовали препарат, который способствует трансдермальному транспорту БТА (short synthetic peptide TD-1). Данный трансдермальный переносчик в совокупности с БТА в ряде экспериментов способствовал уменьшению воспаления, вызванного активацией ноцирецепторов кожи [17].

В настоящее время феномен «нейрогенного воспаления» связывают с вовлечением таких нейротрансмиттеров, как пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), субстанция Р и других. Ботулинический токсин после связывания с ноцицепторами С-волокон подвергается эндоцитозу и блокирует высвобождение медиаторов воспаления. Периферическое противовоспалительное и противовоспалительное действие БТА открывает перспективы его использования в лечении воспалительных дерматозов, а также заболеваний суставов [18, 19].

Возможное ингибирование нейрогенного воспаления под действием БТА позволяет рассматривать его препараты в качестве перспективных средств для комбинированной противозудной терапии. U. Wolina и T. Karanflov пациентам с дисгидротической формой экземы наряду с кортикостероидными препаратами назначали субдермальные инъекции ботулотоксина типа А. Комбинированная терапия позволила врачам добиться достоверно более быстрого уменьшения зуда, регресса клинических проявлений по сравнению с монотерапией кортикостероидами [20].

Семейная доброкачественная пузырчатка Хейли–Хейли

Это заболевание является редкой наследственной патологией, характеризующейся появлением в кожных складках (аксиллярные зоны, под молочными железами, паховые области, ягодичные складки) буллезных элементов, разрешающихся эрозиями с возможным присоединением вторичной инфекции. Процесс сопровождается болезненностью и неприятным запахом. J.C. Lapiere с соавторами приводят данные о возможности применения БТА при данной патологии. Пациенту 54 лет были проведены внутридермальные инъекции Ботокса в дозе 25 ЕД в левую аксиллярную зону. В течение 6 месяцев отмечалась стойкая ремиссия в зоне, пролеченной БТА, в дальнейшем пациент получал превентивные инъекции в обе аксиллярные зоны, тем самым врачам удалось добиться стойкого клинического результата [21].

Болезнь Дарье (фолликулярный дискератоз)

Это наследственное аутосомно-доминантное заболевание с нарушением кератинизации встречается на первом или втором десятилетии жизни. Для него характерно высыпание фолликулярных и перифолликулярных плоских желтовато-коричневых папул 0,2–0,5 см в диаметре, конусовидной формы, обычно покрытых плотно прилегающими корками грязно-коричневого цвета. После удаления корок обнажается сухая или влажная поверхность с углублением в центре. Вначале элементы сыпи расположены изолированно на коже туловища и конечностей; по мере развития заболевания высыпания сливаются в бляшки, особенно на груди, в межлопаточной области, в крупных складках и на сгибах. Поверхность бляшек покрывается бородавчатыми и папилломатозными разрастаниями, мацерируется, эрозируется, особенно в складках, что сопровождается появлением гнилостного запаха. G. Kontochristopoulos, A.N. Katsavov и O. Kalogirou опубликовали результаты успешного применения Ботокса для лечения данного заболевания. 50 ЕД препарата были инъецированы пациентке под левую молочную железу в зону локализации патологического процесса. На фоне ботулинотерапии отмечен регресс таких клинических симптомов, как мацерация, влажность кожного покрова, зловонный запах, болезненность. Ремиссия достигла 4 месяцев [22].

Инверсный (интертригинозный) псориаз

Необычная форма псориаза, которая возникает на сгибательных, интертригинозных участках, в паховой области и под молочными железами. Проявляется в виде красных гладких бляшек с четкими границами, поверхность которых часто мацерируется. Данная форма ассоциируется с сахарными диабетом, кандидозными инфекциями, возникает на фоне лечения топическими стероидами. M. Zanchi с коллегами провели лечение Ботоксом (от 50 до 100 ЕД) 15 пациентов с инверсной формой псориаза кожных складок. Через 2 недели после проведенной ботулинотерапии все

В настоящее время феномен «нейрогенного воспаления» связывают с вовлечением таких нейротрансмиттеров, как пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), субстанция Р и других. Ботулинический токсин после связывания с ноцицепторами С-волокон подвергается эндоцитозу и блокирует высвобождение медиаторов воспаления. Периферическое противовоспалительное и противовоспалительное действие БТА открывает перспективы его использования в лечении воспалительных дерматозов, а также заболеваний суставов.

Материалы и методы

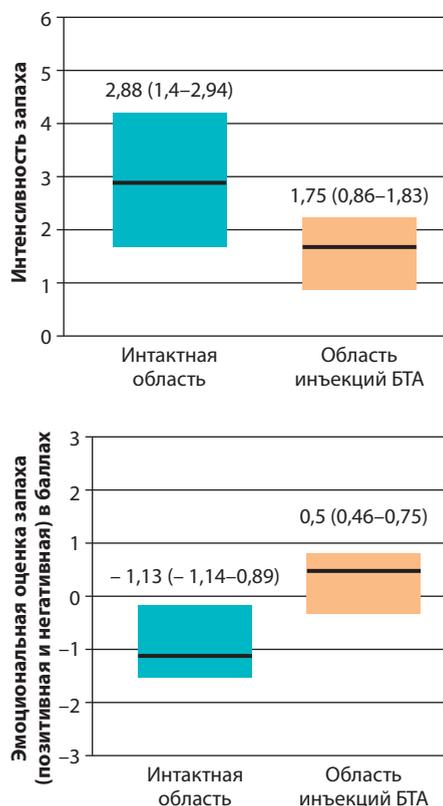


Рис. 3. Коррекция запаха тела с помощью инъекций БТА [10]

пациенты отмечали уменьшение инфильтрации пораженных участков кожи, а также снижение выраженности других клинических проявлений (зуда, болезненности). Регресс данных симптомов наблюдался на протяжении 4 месяцев [23].

Аквагенная ладонная кератодермия

Это заболевание относится к приобретенным состояниям и характеризуется появлением жжения, отека, полупрозрачных мелких папул на коже рук после кратковременного погружения их в воду. V.C. Diba с соавторами опубликовали результаты успешного применения Ботокса (50 ЕД) для лечения данной патологии [24].

Патология потовых желез

G. Blugerman, D. Schavelzon и S. D'Angelo представили информацию об успешном применении БТА в целях лечения множественных экринных гидроцистом лица. Молодому пациенту 24 лет с его согласия было проведено лечение этих патологических образований внутридермальными инъекциями БТА на одной половине лица (справа): единичные инъекции (2–3 ЕД Ботокса) выполнялись в зонах расположения кист. Через 7 дней авторы отметили регресс патологических высыпаний, тогда как левая половина лица, не подвергнутая лечению, осталась без изменений. Клинический результат сохранялся на протяжении 6 месяцев [25].

К настоящему времени проведено несколько контролируемых клинических исследований по применению БТА у пациентов с неприятным запахом тела, связанным с потоотделением [10]. 16 добровольцам Диспорт (100 ЕД) был внутрикочно введен в одну аксиллярную область, во вторую — физиологический раствор в том же объеме. Спустя 7 дней запах тела был оценен с помощью теста «потных футболок» (T-shirt sniff test): испытуемые после тщательного мытья без использования парфюмированных средств на несколько суток надевают футболки, запах от которых впоследствии оценивают эксперты. Так вот, запах со стороны, куда был введен ботулотоксин, оценивался в целом как менее интенсивный и менее неприятный (рис. 3). В другом аналогичном исследовании (вводили 50 ЕД Ботокса в одну из аксиллярных областей) эксперты оценили запах тела в области введения БТА как «более приятный» и даже «эротичный». С помощью ботулинотерапии удастся избавить пациентов от неприятного запаха в области половых органов [26].

D.J. O'Reilly, J.M. Pleat и A.M. Richards провели успешное лечение гнойного гидраденита аксиллярной зоны у женщины 38 лет, страдающей от рецидивов этого заболевания на протяжении 10 лет. Многократные хирургические вмешательства, антибактериальная терапия приносили лишь временное облегчение. После введение препарата Диспорт в обе аксиллярные зоны в суммарной дозе 250 ЕД (схема инъекций такая же, как при лечении локального гипергидроза) удалось добиться ремиссии на протяжении 10 месяцев (срок наблюдения) [27].

Пластическая хирургия

Маммопластика

A. Figus, M. Mazzocchi и L.A. Dessy в 2009 году опубликовали статью, посвященную анализу применения БТА с целью профилактики возможных деформационных изменений контура молочных желез у пациенток, перенесших мастэктомию с последующей субпекторальной имплантацией протеза. Тринадцати пациенткам после хирургического лечения были проведены локальные инъекции ботулотоксина типа А в связи с тем, что все они отмечали в постоперационном периоде судорожные сокращения мышц в прооперированной зоне. Динамическое наблюдение проводилось на протяжении 12 месяцев. Параллельно наблюдались пациентки контрольной группы, не получившие дополнительного лечения БТА. В результате было установлено статистически достоверное различие в формировании окончательного эстетического результата: после инъекций БТА эстетический результат был значительно лучше [28].

Коррекция рубцов и профилактика их формирования

Другим многообещающим показанием к проведению ботулинотерапии является профилактика формирования деформирующих тело рубцов после различных хирургических вмешательств.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование, выполненное на кроликах, показало, что локальные инъекции БТА подавляют формирование гипертрофических рубцов, способствуют синтезу коллагена типов I и III в оптимальной пропорции [29].

H.G. Gassner, A.E. Brissett и С. Clark провели проспективное клиническое исследование с участием пациентов, перенесших хирургическое лечение рваных ран в области лба. На следующий день после ушивания краев раны проводились инъекции БТА. Эта манипуляция позволяет расслабить мышцы и уменьшить натяжение краев раны. Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев позволило констатировать формирование нормотрофических рубцов у всех пациентов, получавших дополнительную превентивную ботулинотерапию [30].

K. Coleman Moriarty предлагает критерии отбора пациентов для ботулинотерапии, направленной на формирование нормотрофических посттравматических рубцов. В своем исследовании она отметила, что локализация раны перпендикулярно направлению мышечных волокон предполагает результативное применение БТА, особенно во фронтальной области. При этом автор указывает на то, что, помимо инъекций вдоль самого рубца (по 0,05 мл на протяжении всей рубцовой линии через каждые 0,5 см), необходимо проводить дополнительные инъекции на поверхности всего лба в точках, традиционных для коррекции мимических морщин, с целью снижения натяжения шва и профилактики формирования асимметрии (рис. 4). Ботулинотерапия позволяет обеспечить иммобилизацию мышц в течение 14 недель (и более во фронтальной области). С этой же целью может использоваться Нейроблок (БТВ) [31].

При лечении рубцов в периоральной области надо иметь в виду возможную диффузию токсина в мышцы-леваторы и круговую мышцу рта. По мнению Coleman Moriarty, в этой области начинать следует с инъекций минимальных доз БТА (0,0125 ЕД Ботокса с каждой стороны рубца). Через неделю необходимо оценить состояние рубца и при необходимости ввести еще некоторое количество ботулотоксина. Пациент может отмечать, что в покое рубец все еще виден, но при работе мимических мышц (при разговоре) становится совсем незаметным (рис. 5). Эффект сохраняется на протяжении 14 недель. В некоторых случаях оптимальным вариантом будет комбинация с введением препаратов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты.

Комбинация с объемной пластикой

Ботулинотерапия успешно дополняет объемную пластику (введение филлеров, липофиллинг, постановка силиконовых и иных имплантатов). Хемоденервация и релаксация мышц являются дополнительным фактором, способствующим выравниванию морщин и вкладам, они также уменьшают вероятность миграции инъекционного материала из места введения под действием мышечных сокращений. Ослабление механического воздействия на имплантат, возможно, объясняет увеличение длительности косметического эффекта на фоне использования комбинированных протоколов коррекции. Такой подход может быть оправдан в межбровной и периоральной областях [32].

Заключение

Исследования последних лет наглядно показали, что применение ботулотоксина типа А не ограничивается формированием только миорелаксирующего эффекта. На сегодняшний день уже доказано, что ботулотоксин типа А — это уникальное лекарственное средство, обладающее полимодальным действием. Миорелаксирующее, секретостатическое, противоболевое действие... Что дальше?

Отрадно, что медленно, но верно происходит расширение спектра эстетических показаний к применению БТА. Изначально новые рекомендации поступают к нам в виде отрывочных сообщений и публикаций, в дальнейшем они проходят через призму научных экспериментальных и клинических исследований, получают официальное разрешение на применение, входят в нашу повседневную практику. Будем надеяться, что клиническая и эстетическая ботулинотерапия завтрашнего дня заиграет новыми гранями и подарит много возможностей, о которых мы пока еще даже не подозреваем!

Экспериментальное исследование, выполненное на кроликах, показало, что локальные инъекции БТА подавляют формирование гипертрофических рубцов, способствуют синтезу коллагена типов I и III в оптимальной пропорции [29].



Рис. 4. Ботулинотерапия рубца (схемы инъекций)

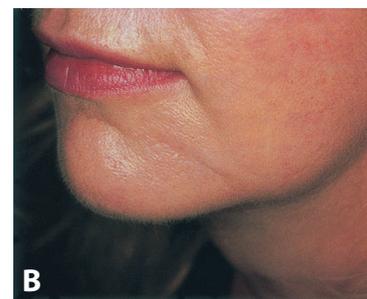
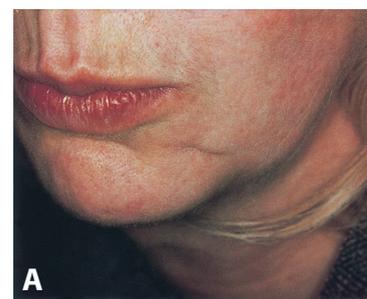


Рис. 5. Ботулинотерапия рубца на подбородке: А — до, В — после лечения [30]



Литература

1. Borodic G., Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *Journal of Clinical Neuroophthalmology*. 1992; 12: 121–127.
2. Aoki K. Preclinical update of Botox (botulinum toxin type A) — purified neurotoxin complex relative to other botulinum neurotoxin preparations. *European Journal of Neurology*. 1999, 6 (Suppl 4): 3–10.
3. Carruthers J., Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face. *Dermatologic Surgery*. 2003; 29: 468–476.
4. Потекаев Н.Н., Яно Н.Н., Должикова Э.М., Шугинина Е.А., Орлова О.Р. Медицинская технология «Коррекция нейрокосметических дефектов препаратом Лантокс». №2008/276 от 15.12.2008 г.
5. Lee H.J., Lee D.W., Park Y.H. et al. Botulinum toxin a for aesthetic contouring of enlarged medial gastrocnemius muscle. *Dermatol Surg*. 2004; 30, 6: 867–871.
6. Petchngaovilai C. Calf reduction with botulinum toxin intra muscular injection — Asian conventional technique. *Anti-ageing medicine world congress*. Monaco 2009.
7. Han K.H., Joo Y.H., Moon S.E., Kim K.H. Botulinum toxin A treatment for contouring of the lower leg. *J Dermatolog Treat*. 2006;17, 4: 250–254.
8. Левин О.С. Диагностика и лечение синдрома беспокойных ног. *Лечащий врач*. 2008, 5 (<http://www.lvrach.ru/doctore/2008/05/5154263/>).
9. Lim E. C.H., Seet R. C.S. Can botulinum toxin put the restless legs syndrome to rest? *Medical Hypotheses*. 2007; 69: 497–501.
10. Hallett M. Potential New Therapeutic Indications for Botulinum Neurotoxins. In: *Botulinum Toxin. Therapeutic Clinical Practice and Science*. 2009: 367–373.
11. Lee Y.S. Special botulin toxin injection techniques for breast and buttocks lift. *Anti-ageing medicine world congress*. Monaco 2009.
12. Redaelli A. *La Medicina Estetica*. See — Firenze, Italy. 2009.
13. Lim E. C.H., Seet R. C.S. Botulinum toxin injections to reduce adiposity: Possibility or fat chance? *J Medical Hypotheses*. 2006; 67: 1086–1089.
14. Bank D. Expert opinions. *The European Aesthetic Guide/ 2008*; 8 (www.euroabg.com).
15. Shah A.R. Use of intradermal botulinum toxin to reduce sebum production and facial pore size. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7, 9: 847–850.
16. Yuraitis M., Jacob C. I. Botulinum Toxin for the Treatment of Facial Flushing/ *Dermatol Surg*. 2004; 30, 1: 102–104.
17. Carmichael N.M., Dostrovsky J.O., Charlton M.P. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain*. 2010; 149, 2: 316–324.
18. Mahowald M. L., Krug H. E., Singh J. A., Dykstra D. Botulinum Toxin for Osteoarticular Pain. In: *Botulinum Toxin Therapeutic Clinical Practice and Science*. 2009: 295–307.
19. Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Орлова О.Р. Механизм действия ботулинического токсина типа А. *Пластическая хирургия и косметология*. 2010; 1: 83–91.
20. Wollina U., Karamfilov T., Adjuvant botulinum toxin A in dyshidrotic hand eczema: a controlled prospective pilot study with left-right comparison. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2002; 16, 1: 40–42.
21. Lapiere J.C., Hirsh A., Gordon K.B. et al. Botulinum toxin type A for the treatment of axillary Hailey-Hailey disease. *Dermatol Surg*. 2000; 26: 371–374.
22. Kontochristopoulos G., Katsavov A.N., Kalogirou O. et al. Botulinum toxin type A: an alternative symptomatic management of Darier's disease. *Dermatol Surg*. 2007; 33: 882–883.
23. Zanchi M., Favot F., Bizzarini M. et al. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 431–436.
24. Diba V.C., Cormack G.C., Burrows N.P. Botulinum toxin in helpful in aquagenic palmoplantar keratoderma. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 394–395.
25. Blugerman G., Schavelzon D., D'Angelo S. Multiple eccrine hidrocystomas: a new therapeutic option with botulinum toxin. *Dermatol Surg*. 2003; 29: 557–559.
26. Heckmann M., Kutt S., Dittmar S., Hamm H. Making scents: improvement of olfactory profile after botulinum toxin-A treatment in healthy individuals. *Dermatol Surg*. 2007; 33: 81–87.
27. O'Reilly D.J., Pleat J.M., Richards A.M. Treatment of hidradenitis suppurativa with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116: 1575–1576.
28. Figus A., Mazzocchi M., Dessy L.A. Treatment of muscular contraction deformities with botulinum toxin type A after latissimus dorsi flap and sub-pectoral implant breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009; 62, 7: 869–875.
29. Wang L., Tai N.Z., Fan Z.H. Effect of botulinum toxin type A injection on hypertrophic scar in rabbit ear model. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2009; 25, 4: 284–287.
30. Gassner H. G., Brissett A. E., Clark C. Botulinum Toxin to Improve Facial Wound Healing: A Prospective, Blinded, Placebo-Controlled Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81, 8: 1023–1028.
31. Coleman Moriarty K. Treatment of the perioral region, the neck and scars. In: *Botulinum Toxin in Facial Rejuvenation*. 2004: 85–95.
32. Zimble M. S., Nassif Paul S. Adjunctive applications for botulinum toxin in facial aesthetic surgery *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2003; 11: 477–482.