

## المركبات الشبيهة بالسموم حل بديل للبوتوكس

آية رمضان سرميني\* ، زينب رمزي شحود\*\*

\* (كلية الصيدلة ، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني: [ayasarmine1@gmail.com](mailto:ayasarmine1@gmail.com))

\*\* (كلية الصيدلة ، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني: [zinabshahoud@gmail.com](mailto:zinabshahoud@gmail.com))

### الملخص

لا يزال تقليل التجاعيد الديناميكية يشكل تحديًا في مجال طب الجلد التجميلي، حيث يُعالج في الغالب من خلال حقن سم البوتولينوم (البوتوكس). على الرغم من الفعالية القوية للبوتوكس التي تصل إلى تقليل ظهور التجاعيد بنسبة تصل إلى 80% في غضون أسبوع واحد فقط، إلا أن طريقته الباضعة في التطبيق وآليته المحددة في تثبيط مركب SNARE (مركب حساس لـ N-ethylmaleimide) تدفع إلى البحث عن بدائل أكثر أمانًا وغير باضعة. ستعرض هنا بشكل نقدي أحدث الابتكارات في التأثيرات غير الباضعة، مع التركيز على الببتيدات والمستخلصات النباتية التي تظهر مجموعة متنوعة من الآليات، بما في ذلك تثبيط مركب SNARE، وتنظيم قنوات الكالسيوم والصدوديوم، والتفاعل مع مستقبلات الأسيتيل كولين، مما يساهم في فعاليتها في استرخاء العضلات ضمن منهجيات تقليل التجاعيد الديناميكية. وتجدر الإشارة إلى أن بعض الببتيدات مثل "Argireline" و"SYN-Ake" تحاكي التأثيرات العصبية المعدلة للبوتوكس، حيث تحقق تقليلًا في التجاعيد بنسبة تصل إلى 52% خلال أربعة أسابيع دون الحاجة إلى حقن. علاوة على ذلك، تلي المستخلصات النباتية الطلب المتزايد على حلول الجمال النظيفة من خلال تعزيز مرونة الجلد وصحته عبر آليات لطيفة لكنها فعالة. ومع ذلك، فإن القلق الرئيسي حول الببتيدات يتمثل في انخفاض معدل امتصاصها، حيث تتوفر فقط ست دراسات سريرية تؤكد فعالية الببتيدات الشبيهة بالبوتوكس في مقاومة التجاعيد. لا تعمل هذه التطورات على تعميق فهمنا لطب الجلد التجميلي فحسب، بل تؤثر أيضًا بشكل كبير على ديناميكيات السوق وسلوك المستهلك، مما يؤكد دورها المحوري في إعادة تعريف المشهد المستقبلي لتأثيرات مكافحة الشيخوخة.

كلمات مفتاحية: البوتوكس، الببتيدات الشبيهة بالبوتوكس، والمستخلصات النباتية مركب SNARE

### ABSTRACT

Reducing dynamic wrinkles remains a challenge in the field of cosmetic dermatology, primarily treated through botulinum toxin (Botox) injections. Although Botox demonstrates strong efficacy, reducing wrinkle appearance by up to 80% within just one week, its invasive application method and specific mechanism of inhibiting the SNARE complex (sensitive to N-ethylmaleimide) drive the search for safer, non-invasive alternatives. Here, the latest innovations in non-invasive treatments are critically presented, focusing on peptides and botanical extracts that exhibit diverse mechanisms, including SNARE complex inhibition, calcium and sodium channel modulation, and acetylcholine receptor interaction, contributing to their effectiveness in muscle relaxation within dynamic wrinkle reduction methodologies. Notably, certain peptides such as 'Argireline' and 'SYN-Ake' mimic the neuromodulator effects of Botox, achieving up to a 52% reduction in wrinkles within four weeks without the need for injections. Furthermore, botanical extracts meet the growing demand for clean beauty solutions by enhancing skin elasticity and health through gentle yet effective mechanisms. However, a major concern regarding peptides is their low absorption rate, with only six clinical studies available confirming the efficacy of Botox-like peptides in wrinkle resistance. These advancements not only deepen our understanding of cosmetic dermatology but also significantly influence market dynamics and consumer behaviour, underscoring their pivotal role in redefining the future landscape of anti-aging treatments.

**Keywords:** Botox, Botox-like peptides, botanical extracts, SNARE complex

## I. مقدمة

تعد التجاعيد الديناميكية من المشكلات الشائعة في الممارسة الجلدية، حيث تنتج عن التكرار المستمر للتعبيرات الوجهية مثل الابتسام والتجهم والتحديق [2]، [1]. تؤثر هذه التجاعيد بشكل رئيسي على الأفراد الذين تزيد أعمارهم عن 35 عامًا [3]، وتشمل خطوط الجبين (التجاعيد بين الحاجبين)، وخطات الأنف والشفقتين، وتجاعيد محيط العين، وخطوط الجبهة. وتختلف هذه التجاعيد عن التجاعيد الثابتة التي تظهر بسبب تراجع مرونة الجلد وتدهور الكولاجين المرتبط بالعمر [4]. يُبرز التأثير الكبير للتجاعيد الديناميكية على المظهر الجمالي والرفاهية النفسية الحاجة الملحة لتطبيقات فعالة في طب الجلد التجميلي.

يظل سم البوتولينوم، المعروف باسم البوتوكس، حجر الزاوية في علاج التجاعيد الديناميكية منذ فترة طويلة [6]، [5]. تعتمد آليته الأساسية على الشلل المؤقت للنشاط العضلي الكامن، مما يقلل بشكل ملحوظ من تكوّن التجاعيد [8]، [7]. ومع ذلك، فإن حقن البوتوكس إجراء باضع يرتبط بآثار جانبية محتملة، بما في ذلك الألم والتورم وتدلي الجفن وعدم تناسق الوجه، والتي تحدث في ما يصل إلى 5% من الحالات [9]. وتسلسل هذه القيود الضوء على الطلب المتزايد على بدائل أكثر أمانًا وغير باضعة في الممارسة السريرية لاستخدام البوتوكس.

استجابةً لهذه التحديات، شهد المجال تطورات كبيرة في المستحضرات الموضعية التي تظهر كبدايات واعدة. ومن بين هذه الأبحاث، تمثل مشابهاة السموم بما فيها الببتيدات [12]، [11]، [10] والمستخلصات النباتية [13] تحولًا كبيرًا في طب الجلد التجميلي، حيث تهدف إلى توفير فوائد مضادة للتجاعيد الديناميكية دون الحاجة إلى إجراءات باضعة مثل الحقن. صُممت هذه التركيبات الموضعية لمحاكاة التأثيرات العصبية المعدلة للبوتوكس مع تعزيز السلامة وسهولة الاستخدام. كما تتماشى هذه العوامل الموضعية مع تفضيل المستهلكين المتزايد لمنتجات "الجمال النظيف" التي تستخدم مكونات غير سامة [14].

## II. الفيزيولوجيا المرضية للتجاعيد الديناميكية

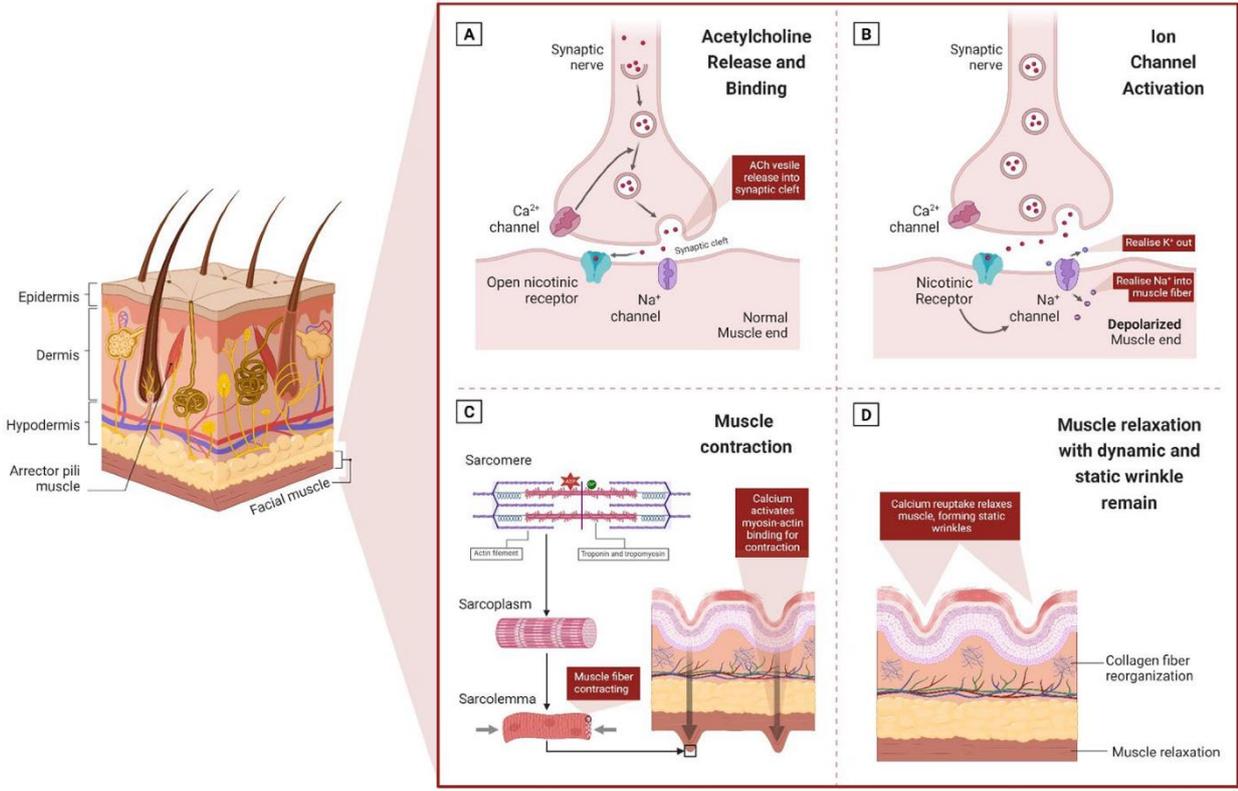
### A. آليات تكوّن التجاعيد

تعد التجاعيد الديناميكية مؤشرًا بارزًا لشيخوخة الجلد، وهي ناتجة عن التفاعل المعقد بين النشاطات العصبية العضلية [15] وميكانيكا الجلد الحيوية [16]. تختلف هذه التجاعيد عن التجاعيد الثابتة حيث تتشكل بشكل أساسي بسبب الانقباض المتكرر لعضلات الوجه استجابةً للتعبيرات المختلفة [1]. يبدأ تكوّن التجاعيد الديناميكية في العمق عند الوصلات العصبية العضلية [15]، حيث يتم تحفيزها من خلال إزالة استقطاب غشاء الخلية العضلية، ثم تنتشر بسرعة على طول الغشاء العضلي (sarcolemma) وتمتد إلى الأنابيب التائية (T-tubules) [16]، مما يمهد الطريق لمزيد من النشاط العضلي. يوفر فهم هذه العملية رؤى قيمة حول عملية الشيخوخة الطبيعية وكذلك الفرص المتاحة للتدخل العلاجي (الشكل 1).

### B. إفراز الأسيتيل كولين والتنشيط العصبي العضلي

تبدأ عملية تكوّن التجاعيد الديناميكية عند الوصلة العصبية العضلية حيث يتم تحفيز إفراز الأسيتيل كولين (ناقل عصبي حاسم) بواسطة جهد الفعل [17]. يؤدي هذا الحدث إلى فتح قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي، مما يسهل تدفق الكالسيوم الذي يحفز إفراز الأسيتيل كولين في الشق المشبكي [18]، [17]، [15].

في الشق المشبكي، يعد ارتباط الأسيتيل كولين بمستقبلات النيكوتين على غشاء الخلية العضلية أمرًا محوريًا حيث يحفز انقباض العضلات [19] ويضع الأساس للمرحلة التالية، حيث تؤدي إزالة استقطاب غشاء العضلات، المعززة بتدفق الصوديوم [21]، [20] عبر مستقبلات النيكوتين، إلى إطلاق كبير للكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية [23]، [22].



الشكل 1. التنشيط العصبي العضلي المتسلسل ودوره في تكوّن التجاعيد. يؤدي إفراز الأسيتيل كولين إلى انقباض العضلات (A)؛ بينما يتسبب انقباض العضلات بواسطة الكالسيوم في تشوه الجلد (B)؛ ويؤدي الانقباض العضلي المستمر (C) إلى تكوّن التجاعيد الثابتة مع استرخاء العضلات وإعادة امتصاص الكالسيوم في الشبكة الهيولية العضلية (D).

### C. إطلاق أيونات الكالسيوم واستعداد العضلة

بعد ارتباط الأسيتيل كولين، يخضع غشاء العضلة لمزيد من إزالة الاستقطاب بسبب دخول أيونات الصوديوم إلى الألياف العضلية وخروج أيونات البوتاسيوم إلى الشق المشبكي [24]. يؤدي هذا الانزياح في مستويات الاستقطاب عند مستقبلات النيكوتين إلى تعزيز إطلاق الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية داخل الألياف العضلية [23].

يرتبط الكالسيوم المطلق بالتروبونين، مما يتسبب في انزياح التروبوميوزين وكشف مواقع ارتباط الميوسين على خيوط الأكتين [15]، وهي خطوة أساسية في دورة الانقباض. تُعد هذه المرحلة حاسمة حيث تُهيئ العضلة للنشاط الدقيق، مما يفتح المجال لتدخلات مستهدفة لتعديل الانقباضات العضلية والتخفيف من تكوّن التجاعيد الديناميكية.

### D. انقباض العضلات وطّي الجلد الأولي تصف نظرية الخيوط المنزلفة عملية انقباض العضلات، حيث تقوم رؤوس الميوسين - التي يتم تنشيطها

بواسطة تحلل أدينوسين ثلاثي الفوسفات - بسحب خيوط الأكتين إلى الداخل لتحقيق الانقباض [25]. تؤدي انقباضات العضلات إلى سحب

ألياف النسيج الضام في الجلد، مما يؤدي إلى تكوين طيات مؤقتة تتعرض مع مرور الوقت لإجهاد ميكانيكي، مما يؤدي إلى إعادة تنظيم ألياف الكولاجين [26], [27].

يمكن لهذا الإجهاد المستمر أن يتسبب في اختلال محاذاة الكولاجين أو تحلله، بينما قد تترسب الخلايا الليفية كولايجيًا جديدًا غير منتظم، مما يؤدي إلى تعميق هذه الطيات بشكل دائم. يعد فهم هذه العملية أمرًا بالغ الأهمية لتطوير تدخلات فعالة، مثل التطبيق الموضعي لتعزيز محاذاة الكولاجين أو الحقن لتقليل النشاط العضلي، والتي تهدف إلى تقليل تكوّن التجاعيد واستمراريتها.

#### **E. تطور التجاعيد الديناميكية والثابتة**

تؤدي تعابير الوجه المتكررة، الناتجة عن انقباضات عضلية متكررة، إلى إجهاد ميكانيكي على الجلد، مما يبدأ في تكوين التجاعيد الديناميكية [4]. ومع تقدم الجلد في العمر، تقل مرونته بسبب انخفاض إنتاج الكولاجين والإيلاستين [28]، مما يقلل من قدرته على إصلاح التلف المجهرى الناتج عن الانقباضات المستمرة. ويؤدي هذا إلى تحول التجاعيد الديناميكية إلى خطوط ثابتة دائمة. وتتفاقم هذه العملية بسبب العوامل البيئية مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية A و B، والتي تسرع من تحلل البروتينات الهيكلية [29]. ولمواجهة هذه الآثار، يتم استخدام استراتيجيات تشمل تقليل النشاط العضلي عن طريق حقن سم البوتولينوم وتعزيز [8] مستويات البروتينات الهيكلية في الجلد للحفاظ على مرونة الجلد ومظهره.

#### **F. العلاج الحالي للتجاعيد الديناميكية**

تؤثر التصورات النفسية للشيخوخة، خاصة فيما يتعلق بوجود التجاعيد الديناميكية، بشكل كبير على الأفراد، حيث يسعى الكثيرون إلى العلاجات لتقليل علامات الشيخوخة الظاهرة [30]. وقد أظهرت العلاجات التقليدية مثل حقن سم البوتولينوم فعالية عالية، حيث لاحظ 100% من المستخدمين تحسنًا ملحوظًا في التجاعيد الديناميكية في التجارب السريرية [31]، يستمر من شهرين إلى ستة أشهر [32]. ومع ذلك، فإن الطبيعة الباضعة لهذه العلاجات واحتمالية حدوث مضاعفات، والتي يمكن أن تؤثر على ما يصل إلى 2 إلى 16% من المرضى وفقًا للتقارير السريرية وقاعدة بيانات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) [33], [34], [35], [36]، تبرز الحاجة إلى تطوير بدائل غير باضعة. يؤكد هذا القلق الواسع الانتشار الحاجة الملحة لخيارات بديلة فعالة وأكثر أمانًا. استجابةً لهذا الطلب، يتم تطوير أبحاث ناشئة تهدف إلى تقليل مظهر التجاعيد الديناميكية من خلال تعزيز صحة الجلد ومرونته، دون المخاطر المرتبطة بالإجراءات الباضعة. تركز هذه الابتكارات على تقنيات البيبتيدات المتقدمة التي تحاكي أو تثبط تأثيرات الناقلات العصبية عند الوصلة العصبية العضلية، مستهدفةً بشكل مباشر الأسباب الكامنة وراء تكوين التجاعيد. بتقديم بديل واعد وأكثر أمانًا، لا تعالج هذه المكونات الاهتمامات الجمالية فحسب، بل تدعم أيضاً السلامة الهيكلية للجلد. من خلال تحسين طرق توصيل المكونات النشطة، تسعى هذه المكونات الجديدة إلى التخفيف من علامات الشيخوخة بشكل فعال وآمن، تلبيةً للطلب المتزايد على الحلول غير الباضعة في طب الجلد التجميلي.

#### **G. العلاج القياسي الحالي: سم البوتولينوم**

##### **(a) حقن سم البوتولينوم**

ثبت أن البوتوكس ينشأ من بكتيريا لاهوائية تعرف باسم المطثية الوشيقيية (*Clostridium botulinum*)، حيث حدد الباحثون سبعة أنماط مصلية متميزة من هذه البكتيريا، أُطلق عليها من A إلى G [37], [38]. يُعد سم البوتولينوم من النوع A، وخاصة البوتوكس التجميلي (onabotulinumtoxin A) [37]، Dysport (abobotulinumtoxinA) [39]، Xeomin (incobotulinumtoxinA)، معتمدًا من قِبَل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للاستخدام التجميلي في تطبيقات وجهية محددة مع تاريخ مفصل مُلخّص في الشكل 2 [40].

حصل البوتوكس على أول موافقة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2002 لعلاج خطوط الجبين [41]، حيث أظهرت الدراسات السريرية فعاليته العالية، مشيرة إلى أن حوالي 80% من المتلقين يلاحظون انخفاضاً ملحوظاً في مظهر التجاعيد خلال أسبوع واحد من التطبيق [41]. ثم امتدت الموافقات اللاحقة ليشمل استخدامه في تجاعيد محيط العين في 2013 [41] وخطوط الجبهة في 2017 [38]، مع جرعات دقيقة مثل 24 وحدة لتجاعيد محيط العين و20 وحدة لخطوط الجبهة، والتي تظل فعالة لمدة تتراوح بين 3 إلى 4 أشهر وفقاً لإرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية [42].

تبع ذلك اعتماد Dysport و Xeomin ، المستهدفان لخطوط الجبين بخصائص مميزة وتوصيات جرعية مختلفة، حيث حققا فعاليات مماثلة [40].

تشير التجارب السريرية إلى أن دواء "ديسبورت" (Dysport)، عند إعطائه عن طريق الحقن، يبدأ في إظهار تأثيراته خلال أسبوع واحد، حيث يحقق تحسناً يقارب 25% في تقليل التجاعيد مقارنةً بالقياسات الأساسية التي تم الحصول عليها باستخدام مستحضرات البوتوكس التجميلية. علاوةً على ذلك، فإن مدة تأثير "ديسبورت" تمتد حتى 20 أسبوعاً، مما يؤكد تفوقه من حيث طول مدة التأثير في الإعدادات السريرية [42].

وفي دراسة مقارنة، أظهر البوتوكس قليلاً أكثر وضوحاً للتجاعيد الديناميكية مقارنةً بـ"زيومين" (Xeomin)، حيث لوحظت التحسينات بدءاً من اليوم الثالث وحتى أربعة أشهر [42]. وبحلول اليوم الثالث بعد التطبيق، أظهر 65.2% من المشاركين تحسناً بمقدار نقطة واحدة على الأقل من القياسات الأساسية، وارتفعت هذه النسبة إلى 100% بحلول اليوم الثامن، وظلت النتائج ذات دلالة إحصائية حتى الأسابيع 20-21. كما كانت معدلات الاستجابة أعلى تحت أقصى توتر عضلي، حيث أفاد أكثر من 68% من المشاركين بتحسّن أو تحسن ملحوظ في الأشرطة العضلية الرقبية (platysmal bands) في الزيارات اللاحقة، دون تسجيل أي أحداث ضائرة خطيرة [43].

وتضمن إرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) الاستخدام المستهدف والخاص بالفئة العمرية (تحت 65 عاماً) لتعظيم السلامة والفعالية، مع التأكيد على الدقة المطلوبة في هذه العلاجات [43]. وعلى الرغم من الفعالية المثبتة لسم البوتولينوم من النوع A في تقليل التجاعيد الديناميكية، إلا أن الطلب على البدائل غير الباضعة لا يزال في تزايد مستمر، مدفوعاً بطبيعة الإجراءات الباضعة والضوابط الصارمة على التطبيق والجرعات.

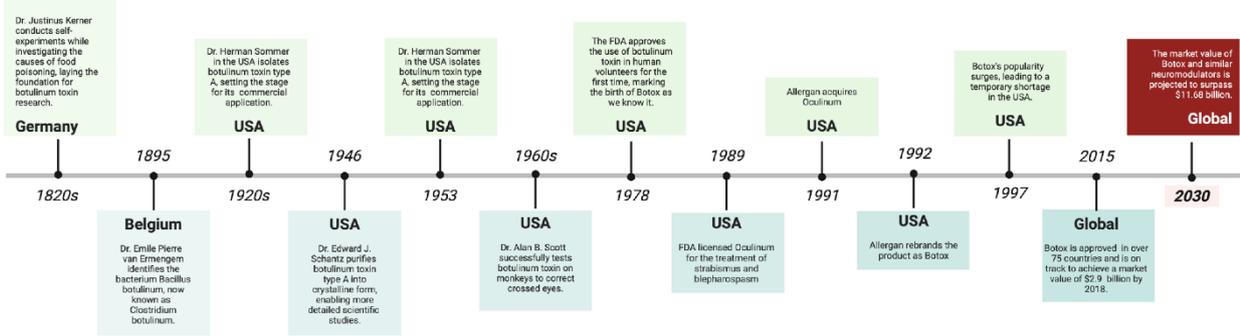
يعمل البوتوكس عن طريق عرقلة وظيفة الأعصاب الحركية واللاودية من خلال تقليل إفراز الأستيل كولين (الشكل A3)، ويتجنب الأجسام المضادة المعادلة بسرعة، على الرغم من تأخر ظهور شلل العضلات [43]. تتم هذه العملية من خلال ارتباط السم بالنهايات العصبية، ثم استيعابها داخلياً، وتالياً تعطيل بروتين SNAP-25 (بروتين مرتبط بالشبكة المشبكية، 25 كيلو دالتون)، وهو بروتين حاسم في مركب SNARE (مستقبلات بروتين التعلق الحساسة لعامل N-ethylmaleimide الذائب) الذي يعتبر أساسياً لاندماج الحويصلات المشبكية وارتباطها مع بروتينات أخرى تشمل Syntaxin (بروتين t-SNARE المشارك في ارتباط الحويصلات) و synaptobrevin /VAMP (بروتين الغشاء المرتبط بالحويصلة، v-SNARE الحاسم لاندماج الحويصلات) [44].

من الناحية السريرية، يُستخدم البوتوكس التجميلي لتقليل انقباضات العضلات عبر تثبيط إفراز الأستيل كولين عند النهايات العصبية الحركية. تم تطبيق هذه الآلية بنجاح في طب الجلد لتنعيم تجاعيد الوجه من خلال إرخاء العضلات الكامنة. يؤدي استرخاء هذه العضلات إلى تقليل مظهر التجاعيد ومنع تكوّن تجاعيد جديدة، مما يجعل البوتوكس عنصراً أساسياً في التطبيقات التجميلية لتجديد شباب الوجه [40]. لا يعزز هذا النهج النتائج الجمالية فحسب، بل يساهم أيضاً في فهم التفاعلات العصبية العضلية على المستوى الجليدي.

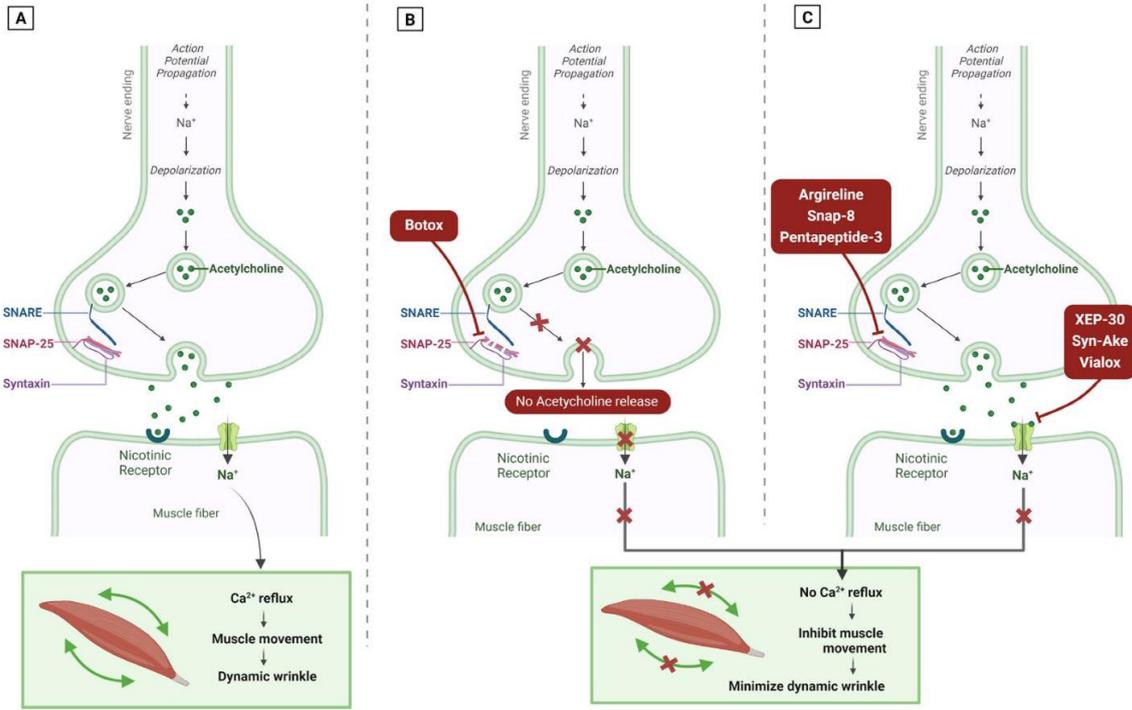
وفقاً لإرشادات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA)، بينما يُعتبر البوتوكس آمناً بشكل عام عند إعطائه من قبل متخصصين مؤهلين، إلا أنه يحمل بعض المخاطر لآثار جانبية [37]. تشمل الآثار الجانبية الشائعة، والتي تحدث في حوالي 1 إلى 10% من الحالات، ألماً موضعياً، وعدوى، والتهاباً، وحساسية، وتورماً، واحمراراً، وكدمات في موقع الحقن.

أما المخاطر الأكثر خطورة ولكنها أقل شيوعاً، فتؤثر على حوالي 1 إلى 5% من المرضى، وتشمل تدلي الجفون (ptosis)، وعدم تناسق تعابير الوجه، وجفاف العينين بسبب انتشار السم إلى العضلات المجاورة. وفي حالات نادرة (أقل من 1%)، قد يعاني المرضى من آثار جهازية مثل صعوبة البلع، أو صعوبة التنفس، أو ضعف العضلات إذا انتشر سم البوتولينوم خارج منطقة الحقن المقصودة [45].

من المتوقع أن يتوسع سوق سم البوتولينوم العالمي من 6.6 مليار دولار أمريكي في عام 2023 إلى 11.68 مليار دولار أمريكي بحلول عام 2030، مما يُظهر نمواً قوياً.



الشكل 2. الجدول الزمني للتطورات الرئيسية في مجال البوتوكس: الاختراعات والموافقات وتأثير السوق العالمية (1820-2030).



الشكل 3. آليات عمل مشبطات النواقل العصبية في علاج التجاعيد الديناميكي. النشاط العصبي العضلي الطبيعي المؤدي إلى تكوّن التجاعيد (A)؛ سم البوتولينوم الذي يثبط إطلاق الأسيتيل كولين عن طريق انقسام SNAP-25 (B)؛ والبدائل الموضعية (الببتيدات والمستخلصات) التي تتداخل مع إشارات الأسيتيل كولين وتعزز بنية الجلد (C).

ومن بين المساهمين الرئيسيين شركة (Allergan) المعروفة بمنتج البوتوكس، وشركة م (Merz Pharma) المعروفة بمنتج زيومين (Xeomin)، إلى جانب العلامات التجارية الآسيوية الناشئة مثل (Revance) و (Daewoong).

تتصدر أمريكا الشمالية الطلب بسبب ارتفاع معدلات العمليات التجميلية، بينما تشهد منطقة آسيا والمحيط الهادئ نمواً سريعاً بسبب زيادة الاستخدامات التجميلية والعلاجية لمنتجات سم البوتولينوم [45].

تبلغ تكلفة علاجات البوتوكس في عام 2024 عادةً ما بين 100 و2800 دولار أمريكي لكل جلسة، ويمكن أن تكون باهظة الثمن بشكل خاص للعلاجات الشاملة التي تغطي مناطق متعددة من الوجه، حيث قد تصل التكاليف إلى 5000 دولار أمريكي أو أكثر للتطبيقات الواسعة [45]. يجب أن تُجرى هذه العلاجات من قبل ممارسين محترفين، مما يبرز الحاجة إلى بدائل أكثر سهولة في الوصول وأكثر أماناً.

#### **(b) جل سم البوتولينوم الموضعي**

يُمثل إدخال سم البوتولينوم في المستحضرات الموضعية تطوراً كبيراً في طب الجلد التجميلي، متجاوزاً طرق الحقن التقليدية. فقد ثبت منذ فترة طويلة أن سم البوتولينوم القابل للحقن - الذي يُظهر عادةً انخفاضاً يصل إلى 80% [45] في عمق التجاعيد خلال 3 إلى 7 أيام ويحافظ على فعاليته لمدة 3 إلى 4 أشهر [45] - كعلاج فعال للتجاعيد الديناميكية الوجهية. في المقابل، تهدف المستحضرات الموضعية إلى توفير بديل غير غازي للمرضى الذين يسعون لتحسين تجميلي دون استخدام الإبر [46].

تشير الأبحاث الحالية إلى أن سم البوتولينوم الموضعي يمكنه تقديم تحسينات متواضعة في مظهر التجاعيد مع فعالية أقل بكثير مقارنة بأشكال الحقن. وقد وثقت الدراسات نتائج مختلفة بناءً على الصيغة ونظام التوصيل المستخدم:

- المستحضرات القائمة على الجسيمات النانوية: أظهرت انخفاضاً بنسبة 25% في عمق التجاعيد بعد أربعة أسابيع من التطبيق اليومي، وهي نسبة أعلى بكثير من الانخفاض بنسبة 5% الذي لوحظ في مجموعة الدواء الوهمي [46].
- أنظمة التوصيل الشحمية: سجلت تحسناً بنسبة 30% في شدة التجاعيد على مدى ثمانية أسابيع [47].
- حاملات الببتيد: حققت انخفاضاً بنسبة 20% في تجاعيد محيط العين بعد ستة أسابيع من العلاج [48].

هذه النتائج التدريجية والأقل وضوحاً تلبّي احتياجات المستخدمين الراغبين في تحسينات جمالية خفية. ومن المرجح أن تعزز هذه الخصائص الالتزام العلاجي بين أولئك الذين يفضلون الراحة وتقليل الانزعاج، على النقيض من التأثيرات السريعة ولكن المبالغ فيها أحياناً للعلاجات القابلة للحقن. المشاكل الشائعة التي يتم الإبلاغ عنها في سم البوتولينوم القابل للحقن - مثل ألم الإجراء، والحاجة إلى إعطاء من قبل متخصص، والتكاليف الباهظة التي تصل إلى عدة مئات من الدولارات لكل جلسة، والآثار الجانبية المحتملة بما في ذلك المظهر "المتجمد" - يتم التخفيف منها بشكل كبير في المستحضرات الموضعية.

هذا النهج لا يتوافق فقط مع الاتجاهات الحالية نحو الإجراءات التجميلية الأكثر تحفظاً، بل يوسع أيضاً إمكانية الوصول إلى علاجات سم البوتولينوم وقبولها.

معظم مستحضرات سم البوتولينوم الموضعية لا تزال في مراحل تجريبية أو مبكرة من التسويق، وتتطلب تطبيقاً من قبل الممارس الطبي. ومن أبرز التطورات في هذا المجال مستحضر " Revance Therapeutics RT001 " وهو عبارة عن جل موضعي من البوتوكس التجميلي، وجل البوتوكس الموضعي من " Allergan "، وكلاهما قيد البحث والتجارب السريرية الإضافية لتقييم سلامته وفعالته [48]. هذه الخصائص أثارت دراسات حول البدائل الببتيدية الموضعية، وساهمت في معالجة هذه المخاوف من خلال تقديم طريقة تطبيق غير باضعة يمكن إجراؤها في المنزل، مما يؤدي إلى تقليل الآثار الجانبية وانخفاض النفقات الصحية بشكل عام.

### **III. بدائل الببتيدات الموضعية الناشئة**

#### **A. الببتيدات الاصطناعية**

تتصدر الببتيدات قائمة التأثيرات المضادة للشيخوخة غير الباضعة، خاصة تلك التي تثبط إفراز الناقلات العصبية، حيث تقدم تأثيرات مشابهة للبوتوكس. تستطيع هذه السلاسل القصيرة من الأحماض الأمينية إرخاء عضلات الوجه وتقليل التجاعيد دون الحاجة إلى حقن.

### **Argireline (Acetyl Hexapeptide-8) (a)**

تمثل الببتيدات مثل Argireline طليعة المكونات المضادة للشيخوخة غير الباضعة، حيث تقدم بديلاً للتأثيرات العصبية المعدلة لسم البوتولينوم دون الحاجة إلى حقن. طورت شركة ليبوتيك الأرجيريلين في عام 2002، وهو ببتيدي اصطناعي يحاكي الآليات الطبيعية لسم البوتولينوم [49]. من الناحية الهيكلية، يُشتق هذا الببتيد الاصطناعي من الطرف N-terminal لركيزة SNAP-25 في مركب SNARE، وهو أمر بالغ الأهمية لإفراز الناقلات العصبية [49]. تشبه آلية عمل Argireline بشكل ملحوظ آلية عمل البوتوكس. تم التحقق سريريًا من قدرة الأرجيريلين على تقليل مظهر التجاعيد، وإن كان ذلك بتأثيرات أقل فورية أو دراماتيكية مقارنة بالبوتوكس. أظهرت دراسة رائدة لBlanes-Mira وآخرون (2002) انخفاضًا بنسبة 30% في عمق التجاعيد بعد 30 يومًا من تطبيق محلول أرجيريلين 10% [50]. بينما أظهرت دراسة أخرى فعالية مضادة للتجاعيد بنسبة 48.9% لدى المشاركين بعد أربعة أسابيع من الاستخدام. يقدم هذا الببتيد تطبيقًا أقل غزوًا، وهو مناسب للأفراد الذين يسعون إلى تحسينات تجميلية خفية دون مخاطر الحقن. تجعل فعاليته الممزوجة بملف أمان موثوق منه ببتيديًا تجميليًا قابلاً للتطبيق لتقليل علامات الشيخوخة.

طبيعته غير السامة تجعله بديلاً جذابًا للاستخدام الموضعي [51]. على عكس البوتوكس الذي يتطلب حقنًا دقيقًا ويحمل مخاطر مثل المظهر "المتجمد" أو آثار جانبية طفيفة أخرى، يمكن تطبيق Argireline موضعيًا وامتصاصه عبر الجلد، مما يقلل من التأثيرات الجهازية ويعزز التزام المستخدمين بسبب سهولة تطبيقه. وقد أدى ذلك إلى زيادة شعبيته في المستحضرات الموجهة للمستهلكين الذين يفضلون الخيارات غير الباضعة.

### **Snap-8 (Acetyl Octapeptide-3) (b)**

طوّرت شركة Lipotec ببتيدي Snap-8 في أواخر العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، حيث قامت بتحسين تسلسل الببتيد من خلال إطالة سلسلة Argireline بثمانية أحماض أمينية (Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-Ala-Asp-NH<sub>2</sub>). يعزز هذا التعديل الاستراتيجي قدرة الببتيد على تعطيل تكوين مركب SNARE الضروري لإفراز الناقلات العصبية عند الوصلات العصبية العضلية، بشكل مشابه لـ Argireline. تظهر فعالية Snap-8 في تقليل عمق التجاعيد، خاصة في المناطق ذات النشاط العضلي الديناميكي المتكرر مثل محيط العين، نتائج ملحوظة. أشارت الدراسات السريرية إلى أن Snap-8 يمكنه تحقيق انخفاض يصل إلى 38% في عمق التجاعيد خلال 28 يومًا من التطبيق، مما يجعله ببتيديًا عصبيًا معدلاً قويًا [52]. تدعم هذه النتائج استخدامه كبديل غير غازي للعلاجات التقليدية مثل البوتوكس، حيث يستهدف آليات عمل مماثلة ولكن دون الحاجة إلى حقن.

من حيث التوصيل والصياغة، تواجه المنتجات المحتوية على Snap-8 مثل اللاصقات تحديات في اختراق الطبقة القرنية للجلد. ومع ذلك، تمكنت تقنية الإبر الدقيقة الدائبة من توصيل Snap-8 بفعالية إلى المناطق المستهدفة، مما يعزز تقليل التجاعيد ويحافظ على استقرار الببتيد بشكل أفضل من البوتوكس [53]. تؤكد الدراسات السريرية تحمل Snap-4 الممتاز لمدة 12 أسبوعًا، وتسلط الضوء على التأثيرات التأخرية للتركيبات التي تجمع بين Snap-8 ومركبات نشطة حيوية أخرى [53]، مما يعزز بشكل جماعي الفعالية المضادة للتجاعيد [53].

### **Leuphasyl (Pentapeptide-18) (c)**

تم تطوير Leuphasyl بواسطة شركة Lipotec لمحاكاة تأثيرات الإنكفالينات، حيث يستهدف الوصلة العصبية العضلية لتنظيم إفراز الأسيتيل كولين الذي يلعب دوراً حاسماً في انقباض العضلات. يؤدي هذا إلى استرخاء العضلات وتقليل التجاعيد الديناميكية. يعمل Leuphasyl عن طريق تقليل تدفق الكالسيوم عند النهايات العصبية، مما يقلل من إفراز الأسيتيل كولين والانقباضات العضلية. يشترك هذا الببتيد في آليات عمل مشابهة للبوتوكس ولكن عبر مسارات كيميائية حيوية مختلفة [54]. عند الجمع بين Leuphasyl و Argireline، حيث يستهدفان آليات مختلفة ضمن مركب SNARE، يتم تعزيز الفعالية المضادة للتجاعيد. يؤدي استخدام Leuphasyl بتركيز 2% المستهدف لمركب SNARE إلى انخفاضات كبيرة في عمق التجاعيد، بنسبة 34.7% في المنطقة الجبهية و 28.4% في منطقة محيط العين، مما يعزز الفعالية ضد التجاعيد الديناميكية [55].

### **Vialox (Pentapeptide-3) (d)**

Pentapeptide-3 الذي يُسوّق تحت اسم Vialox ، هو أوليجوببتيد طوّرتة شركة (DSM) لمحاكاة التأثير الحاصر للوصلات العصبية العضلية لسموم الأفاعي، وخاصة أفعى المعبد. يعمل كمضاد تنافسي لمستقبلات الأسيتيل كولين بعد المشبكية، مما يمنع فتح قنوات أيونات الصوديوم ويُثبّط انقباض العضلات.

أظهرت الدراسات المخبرية (In vitro) انخفاضاً كبيراً في انقباض الخلايا العضلية، بينما كشفت الدراسات الحيوية (In vivo) عن انخفاض بنسبة 49% في حجم التجاعيد 47% في خشونة الجلد بعد 28 يوماً من الاستخدام. يُنعم فيالوكس بشكل فعال تجاعيد محيط العين والجبهة والثنايا الأنفية الشفوية، مع توفير تأثير شد فوري عند استخدامه بتركيز موصى به بين 0.05 إلى 0.3% [55]. ومع ذلك، تطلب Vialox إجراء المزيد من التجارب السريرية لإثبات تأثيره على شريحة أوسع من المرضى.

### **B. الببتيدات المشتقة من الحيوانات:**

#### **XEP-30 (a) و XEP-018 ( $\mu$ -Conotoxin Cn11C)**

XEP-018 و XEP-30، المعروفان أيضاً باسم  $\mu$ -conotoxin Cn11C، هما conopeptides مُشتقان من سم حلزون البحر المخروطي Conus consors [56]. يشتهر هذا الببتيد الاصطناعي بتأثيراته الشبيهة بالبوتوكس وينتمي إلى فئة من الببتيدات التي حظيت باهتمام كبير لإمكاناتها في طب الجلد التجميلي بسبب قدرتها على تعديل النشاط العصبي العضلي.

على غرار البوتوكس، تعمل XEP-018 و XEP-30 عن طريق تثبيط إفراز الناقلات العصبية التي تشير إلى انقباض العضلات. يؤدي هذا الفعل إلى استرخاء مؤقت لعضلات الوجه، مما يقلل من مظهر التجاعيد الديناميكية والخطوط الدقيقة. يستهدف الببتيد قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي، وخاصة قناة Nav1.4، التي تلعب دوراً حاسماً في النقل العصبي العضلي [57].

وفقاً للبيانات المنشورة على موقع Erasa Skincare الإلكتروني، أدى تطبيق مصّل XEP-30 الخاص بهم إلى انخفاض متوسط في التجاعيد بنسبة 64% عبر العينة على مدى فترة 14 يوماً. بالإضافة إلى ذلك، عانى 42% من المشاركين من انخفاض في التجاعيد بنسبة 70% أو أفضل، حيث شهد الربع الأعلى انخفاضاً بنسبة 90% أو أكثر [54]. هذه التأثيرات مماثلة لتلك التي تحققت باستخدام البوتوكس، ولكن هناك حاجة إلى نشر تجربة سريرية عشوائية لإعادة تأكيد هذا الرقم.

#### **Syn-Ake (Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate) (b)**

SYN-Ake هو نظير للببتيد Waglerin-1 المُشتق من سم أفعى المعبد الآسيوية (Tropidolaemus wagleri)، ويعمل كمضاد لمستقبلات nAChRs العضلية ومنظم لمستقبلات GABAA [58]. يرتبط هذا الببتيد الثلاثي بوحدة مستقبلية معينة، مما يمنع ارتباط nAChR. نتيجة لذلك، تظل القناة الأيونية مغلقة، مما يمنع دخول أيونات الصوديوم ويحافظ على استرخاء العضلات. تؤدي هذه الآلية إلى تقليل انقباض العضلات وبالتالي تخفيف ظهور تجاعيد التعبير [58].

يمنع هذا التأثير الدوائي النقل العصبي العضلي المسؤول عن الانقباضات التي تؤدي إلى تكوين خطوط التعبير الديناميكية، خاصة في منطقتي محيط العين والجبهة. من خلال حجب هذه المستقبلات، SYN-Ake استرخاءً عضلياً موضعياً، مما ينتج عنه سطح جلدي أكثر نعومة وتناسقاً. يوفر هذا التنظيم العصبي المستهدف تقيلاً لظهور الخطوط الدقيقة والتجاعيد دون التأثير على العمليات الخلوية الأخرى، مما يضمن ملفاً أمنياً عالياً للاستخدام الموضعي.

أكدت الدراسات السريرية فعالية SYN-Ake بنسبة 4%، حيث أظهرت إحدى الدراسات أن المستحضرات الموضعية المحتوية على سين-أك أدت إلى انخفاض حجم التجاعيد بنسبة تصل إلى 52% خلال 28 يوماً. أبلغ المشاركون عن تحسن ملحوظ في ملمس الجلد وانخفاض في عمق التجاعيد، مع ظهور تأثيرات مرئية خلال أسبوع واحد فقط من بدء الاستخدام [59].

### C. المستخلص نباتي (Plant-Based Extract)

Myoxinol، المُستخلص من نبات Hibiscus esculentus (المعروف أيضًا باسم البامية أو okra)، هو مستخلص نباتي معروف بخصائصه الطبيعية المرخية للعضلات [59]. يعتمد التأثير الأساسي لـ Myoxinol على تثبيط العوامل الميكانيكية التي تساهم في تكوين خطوط التعبير والتجاعيد. يمكن إرجاع فعالية Myoxinol إلى تفاعله مع مستقبلات GABA، على غرار مركبات flavonoids و saponins و terpenoids الأخرى الموجودة في النباتات. تعمل هذه المكونات النباتية (phytoconstituents) على تعزيز نقل GABA، مما يؤدي إلى:

فرط استقطاب (hyperpolarization) الأغشية العصبية  
انخفاض معدل إطلاق الخلايا العصبية (neuronal firing rates)  
تقليل تكرار انقباض الألياف العضلية [59].

تدعم عدة دراسات فعالية Myoxinol في التطبيقات التجميلية. تشير الأبحاث إلى أن التطبيق المنتظم لـ Myoxinol يؤدي إلى انخفاض مرئي في الخطوط الدقيقة والتجاعيد. لاحظت إحدى التجارب السريرية البارزة أن المنتجات المحتوية على Myoxinol قللت من عمق التجاعيد بنسبة تصل إلى 26% بعد ثلاثة أسابيع فقط من الاستخدام [60].

تسلط هذه النتائج الضوء على إمكاناته كبديل طبيعي للإجراءات الأكثر غرًا. يتم تعزيز إمكانات Myoxinol بشكل أكبر من خلال مصدره من نبات صالح للأكل معروف، مما يتوافق مع الاتجاه نحو مكونات تجميلية أكثر أمانًا ونقاءً.

### IV. الخاتمة والتوصيات

تشكل المركبات الشبيهة بالسموم نقلة نوعية في مجال طب التجميل غير الجراحي، حيث تجمع بين الفعالية العالية والسلامة المحسنة مقارنة بالعلاجات التقليدية. تظهر الأدلة العلمية المتراكمة أن هذه المركبات تمتلك إمكانات هائلة كبديل واعد للبيوتوكس والحشو الجلدي، لا سيما في علاج التجاعيد وشد البشرة. تعتمد آلية عملها الفريدة على محاكاة العمليات الحيوية الطبيعية للجسم، سواء عبر تحفيز إنتاج الكولاجين الذاتي أو التثبيط المؤقت للعضلات المسببة للتجاعيد، دون التسبب في الآثار الجانبية الشائعة للعلاجات الحالية مثل الضمور العضلي أو تكوين الأجسام المضادة. وقد أكدت الدراسات السريرية الحديثة فعاليتها في تحسين مظهر الجلد مع معدلات مضاعفات منخفضة لا تتجاوز 5-8% في معظم الحالات.

على الرغم من هذه النتائج الواعدة، لا تزال هناك حاجة ماسة لمزيد من الأبحاث لتذليل التحديات القائمة. في مقدمة هذه التحديات صعوبة تحقيق استقرار كافٍ للبيبتيدات في التركيبات الدوائية، حيث تفقد العديد من المركبات فعاليتها بعد فترة تخزين محدودة. كما أن أنظمة التوصيل الحالية تواجه صعوبات في اختراق الطبقات العميقة من الجلد بشكل كافٍ. ومن ناحية أخرى، فإن التكلفة العالية للإنتاج تشكل عائقاً أمام الانتشار الواسع لهذه التقنيات، خاصة في الأسواق النامية. كما أن القيود التنظيمية والاشتراطات الصارمة من قبل الهيئات الصحية تبطئ عملية اعتماد هذه المركبات وتسويقها.

توصي هذه المراجعة بعدد من الاتجاهات البحثية المستقبلية التي يمكن أن تسرع من تطوير هذا المجال. أولاً، هناك حاجة لتعميق الدراسات حول آليات العمل الجزيئية لهذه المركبات باستخدام تقنيات متطورة مثل التتميط البروتيني ودراسات الربط الجزيئي. ثانياً، يجب التركيز على تطوير أنظمة توصيل أكثر تطوراً، مثل الجسيمات النانوية الذكية التي تستجيب للمنبهات الفسيولوجية أو أنظمة الحقن الدقيقة القابلة للتحلل. ثالثاً، تشير النتائج إلى أهمية إجراء دراسات سريرية طويلة الأمد لمدة 3-5 سنوات لتقييم الفعالية المستدامة والسلامة على المدى البعيد. كما ينبغي توسيع نطاق الأبحاث ليشمل تطبيقات جديدة مثل علاج الندوب والتصبغات وحتى تساقط الشعر، حيث تظهر البيانات الأولية نتائج مشجعة.

من الضروري أيضاً تعزيز التعاون بين الباحثين الأكاديميين وشركات التكنولوجيا الحيوية لتسريع عملية نقل هذه التقنيات من المختبر إلى العيادة. كما يمكن للاستثمار في منصات الذكاء الاصطناعي لتصميم البيبتيدات أن يقلل بشكل كبير من الوقت والتكلفة اللازمين لتطوير مركبات جديدة. وأخيراً، تدعو هذه المراجعة إلى إنشاء إطار تنظيمي متوازن يضمن السلامة دون أن يعيق الابتكار، مع وضع معايير موحدة لتقييم جودة وفعالية هذه المنتجات.

## المراجع:

- [1] Y. Y.-Y. Chao, *Optimizing aesthetic toxin results*, First edition. in Series in cosmetic and laser therapy. Boca Raton, FL: CRC Press, 2022.
- [2] M. Kurosumi, K. Mizukoshi, M. Hongo, and M. G. Kamachi, "Does age-dynamic movement accelerate facial age impression? Perception of age from facial movement: Studies of Japanese women," *PloS One*, vol. 16, no. 8, p. e0255570, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0255570.
- [3] N. Karimi and V. Ahmadi, "Aquaporin Channels in Skin Physiology and Aging Pathophysiology: Investigating Their Role in Skin Function and the Hallmarks of Aging," *Biology*, vol. 13, no. 11, p. 862, Oct. 2024, doi: 10.3390/biology13110862.
- [4] T. Fujimura and M. Hotta, "The preliminary study of the relationship between facial movements and wrinkle formation," *Skin Res. Technol. Off. J. Int. Soc. Bioeng. Skin ISBS Int. Soc. Digit. Imaging Skin ISDIS Int. Soc. Skin Imaging ISSI*, vol. 18, no. 2, pp. 219–224, May 2012, doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00557.x.
- [5] H. M. Walker and P. R. Chauhan, "Anatomy, Head and Neck: Glabella," in *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Jun. 06, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555993/>
- [6] E. Rahman, A. Mosahebi, J. D. A. Carruthers, and A. Carruthers, "The Efficacy and Duration of Onabotulinum Toxin A in Improving Upper Facial Expression Lines With 64-Unit Dose Optimization: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of the Randomized Controlled Trials," *Aesthet. Surg. J.*, vol. 43, no. 2, pp. 215–229, Feb. 2023, doi: 10.1093/asj/sjac253.
- [7] I. Demchenko, A. Swiderski, H. Liu, H. Jung, W. Lou, and V. Bhat, "Botulinum Toxin Injections for Psychiatric Disorders: A Systematic Review of the Clinical Trial Landscape," *Toxins*, vol. 16, no. 4, p. 191, Apr. 2024, doi: 10.3390/toxins16040191.
- [8] F. W. de Jongh, O. Wolf, Z. Y. Wong, K. J. A. O. Ingels, and S. Pouwels, "Botulinum toxin treatment of the buccinator muscle facial synkinesis: A systematic review," *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS*, vol. 86, pp. 88–93, Nov. 2023, doi: 10.1016/j.bjps.2023.08.006.
- [9] B. Ascher *et al.*, "International Consensus Recommendations on the Aesthetic Usage of Ready-to-Use AbobotulinumtoxinA (Alluzience)," *Aesthet. Surg. J.*, vol. 44, no. 2, pp. 192–202, Jan. 2024, doi: 10.1093/asj/sjad222.
- [10] Y. C. Boo, "Up- or Downregulation of Melanin Synthesis Using Amino Acids, Peptides, and Their Analogs," *Biomedicines*, vol. 8, no. 9, p. 322, Sep. 2020, doi: 10.3390/biomedicines8090322.
- [11] A. Kluczyk *et al.*, "Argireline: Needle-Free Botox as Analytical Challenge," *Chem. Biodivers.*, vol. 18, no. 3, p. e2000992, Mar. 2021, doi: 10.1002/cbdv.202000992.
- [12] M. Avcil, G. Akman, J. Klokkers, D. Jeong, and A. Çelik, "Efficacy of bioactive peptides loaded on hyaluronic acid microneedle patches: A monocentric clinical study," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 19, no. 2, pp. 328–337, Feb. 2020, doi: 10.1111/jocd.13009.
- [13] A. Renzi *et al.*, "Myoxinol (Hydrolyzed Hibiscus esculentus Extract) in the Cure of Chronic Anal Fissure: Early Clinical and Functional Outcomes," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2015, p. 567920, 2015, doi: 10.1155/2015/567920.
- [14] C. B. Rubin and B. Brod, "Natural Does Not Mean Safe-The Dirt on Clean Beauty Products," *JAMA Dermatol.*, vol. 155, no. 12, pp. 1344–1345, Dec. 2019, doi: 10.1001/jamadermatol.2019.2724.
- [15] I. Y. Kuo and B. E. Ehrlich, "Signaling in muscle contraction," *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 7, no. 2, p. a006023, Feb. 2015, doi: 10.1101/cshperspect.a006023.
- [16] A. Ananchenko, T. O. K. Hussein, D. Mody, M. J. Thompson, and J. E. Baenziger, "Recent Insight into Lipid Binding and Lipid Modulation of Pentameric Ligand-Gated Ion Channels," *Biomolecules*, vol. 12, no. 6, p. 814, Jun. 2022, doi: 10.3390/biom12060814.
- [17] M. R. Picciotto, M. J. Higley, and Y. S. Mineur, "Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior," *Neuron*, vol. 76, no. 1, pp. 116–129, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.neuron.2012.08.036.
- [18] C. Wa, "Voltage gated sodium and calcium channels: Discovery, structure, function, and Pharmacology," *Channels Austin Tex*, vol. 17, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1080/19336950.2023.2281714.

- [19] R. Ganceviciene, A. I. Liakou, A. Theodoridis, E. Makrantonaki, and C. C. Zouboulis, "Skin anti-aging strategies," *Dermatoendocrinol.*, vol. 4, no. 3, pp. 308–319, Jul. 2012, doi: 10.4161/derm.22804.
- [20] A. Gharpure, C. M. Noviello, and R. E. Hibbs, "Progress in nicotinic receptor structural biology," *Neuropharmacology*, vol. 171, p. 108086, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108086.
- [21] I. Hołyńska-Iwan and K. Szewczyk-Golec, "Analysis of changes in sodium and chloride ion transport in the skin," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 18094, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-75275-3.
- [22] J. F. Garbincius and J. W. Elrod, "Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease," *Physiol. Rev.*, vol. 102, no. 2, pp. 893–992, Apr. 2022, doi: 10.1152/physrev.00041.2020.
- [23] D. Rossi, E. Pierantozzi, D. O. Amadsun, S. Buonocore, E. M. Rubino, and V. Sorrentino, "The Sarcoplasmic Reticulum of Skeletal Muscle Cells: A Labyrinth of Membrane Contact Sites," *Biomolecules*, vol. 12, no. 4, p. 488, Mar. 2022, doi: 10.3390/biom12040488.
- [24] T. Clausen, "Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility," *Physiol. Rev.*, vol. 83, no. 4, pp. 1269–1324, Oct. 2003, doi: 10.1152/physrev.00011.2003.
- [25] J. Squire, "Special Issue: The Actin-Myosin Interaction in Muscle: Background and Overview," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 22, p. 5715, Nov. 2019, doi: 10.3390/ijms20225715.
- [26] L. D. Campos, V. de A. Santos Junior, J. D. Pimentel, G. L. F. Carregã, and C. B. B. Cazarin, "Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature," *Heliyon*, vol. 9, no. 4, p. e14961, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14961.
- [27] A. R. Gillies and R. L. Lieber, "Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix," *Muscle Nerve*, vol. 44, no. 3, pp. 318–331, Sep. 2011, doi: 10.1002/mus.22094.
- [28] S. Dierckx, M. Patrizi, M. Merino, S. González, J. L. Mullor, and R. Nergiz-Unal, "Collagen peptides affect collagen synthesis and the expression of collagen, elastin, and versican genes in cultured human dermal fibroblasts," *Front. Med.*, vol. 11, p. 1397517, 2024, doi: 10.3389/fmed.2024.1397517.
- [29] E. M. Burns *et al.*, "Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome," *Exp. Dermatol.*, vol. 28, no. 2, pp. 136–141, Feb. 2019, doi: 10.1111/exd.13854.
- [30] A. Sparavigna, B. Tenconi, A. M. Giori, G. Bellia, and L. La Penna, "Evaluation of the efficacy of a new hyaluronic acid gel on dynamic and static wrinkles in volunteers with moderate aging/photoaging," *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, vol. 12, pp. 81–90, 2019, doi: 10.2147/CCID.S191935.
- [31] A. Susmita *et al.*, "An Evaluation of Use of Botulinum Toxin Type A in the Management of Dynamic Forehead Wrinkles - A Clinical Study," *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, vol. 10, no. 10, pp. ZC127–ZC131, Oct. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/21904.8695.
- [32] G. Wright, A. Lax, and S. B. Mehta, "A review of the longevity of effect of botulinum toxin in wrinkle treatments," *Br. Dent. J.*, vol. 224, no. 4, pp. 255–260, Feb. 2018, doi: 10.1038/sj.bdj.2018.126.
- [33] P. Piewngam *et al.*, "Probiotic for pathogen-specific *Staphylococcus aureus* decolonisation in Thailand: a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial," *Lancet Microbe*, vol. 4, no. 2, pp. e75–e83, Feb. 2023, doi: 10.1016/S2666-5247(22)00322-6.
- [34] M. Cavallini *et al.*, "Treating Glabellar Lines With Botulinum Toxin: Does Your Patient Need to Frown Steadily?," *Aesthet. Surg. J.*, vol. 44, no. 4, pp. 421–427, Mar. 2024, doi: 10.1093/asj/sjad349.
- [35] Y. F. El-Garem, A. A. Eid, and T. M. Leheta, "Locking the line of convergence by botulinum toxin type A for the treatment of dynamic forehead wrinkles," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 22, no. 1, pp. 186–192, Jan. 2023, doi: 10.1111/jocd.15468.
- [36] Y. Deng *et al.*, "Family and Academic Stress and Their Impact on Students' Depression Level and Academic Performance," *Front. Psychiatry*, vol. 13, p. 869337, Jun. 2022, doi: 10.3389/fpsy.2022.869337.
- [37] "BOTOX (onabotulinumtoxinA) for injection, for intramuscular".
- [38] F. J. Erbguth, "Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin," *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.*, vol. 19 Suppl 8, pp. S2-6, Mar. 2004, doi: 10.1002/mds.20003.
- [39] "DYSPORT® (abobotulinumtoxinA) for injection".
- [40] A. B. Scott, D. Honeychurch, and M. F. Brin, "Early development history of Botox (onabotulinumtoxinA)," *Medicine (Baltimore)*, vol. 102, no. Suppl, p. e32371, Jul. 2023, doi: 10.1097/MD.00000000000032371.
- [41] J. H. Joseph, L. L. Eaton, J. Robinson, A. Pontius, and E. F. Williams, "Does Increasing the Dose of AbobotulinumtoxinA Impact the Duration of Effectiveness for the Treatment of Moderate to Severe Glabellar Lines?," *J. Drugs Dermatol. JDD*, vol. 15, no. 12, pp. 1544–1549, Dec. 2016.

- [42] R. H. Yeilding and J. P. Fezza, "A Prospective, Split-Face, Randomized, Double-Blind Study Comparing OnabotulinumtoxinA to IncobotulinumtoxinA for Upper Face Wrinkles," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 135, no. 5, pp. 1328–1335, May 2015, doi: 10.1097/PRS.0000000000001255.
- [43] W. Prager, E. K. Bee, I. Havermann, and I. Zschocke, "IncobotulinumtoxinA for the treatment of platysmal bands: a single-arm, prospective proof-of-concept clinical study," *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al*, vol. 41 Suppl 1, pp. S88-92, Jan. 2015, doi: 10.1097/DSS.000000000000177.
- [44] J. Blasi *et al.*, "Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25," *Nature*, vol. 365, no. 6442, pp. 160–163, Sep. 1993, doi: 10.1038/365160a0.
- [45] F. Brandt, C. O'Connell, A. Cazzaniga, and J. M. Waugh, "Efficacy and safety evaluation of a novel botulinum toxin topical gel for the treatment of moderate to severe lateral canthal lines," *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al*, vol. 36 Suppl 4, pp. 2111–2118, Dec. 2010, doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01711.x.
- [46] K. R. Beer, "Comparative evaluation of the safety and efficacy of botulinum toxin type A and topical creams for treating moderate-to-severe glabellar rhytids," *Dermatol. Surg. Off. Publ. Am. Soc. Dermatol. Surg. Al*, vol. 32, no. 2, pp. 184–197, Feb. 2006, doi: 10.1111/j.1524-4725.2006.32036.x.
- [47] A. Araco and A. Francesco, "Prospective randomized clinical study of a new topical formulation for face wrinkle reduction and dermal regeneration," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 20, no. 9, pp. 2832–2840, Sep. 2021, doi: 10.1111/jocd.13937.
- [48] C. N. Giordano, S. L. Matarasso, and D. M. Ozog, "Injectable and topical neurotoxins in dermatology: Indications, adverse events, and controversies," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 76, no. 6, pp. 1027–1042, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.012.
- [49] C. Blanes-Mira *et al.*, "A synthetic hexapeptide (Argireline) with antiwrinkle activity," *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 24, no. 5, pp. 303–310, Oct. 2002, doi: 10.1046/j.1467-2494.2002.00153.x.
- [50] M. Grosicki, G. Latacz, A. Szopa, A. Cukier, and K. Kieć-Kononowicz, "The study of cellular cytotoxicity of argireline - an anti-aging peptide," *Acta Biochim. Pol.*, vol. 61, no. 1, pp. 29–32, 2014.
- [51] H. Henseler, "Investigating the effects of Argireline in a skin serum containing hyaluronic acids on skin surface wrinkles using the Visia® Complexion Analysis camera system for objective skin analysis," *GMS Interdiscip. Plast. Reconstr. Surg. DGPW*, vol. 12, p. Doc09, 2023, doi: 10.3205/iprs000179.
- [52] J. Y. Shin, D. Han, K. Y. Yoon, D. H. Jeong, and Y. I. Park, "Clinical Safety and Efficacy Evaluation of a Dissolving Microneedle Patch Having Dual Anti-Wrinkle Effects With Safe and Long-Term Activities," *Ann. Dermatol.*, vol. 36, no. 4, pp. 215–224, Aug. 2024, doi: 10.5021/ad.23.136.
- [53] M. Ji *et al.*, "Method development for acetyl octapeptide-3 analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry," *J. Anal. Sci. Technol.*, vol. 11, no. 1, p. 34, Aug. 2020, doi: 10.1186/s40543-020-00232-8.
- [54] A. Pinteá *et al.*, "Peptides: Emerging Candidates for the Prevention and Treatment of Skin Senescence: A Review," *Biomolecules*, vol. 15, no. 1, p. 88, Jan. 2025, doi: 10.3390/biom15010088.
- [55] E. Raposio, "Evaluation of Effectiveness of Viper Serum for Topical Use as Facial Anti-Aging," *Capsula Eburnea*, Jan. 2009, Accessed: Jun. 07, 2025. [Online]. Available: [https://www.academia.edu/72820629/Evaluation\\_of\\_Effectiveness\\_of\\_Viper\\_Serum\\_for\\_Topical\\_Use\\_as\\_Facial\\_Anti\\_Aging](https://www.academia.edu/72820629/Evaluation_of_Effectiveness_of_Viper_Serum_for_Topical_Use_as_Facial_Anti_Aging)
- [56] S. Del Río-Sancho, C. Cros, B. Coutaz, M. Cuendet, and Y. N. Kalia, "Cutaneous iontophoresis of  $\mu$ -conotoxin CnIIIC-A potent NaV1.4 antagonist with analgesic, anaesthetic and myorelaxant properties," *Int. J. Pharm.*, vol. 518, no. 1–2, pp. 59–65, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.12.054.
- [57] B. Y. Reddy, T. Jow, and B. M. Hantash, "Bioactive oligopeptides in dermatology: Part II," *Exp. Dermatol.*, vol. 21, no. 8, pp. 569–575, Aug. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01527.x.
- [58] B. Gok, Y. Budama-Kilinc, and S. Kecel-Gunduz, "Anti-aging activity of Syn-Ake peptide by in silico approaches and in vitro tests," *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 42, no. 10, pp. 5015–5029, Jul. 2024, doi: 10.1080/07391102.2023.2223681.
- [59] M. Campa and E. Baron, "Anti-aging Effects of Select Botanicals: Scientific Evidence and Current Trends," *Cosmetics*, vol. 5, no. 3, Art. no. 3, Sep. 2018, doi: 10.3390/cosmetics5030054.
- [60] A. Renzi *et al.*, "Myoxinol (Hydrolyzed Hibiscus esculentus Extract) in the Cure of Chronic Anal Fissure: Early Clinical and Functional Outcomes," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2015, p. 567920, 2015, doi: 10.1155/2015/567920.