

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А

**А. Куренков**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,

**С. Никитин**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,

**А. Артеменко**<sup>3</sup>, кандидат медицинских наук,

**О. Орлова**<sup>3</sup>, доктор медицинских наук, профессор,

<sup>1</sup>Научный центр здоровья детей РАМН

<sup>2</sup>НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН

<sup>3</sup>ММА им. И.М. Сеченова

**E-mail:** alkurenkov@gmail.ru

*Ботулинический токсин – природный яд и незаменимое лекарственное средство с уникальным механизмом действия, привлекающее внимание врачей разных специальностей. С уточнением аспектов действия ботулинического токсина типа А (БТА) открываются новые возможности для его терапевтического использования. В представленном обзоре рассматриваются пре- и постсинаптические эффекты БТА, не прямое центральное действие на спинальном и корковом уровнях, а также обезболивающий эффект. Эта статья – первая по ботулинотерапии из серии публикаций, планируемых в журнале «Врач».*

**Ключевые слова:** ботулинический токсин типа А, механизм действия, ацетилхолин, нервно-мышечная передача, пресинаптические эффекты, постсинаптические эффекты, противоболевое действие.

**Б**отулинический токсин типа А (БТА) является самым сильным природным ядом. Бактерия *Clostridium botulinum* продуцирует 7 серотипов токсина (А, В, С, D, E, F и G). Все эти серотипы тормозят высвобождение ацетилхолина (АХ), хотя их внутриклеточные протеины-мишени, характеристики действия и эффективность значительно различаются. Несмотря на разные антигенные характеристики, они имеют общую структуру субъединицы. Серотипы А, В, и F чаще всего определяют развитие ботулизма у человека. Употребление продуктов, зараженных анаэробными спорами *Clostridium botulinum* и прошедших недостаточную тепловую обработку, приводит к отравлению ботулиническим токсином – пищевому ботулизму [3].

Природный ботулотоксин представляет собой комплекс из молекулы нейротоксина и ряда нетоксичных протеинов [30]. Функцией этих комплексобразующих протеинов является защита молекулы нейротоксина от кислого содержимого желудка для дальнейшего беспрепятственного всасывания в кровь через эндотелий тонкой кишки.

Лекарственное средство на основе клостридиального нейротоксина было синтезировано в виде одиночной неактивной полипептидной цепочки 150 кДа, выделенной при бактериальном лизисе. Бактериальные и тканевые протеазы разделяют этот полипептид на 2 активные нейротоксические составляющие – тяжелую (100 кДа) и легкую (50 кДа) цепи, связанные между собой дисульфидным мостиком. Редукция дисульфидной связи в нейрональной клетке активирует легкую цепь, в результате проявляется ее цинкэндопептидазная активность [24].

Нейротоксин имеет трехмерную структуру и состоит из 3 частей, что имеет важное функциональное значение [9]. Карбоксильный конец тяжелой цепи определяет связывание с рецепторами на мембране аксона в области терминальных ветвлений; аминокислотный конец тяжелой цепи участвует в мембранной транслокации и предназначен для переноса токсина на другую сторону эндосомальной мембраны, где он попадает в цитозоль клетки; легкая цепь нейротоксина проявляет протеолитическую активность, разрушая внутриклеточный транспортный белок, что и приводит к нарушению высвобождения АХ в синаптическую щель.

Для создания терапевтических препаратов использованы только серотипы А и В. Серотип А – самый изученный. На его основе фармакологическими компаниями разных стран создано несколько коммерческих лекарственных препаратов. Однако в последние годы установлено, что генетический состав БТА неоднороден – выделены кластеры А1–А4, что, предположительно, может объяснить некоторые различия в терапевтическом эффекте препаратов БТА [19].

В физиологических условиях (рН 7,0–7,3), например, при введении в мышцу, комплекс БТА становится нестабильным и немедленно диссоциирует [13]. Только после этого нейротоксин освобождается от связанных с ним нейтральных протеинов и способен влиять на нервно-мышечную передачу.

Основной эффект БТА связан с его действием на пресинаптическом уровне – он тормозит высвобождение АХ в терминалах холинергических нейронов. Обсуждают прямое (периферическое) действие БТА на нервные волокна:

- двигательные (нарушение нервно-мышечной передачи);
- чувствительные (в настоящее время не доказано);
- вегетативные (блокада окончаний ганглионарных, а также постганглионарных парасимпатических и симпатических нервов).

Рассматривается также не прямое (центральное) действие БТА, на котором мы подробнее остановимся ниже.

В норме существует нейрональный контроль за сокращением мышц. Скелетные мышцы иннервируются  $\alpha$ -мотонейронами (МН), расположенными в передних рогах спинного мозга или в двигательных ядрах черепных нервов в стволе мозга. Аксоны МН покидают ЦНС и формируют периферические нервы. Конечные ветви двигательных нервов внутри мышцы разделяются на терминали, иннервирующие отдельные мышечные волокна, формируя нервно-мышечные соединения – синапсы. Совокупность мышечных волокон, иннервируемых одним МН, образует двигательную единицу. Сигнал из ЦНС распространяется вниз по кортико-спинальному тракту к  $\alpha$ -МН, а затем по их аксонам до мышечных волокон. Потенциал действия деполяризует терминаль  $\alpha$ -МН, что приводит к квантовому высвобождению (экзоцитозу) АХ в нервно-мышечную синаптическую щель.

Экзоцитоз АХ является активным многоступенчатым процессом, в реализации которого участвуют специальные транспортные протеины под общим названием SNARE. В состав SNARE-протеинов входят 3 транспортных белка: 1) везикулоассоциированный мембранный протеин (VAMP), или синаптобревин; 2) синаптосомально-ассоциированный протеин 25 кДа (SNAP-25); 3) синтаксин. Первым этапом выделения АХ из терминали аксона является формирование транспортного комплекса в виде синаптического пузырька и присоединившегося к нему синаптобревина. Образовавшийся комплекс транспортируется к пресинаптической мембране, на которой расположены SNAP-25 и синтаксин.

Взаимодействуя друг с другом, все 3 транспортных белка образуют общий сливной транспортный комплекс. При этом синаптический пузырек соединяется с мембраной, и происходит высвобождение АХ в синаптическую щель (рис. 1).

Достигая постсинаптической мембраны мышечного волокна, АХ связывается с никотиновыми холинэргическими рецепторами и открывает трансмембранный канал. В результате ионы  $Na^+$  входят внутрь мышечного волокна, а ионы  $K^+$  выходят наружу. Происходит снижение мембранного потенциала, и генерируется потенциал концевой пластинки, который, достигая порогового значения, в свою очередь формирует потенциал действия мышечного волокна.

БТА имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче, вызывая локальное, временное мышечное расслабление. Действие БТА реализуется в ходе 4 последовательных этапов (рис. 2) [17]: 1) связывание БТА с терминалью аксона;

2) поглощение клеткой (интернализация); 3) мембранная транслокация (или высвобождение из мембранного пузырька); 4) преобразование в цитозоли клетки.

**Связывание БТА с терминалью аксона.** Для БТА на лишенной миелина терминали аксона МН, в непосредственной близости от нервно-мышечного соединения, имеются специфические рецепторы. Сиалогликопротеины и ганглиозиды – наиболее вероятные кандидаты на роль токсинспецифических рецепторов. Каждый серотип токсина, по-видимому, имеет свой уникальный рецептор [20]. Тяжелая цепь (ее карбоксильный конец) необходима для связывания молекулы нейротоксина со специфическим БТА-рецептором на мембране терминали аксона.

**Поглощение клеткой (интернализация).** БТА попадает в терминаль аксона в результате рецепторопосредованного эндоцитоза с образованием мембранного пузырька [32].

**Мембранная транслокация (высвобождение из мембранного пузырька).** Для реализации токсического действия легкая и тяжелая цепи должны разделиться с последующим выходом легкой цепи в цитозоль клетки. Для этого аминокислотный конец тяжелой цепи изменяет трансмембранные ионные каналы эндосомы в сторону кислой рН, что позволяет отделенной легкой цепи попасть в цитоплазму аксона [29].

**Преобразования в цитозоли.** Легкая цепь отвечает за расщепление внутриклеточного протеина, который транспортирует везикулы АХ в синаптическую щель. Попав в терминаль аксона, легкая цепь нейротоксина типа А с помощью цинкзависимых специфических протеаз вызывает гидролиз синаптосомально-ассоциированного протеина (SNAP-25), предотвращая образование сливного транспортного комплекса, и тем самым блокирует высвобождение АХ из синаптического пузырька в синаптическую щель, что приводит к расслаблению мышцы [24]. Разные серотипы ботулинического токсина нарушают действие разных протеиновых компонентов, обеспечивающих экзоцитоз АХ.

После инъекции БТА в мышцу снижается влияние  $\alpha$ -МН на экстрафузальные мышечные волокна. Одновременно тормозится активность мышечных веретен вследствие блокады контроля  $\gamma$ -МН интрафузальных волокон, что уменьшает импульсацию по Ia-афферентам. Это ослабляет обратную связь с  $\alpha$ -МН и другими образованиями двигательной системы, что также снижает мышечное сокращение.

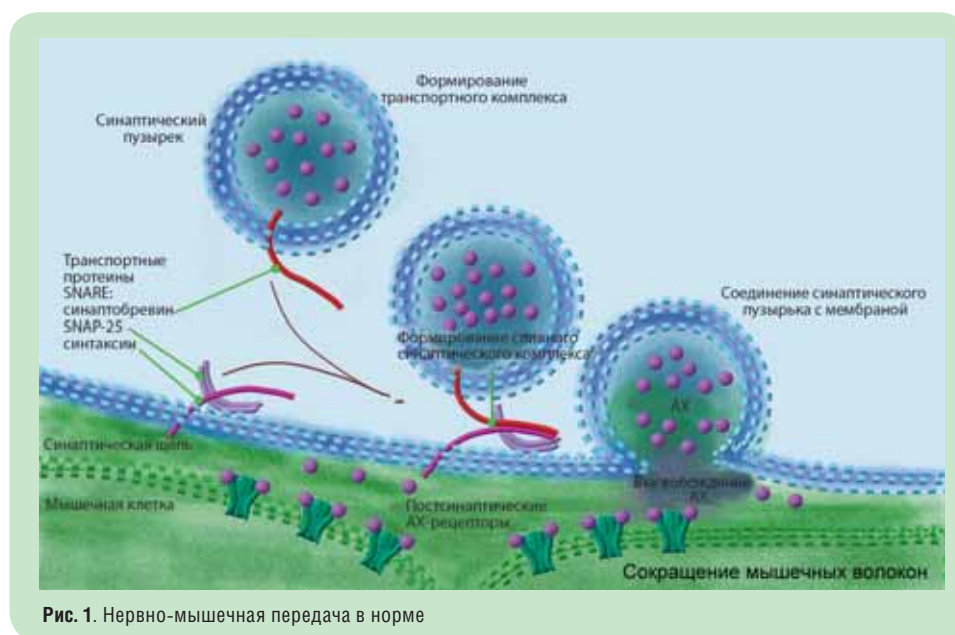


Рис. 1. Нервно-мышечная передача в норме

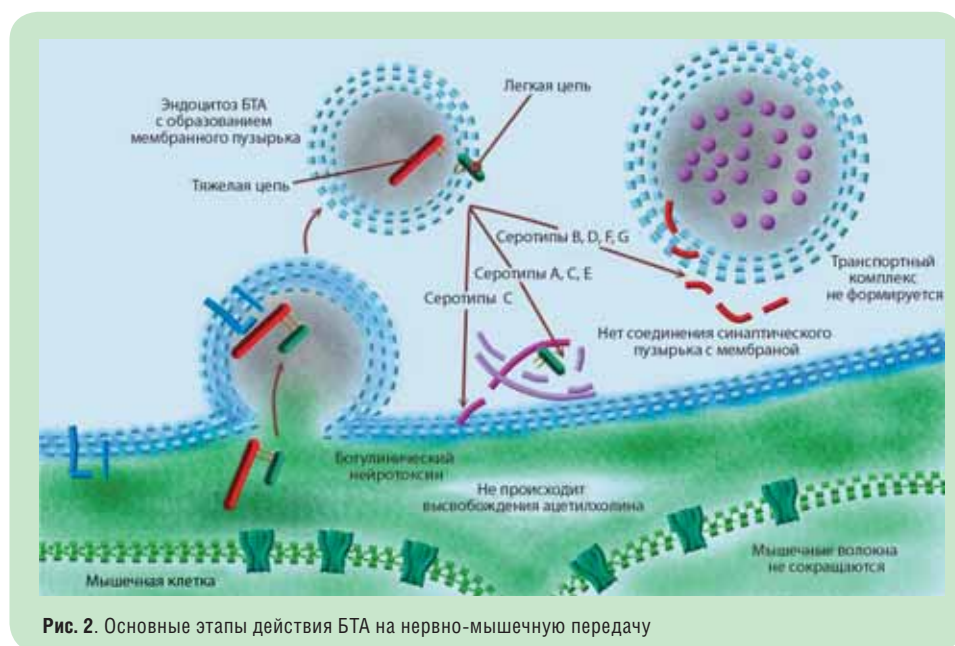


Рис. 2. Основные этапы действия БТА на нервно-мышечную передачу

Блок нервно-мышечной передачи, вызванный введением БТА, обуславливает ряд пресинаптических (в терминалы двигательного аксона) и постсинаптических (в мышце) эффектов.

**Пресинаптические эффекты.** БТА не влияет на анатомическую целостность терминалей аксона двигательного нерва, но его введение вызывает изменения, аналогичные таковым при перерезке нерва: индуцируется чрезмерно быстрый рост компенсаторных окончаний – терминальных ветвлений, получивший название спрутинга. Терминальный спрутинг обнаруживается уже через 24 ч после введения БТА [23]. Новые сформированные нервно-мышечные соединения чаще находятся в непосредственной близости от первоначального синапса или в некотором отдалении от него, образуя расширенную зону концевой пластинки, в результате чего мышечное волокно может быть иннервировано более чем одной терминально аксона. Приблизительно через 12 нед везикулярный транспорт АХ возобновляется через заблокированную терминаль, при этом терминалы компенсаторной иннервации исчезают.

Прямая электрическая стимуляция мышцы-мишени после введения в нее БТА препятствует развитию компенсаторной реиннервации. Способность двигательных МН к спрутингу (после введения в мышцу БТА) зависит от следующих факторов [22]:

- гистохимического состава мышцы (быстрые или медленные волокна);
- серотипа БТ;
- дозы введенного препарата;
- возраста пациента (у молодых развивается быстрее).

**Постсинаптические эффекты.** Трофическое действие АХ обеспечивает нормальную ферментативную активность мышцы. Введение БТА снижает ферментативный метаболизм в мышце. Визуально изменение размеров мышцы и гистохимическая дифференцировка на медленные и быстрые волокна становятся менее явными. В результате введения БТА в мышцу также регистрируются потенциалы фибрилляций и положительные острые волны, которые обычно встречаются после хирургической денервации.

Световая и электронная микроскопия показывают обратимые изменения во всех типах волокон. Эти изменения включают миофиламентные потери с уменьшением площади поперечного сечения, снижение плотности мышечной ткани и содержания лизосом, а также уменьшение содержания структурных тубулиновых пучков сакроплазматического ретикулума. Быстрее атрофируются и раньше восстанавливаются мышцы с преобладанием медленных волокон (I типа) [34].

Сравнительное гистологическое исследование круговой мышцы глаза у пациентов с блефароспазмом, получавших лечение БТА, не выявило достоверных морфологических изменений в биоптатах по сравнению с таковыми у пациентов, не получавших БТА [18].

Клинически для контроля количества денервированных мышечных волокон может быть использовано электромиографическое (электронейромиографическое – ЭНМГ) исследование с оценкой амплитуды М-ответа инъецированной мышцы. При ЭНМГ-исследовании у пациентов не выявлено необратимых изменений функционального состояния мимических мышц после многократных инъекций препаратов БТА [1].

Несмотря на активное изучение механизмов действия БТА, по-прежнему остаются нерешенными следующие вопросы [22]:

- Каким образом МН определяет, когда SNAP-25 заблокирован в терминалы двигательного нерва?
- Почему МН, зная, что SNAP-25 заблокирован в терминалы, запускает механизм компенсаторной иннервации вместо того, чтобы его разблокировать или заместить?
- Какова роль переносимых продуктов распада в перестройке синапса?
- Каким путем БТА попадает в терминалы двигательных и симпатических нервов?

Таким образом, БТА вызывает пресинаптический блок высвобождения АХ в нервно-мышечном соединении, но можно ли только этим объяснить наблюдаемые клинические эффекты? Например, эффект БТА при цервикальной дистонии трудно объяснить только его действием на пресинаптические двигательные терминалы. После инъекций БТА дистонические спазмы уменьшаются и по частоте, и по силе. При этом развивающаяся слабость мышц не является ведущим фактором в снижении дистонической активности, поскольку клинический эффект сохраняется несколько недель и даже месяцев после восстановления силы инъецированных мышц. Эти наблюдения натолкнули на мысль, что результатом нарушений в афферентном входе, опосредованных периферическим введением БТА, становится вторичная центральная реорганизация [14].

Используя нейрофизиологические методы, можно изучать механизмы периферических и центральных эффектов БТА. Влияние БТА на периферический уровень легко оценить с помощью ЭМГ. Действие БТА на сегментарный уровень (спинной мозг и ствол мозга) можно исследовать, используя рефлекторные методы тестирования (регистрация Н-рефлекса и мигательного рефлекса) и соматосенсорные вызванные потенциалы. Непрямое воздействие БТА на корковый уровень, как правило, оценивают с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и вызванных потенциалов мозга.

**Непрямое воздействие БТА на ЦНС: спинальный уровень.** Прямое влияние БТА на деятельность ЦНС не показано, но установлено его не прямое влияние на ЦНС – вследствие воздействия на нервно-мышечную передачу и мышечные веретена. При этом БТА:

- вызывает рефлекторное торможение  $\alpha$ -МН посредством блокирования  $\gamma$ -МН и впоследствии – подавление Ia/II-афферентного выхода [12];
- нормализует нарушенное реципрокное торможение между мышцами сгибателей и разгибателей у пациентов с дистонией верхней конечности [12, 27];
- нормализует активность стволовых и спинальных интернейронов у больных с блефароспазмом и цервикальной дистонией [2, 26].

**Непрямое воздействие БТА на ЦНС: корковый уровень.** Цервикальная дистония – одно из самых частых показаний для лечения препаратами ботулинического токсина. Видимые двигательные нарушения могут быть результатом динамических процессов, которые проявляются (запускаются) в момент подготовки к произвольному движению или при его совершении. Функциональные нейрофизиологические изменения могут выражаться в нарушении баланса потоков возбуждения на входе-выходе, на который в значительной степени влияют подкорковые структуры [5]. Воздействие БТА на рецепторный уровень афферентации у пациентов с блефароспазмом и цервикальной дистонией способствовало нормализации афферентации на таламическом уровне (по данным триггерных трасс электроэнцефалограмм) [2, 25]. При исследовании топографии кортико-моторных проекций к m. Abductor pollicis

brevis у пациентов с идиопатической спастической кривошеей выявлено смещение ТМС-карт в латеральном и заднем направлении [35]. После инъекций препарата БТА в вовлеченные шейные мышцы у половины больных отмечено обратное смещение ТМС-карт для *m. Abductor pollicis brevis* в сторону нормального расположения. Характерно, что ТМС-карты *m. Abductor pollicis brevis* менялись на ипсилатеральной стороне для пораженной *m. Sternocleidomastoideus*. Результаты этого исследования указывают на более широкое вовлечение корковых центров регуляции движения при фокальной дистонии и возможности влияния на их функцию препаратов БТА, введенных в пораженные мышцы [35].

Препараты БТА могут менять возбудимость корковых моторных зон, что доказано при исследовании внутрикоркового торможения при парной ТМС. У 12 пациентов с разными формами дистонии с вовлечением мышц верхних конечностей изучали влияние введения препаратов БТА в мышцы предплечья на внутрикорковое торможение [15]. Парная ТМС проводилась до введения препаратов БТА, а также через 1 и 3 мес после инъекции. В фоновом периоде у больных с дистонией установлено снижение внутрикоркового торможения по сравнению с нормой. Применение БТА у всех пациентов приводило к уменьшению дистонических проявлений в руке; через 1 мес отмечалась почти полная нормализация показателей внутрикоркового торможения, однако через 3 мес после введения БТА при дистонии внутрикорковое торможение вновь понижалось до фонового уровня. Это исследование показывает, что применение препаратов БТА приводит не только к перестройке периферического двигательного аппарата, но и к транзиторным пластическим изменениям в ЦНС [15].

Реорганизация двигательной коры наблюдается и при таком типе фокальной дистонии, как писчий спазм [8]; изменения выявляются как при простой, так и при дистонической его форме. Наиболее выражены изменения ТМС-карты при длительно существующем писчем спазме, причем смещение карт происходит не только при тестировании мышц пораженной руки, но и при исследовании проксимальных мышц «не пишущей» руки. Введение препарата БТА в пораженные мышцы на высоте его терапевтического действия нормализует позицию карты [8]. Это еще раз наглядно демонстрирует важность афферентных входов для формирования нормальных кортико-топических взаимоотношений в двигательной коре и подчеркивает широкое распространение нарушений двигательного контроля даже при локальной форме двигательной патологии.

**Противоболевое действие БТА.** Анальгетический эффект БТА обнаружен при использовании ботулотоксина по показаниям, не связанным с обезболиванием. Он наступал раньше и длился дольше, чем изменения мышечной гиперактивности [7]; данный эффект ботулотоксина не объясняется только снижением мышечного тонуса. При инъекции БТА пациентам с мигренью не найдено корреляции между снижением частоты мигренозных приступов и денервационным паттерном в *m. corrugator*, который измеряли по изменению амплитуды М-ответа [33]. Уменьшение боли также возможно при отсутствии слабости инъецированных мышц.

Благоприятный эффект БТА в лечении мигрени впервые замечен у пациентов, которым вводили ботулотоксин с целью коррекции мимических морщин на лице [6].

В настоящее время доказано обезболивающее действие БТА при самых разных неврологических состояниях: цер-

викальной и других фокальных и генерализованных дистониях; спастичности; головной боли — ГБ (мигрень, ГБ напряжения, хроническая ежедневная ГБ, цервикогенная, ГБ при краниоцервикальных формах фокальной дистонии); миофасциальных болевых синдромах; локальных мышечных спазмах (тризм, бруксизм, хроническая лицевая боль при гиперактивности жевательных мышц; хронические тазовые боли у женщин при спазме мышц тазового дна) и др. [10].

Природа анальгетического действия БТА до конца не ясна. Обсуждаются следующие его механизмы:

1) ослабление длительного сокращения мышц в зоне инъекций БТА приводит к декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов и кровеносных сосудов мышц. Это снижает высвобождение разных веществ, приводящих к сенситизации мышечных ноцицепторов [16]. В результате устраняются мышечные триггеры приступов боли — локальные болезненные мышечные участки, являющиеся реальными или потенциальными триггерами болевых приступов. Это особенно важно при мигрени, так как постоянная избыточная афферентация от перикраниальных мышц (мышечный стресс) сегодня считается одним из провоцирующих факторов приступов ГБ (наравне с такими сенсорными стимулами, как громкий шум, яркий свет, резкие запахи) [36];

2) снижение (нормализация) активности мышечных веретен при устранении избыточного мышечного сокращения и, как не прямое следствие, — уменьшение боли. Поскольку афференты от мышечных веретен имеют важные супраспинальные проекции, изменения их паттерна возбуждения, обусловленные БТА, также могут быть причиной изменения сенсорных процессов в более высоко лежащих уровнях нервной системы. Этот механизм обсуждается как проявление нейропластичности ЦНС в ответ на повреждение афферентного входа [31];

3) ретроградный транспорт БТА и(или) его метаболитов в ЦНС. В экспериментах на животных показана модуляция высвобождения метионинэнкефалиноподобных веществ в стриатуме, субстанции Р и энкефалина в спинном мозге и ядрах шва (*in vitro*), глутамата (*in vivo*) [4];

4) подавление высвобождения АХ и других нейротрансмиттеров (таких, как CGRP, субстанция Р), что, возможно, влияет на поток афферентных стимулов [11];

5) подавление нейрогенного воспаления — важного фактора патогенеза болевых синдромов.

Таким образом, локальное введение БТА, обуславливая длительную миорелаксацию, разрывает патологическую цепь: мышечный спазм—боль—спазм. Расслабление мышцы прекращает активацию периферических ноцицепторов и, соответственно, импульсацию по болевым С- и А $\alpha$ -волокам, что приводит к снижению гипервозбудимости периферических ноцицептивных нейронов в тригеминальных или спинальных ганглиях и, таким образом, влияет на периферическую сенситизацию. При миорелаксации также снижается афферентный поток от мышечных веретен по болевым чувствительным А $\beta$ -волокам. Уменьшение афферентного потока по болевым и болевым чувствительным волокнам снижает возбудимость нейронов ядра тройничного нерва или задних рогов спинного мозга и ядер тонкого и клиновидного пучков продолговатого мозга, влияя на центральную сенситизацию. В результате устойчивой и длительной миорелаксации, которую обеспечивает введение БТА, опосредованно меняется состояние как периферических, так и центральных ноцицептивных систем [4].

В последнее время показано, что БТА может обеспечить прямой анальгетический эффект при хронической нейропа-

тической боли, ассоциированной с аллодинией [28]. Недавно установлено обезболивающее действие БТА при хронических болях в суставах [21]; предполагаемый механизм при артралгии может быть связан с тем, что:

- БТА взаимодействует с С-ноцицепторами в артикулярных тканях;
- ботулотоксин влияет на соотношение нейропептидов и других химических веществ, воздействующих на болевые волокна;
- ослабление в связи с этим процесса нейрогенного воспаления приводит к снижению интенсивности болей в суставах.

Не вызывает сомнений, что химическая денервация, вызываемая БТА, явилась революционным решением для лечения многих заболеваний, сопровождающихся избыточной мышечной активностью. В первую очередь это касается двигательных расстройств — таких, как дистония и тремор, спастичность при рассеянном склерозе, инсульте и детском церебральном параличе, а также нарушения движения глазного яблока, включая косоглазие и нистагм.

БТА блокирует высвобождение АХ в терминалях вегетативных нервов так же эффективно, как и в нервно-мышечном синапсе, что позволяет использовать новые пути для модуляции функции вегетативной нервной системы при избыточной или патологической секреции экзокринных желез.

Успешное использование БТА при разных болевых синдромах расширяет диапазон его применения в медицине. Постоянное уточнение механизмов действия БТА открывает все новые возможности для его терапевтического использования:

- гиперфункциональные мимические морщины;
- коррекция овала лица (мышцы-мишени — *m. platysma*/техника «Афродита», *m. masseter*/массивная нижняя челюсть вследствие гипертрофии собственно жевательной мышцы);

- асимметрия лица вследствие нейропатии лицевого нерва (ослабление мимических мышц на здоровой стороне, синкинезий и контрактур на пораженной стороне — для уменьшения выраженности асимметрии лица);
- снижение риска развития грубых рубцов при ранениях лица и после операций на лице и голове;
- улучшение приживаемости кожно-мышечных лоскутов при реконструктивных операциях на лице и голове со снижением риска грубого рубцевания;
- лечение вегетативных синдромов лица (синдром Люси Фрей, эритрофобия, патологическое слезотечение).

Список литературы см. на сайте: [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### THE PRESENT VIEW OF THE MECHANISM OF ACTION OF BOTULINUM TOXIN TYPE A

**A. Kurenkov, MD<sup>1</sup>; S. Nikitin, MD<sup>2</sup>; A. Artemenko, Candidate of Medical Sciences<sup>3</sup>; Professor O. Orlova, MD<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>2</sup> Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian

*Botulinum toxin is a natural poison and an essential drug having a unique mechanism of action that attracts the attention of physicians in various specialties. When the mechanisms of action of botulinum toxin type A (BTA) are clarified, the latter will open up new fields of therapeutic use. The presented review considers the pre- and postsynaptic effects of BTA, its indirect central action at the spinal and cortical levels, and its analgesic effect. This paper is one of the first publications to appear in the journal «Vrach».*

**Key words:** botulinum toxin type A, mechanisms of action, acetylcholine, neuromuscular transmission, presynaptic effects, postsynaptic effects, analgesic action.