

Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом

Т.В. Цимбаленко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7269-2662>, tsimbalenko@mail.ru

А.Г. Гаджигороева¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

Н.Н. Потекаев^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Г.П. Терещенко^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Е.В. Михальчик⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6431-125X>, lemik2007@yandex.ru

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Резюме

Введение. Андрогенная алопеция (АГА) – распространенный процесс прогрессирующего поредения волос в лобно-теменной зоне, развивающийся у лиц с генетической предрасположенностью. Топические формы препарата миноксидил являются основным фармакологическим вариантом лечения АГА.

Цель. Выявить прогностические факторы эффективности лечения АГА миноксидилом.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое исследование. Обследованы 30 практически здоровых пациентов с диагнозом АГА (21 женщина с АГА 1–2-й степени по Людвигу и 9 мужчин с АГА 1–3-й степени по Гамильтону – Норвуду). У всех пациентов были определены морфометрические (плотность волос на см², доля телогеновых и vellusных волос, средний диаметр) и биохимические показатели волос (содержание аденозинтрифосфата (АТФ) и активность сульфотрансфераз (СТ) в луковицах). Пациенты получали наружную терапию миноксидилом 5% в форме раствора в течение 4 мес.

Результаты. Продemonстрирована высокая эффективность монотерапии миноксидилом у 77% пациентов, заключающаяся в увеличении плотности, среднего диаметра волос и снижении доли vellusных волос. В группе пациентов, не ответивших на лечение, отмечались достоверно низкие значения исходной плотности волос ($p = 0,01$), а также низкие уровни активности СТ ($p = 0,0008$) и концентрации АТФ ($p = 0,004$) по сравнению с группой пациентов, имевших эффект от терапии. Анализ корреляционных взаимосвязей позволил установить сильную положительную связь между активностью СТ и увеличением плотности волос ($r = 0,7$ при $p = 0,00002$), умеренную по силе положительную связь между содержанием АТФ и увеличением плотности волос ($r = 0,6$ при $p = 0,0004$), что свидетельствует о влиянии данных показателей на выраженность терапевтического эффекта.

Заключение. В прогнозе ответа на терапию миноксидилом необходимо учитывать комплекс биохимических и морфометрических параметров. Неблагоприятными прогностическими факторами лечения миноксидилом являются низкая метаболическая активность волосяных фолликулов (АТФ, СТ) и исходно низкая плотность волос.

Ключевые слова: выпадение волос, активность сульфотрансфераз, аденозинтрифосфат, миноксидил, плотность волос

Для цитирования: Цимбаленко Т.В., Гаджигороева А.Г., Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Михальчик Е.В.

Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом. *Медицинский совет.* 2023;17(2):89–96. <https://doi.org/10.21518/ms2023-007>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic factors in the treatment of androgenetic alopecia with minoxidil

Tatiana V. Tsimbalenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7269-2662>, tsimbalenko@mail.ru

Aida G. Gadzhigorieva¹, <https://orcid.org/0000-0003-0489-0576>, aida2010@mail.ru

Nikolay N. Potekaev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>, klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9643-0440>, gala_ter@mail.ru

Elena V. Mikhalkhichik⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6431-125X>, lemik2007@yandex.ru

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Androgenetic alopecia (AGA) is the most common type of alopecia, characterized by diffuse progressive thinning of the hair in the fronto-parietal area in patients with a genetic predisposition. Topical minoxidil remains the primary pharmacological treatment for AGA both in men and women. The efficacy in hair regrowth is reported to be between 40 and 50%.

Aim. To evaluate prognostic factors of minoxidil response in AGA patients.

Materials and methods. The prospective open study was carried out. Thirty participants with AGA were enrolled and completed the study (twenty one women I–II Ludwig stage and nine men I–III Hamilton – Norwood stage). Primary outcomes consisted of measuring of hair density, telogen hair rate, the percentage of vellus hairs and hair diameter at baseline and repeated at 4 months. The SULT1A1 enzyme activity and the concentration of ATP in plucked hairs were measured at baseline. Patients were treated with 5% topical minoxidil applying daily for 4 months. In order to investigate prognostic factors in groups of responders and non-responders to minoxidil treatment these measured morphometric and biochemical characteristics were assessed.

Results. After 4 months of treatment 77% of patients demonstrated hair regrowth and improvement of hair density, hair diameter and decrease of vellus hairs level. The SULT1A1 enzyme activity ($p = 0.0008$), the concentration of ATP ($p = 0.004$) in plucked hairs and baseline total hair density ($p = 0.01$) was significantly lower in group of non-responders compared to group of responders. The study demonstrated strong positive correlation between SULT1A1 enzyme activity and increase of total hair density ($r = 0.7$, $p = 0.00002$); moderate positive correlation was founded between concentration of ATP and increase of total hair density ($r = 0.6$, $p = 0.0004$).

Conclusion. The negative prognostic factors for minoxidil treatment of AGA include SULT1A1 enzyme activity, concentration of ATP in plucked hairs and low total hair density at baseline.

Keywords: hair loss, sulfotransferase activity, adenosine triphosphate, minoxidil, hair density

For citation: Tsimbalenko T.V., Gadzhigorieva A.G., Potekaev N.N., Tereshchenko G.P., Mikhalechik E.V. Prognostic factors in the treatment of androgenetic alopecia with minoxidil *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(2):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-007>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенная алопеция (АГА) является самой частой формой хронической потери волос и встречается как у мужчин, так и у женщин. С возрастом частота заболевания увеличивается и к 70 годам затрагивает до 80% мужчин и до 42% женщин [1]. АГА – генетически детерминированный процесс постепенного поредения в андроген-зависимой лобно-теменной зоне, проявляющийся уменьшением плотности волос и их диаметра и развивающийся вследствие трансформации терминальных волос в vellusные [2]. Прогрессирующая миниатюризация волосяных фолликулов (ВФ) в течение нескольких лет приводит не только к уменьшению в размерах, но и нарушению цикла ВФ, сопровождающегося сокращением продолжительности стадии анагена и его преждевременному вступлению в стадию телогена [3] с изменением соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения последних [4].

На сегодняшний день миноксидил является единственным лекарственным препаратом для наружного применения, демонстрирующим высокую эффективность при применении в лобно-теменной зоне [2, 5, 6] и включенный в руководства по лечению АГА [1, 7]. По данным многочисленных клинических и постмаркетинговых исследований, эффективность миноксидила составляет 38,6–88% [1].

В клинической практике эффективность терапии АГА основана на динамическом наблюдении за выраженностью клинических симптомов заболевания: рост волос начинается в течение 3–8 мес. и стабилизируется через 12–18 мес. Таким образом, для оценки эффективности терапии рекомендуется 1 год лечения [8], тогда как при

меньшем сроке при отсутствии положительного лечебного эффекта лекарственного средства или при незначительном улучшении состояния пациента лечащий врач меняет терапевтическую тактику. В связи с этим в настоящее время чрезвычайно актуальным является индивидуальное прогнозирование эффективности терапии заболеваний вообще и АГА в частности и оптимизация лечения путем выявления прогностически неблагоприятных факторов лечения миноксидилом, что позволяет снизить как потенциальные риски применяемой терапии, так и экономические затраты на лечение.

Цель исследования – выявить прогностически неблагоприятные факторы лечения АГА миноксидилом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое исследование. Обследованы 30 практически здоровых пациентов с диагнозом АГА (диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра L64 – андрогенная алопеция), средний возраст $31,4 \pm 1,5$ года, 21 женщина с АГА 1–2-й степени по Людвигу и 9 мужчин с АГА 1–3-й степени по Гамильтону – Норвуду. Длительность потери волос составила от 1 года до 15 лет со средней продолжительностью $4,7 \pm 3,4$ года. Из исследования исключены пациенты с другими формами алопеции, с АГА на фоне гиперандрогении (поликистоз яичников, адено-генитальный синдром, андроген-продуцирующие опухоли), принимающие лекарственные препараты, способные влиять на показатели роста волос, в течение 6 мес. до начала исследования (индуцирующие или подавляющие рост волос), на фоне воспалительных заболеваний кожи головы, после трансплантации волос, с тяжелыми

формами АГА (3-й стадии по Людвигу и 5-й и более по Гамильтону – Норвуду), являющиеся прогностически неблагоприятной группой в связи с устойчивостью к любой проводимой терапии.

Формирование группы исследования велось на базе Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (МНПЦДК) и Центра трихологии и косметологии Татьяны Цимбаленко среди пациентов с жалобами на выпадение и поредение волос; проводилось их клиническое и инструментальное обследование. Содержание биохимических показателей волос (аденозинтрифосфат – АТФ, сульфотрансфераза – СТ) проводилось в Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины.

Продолжительность исследования

Каждый пациент наблюдался 4 мес., в течение которых совершал 3 визита:

- 0-й – скрининговый визит, проведение фототрихограммы, взятие образцов луковиц волос для биохимического анализа волос;
- 1-й – включение в исследование, назначение препарата;
- 2-й (4 мес.) – завершение терапии, повторное проведение фототрихограммы с целью контроля эффективности.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты получали наружную терапию раствором миноксидила 5% в виде спрея Alerana 1 раз в день для женщин, 2 раза в день – для мужчин.

Исходы исследования

Исход терапии АГА оценивался по прямому критерию – изменению плотности волос и косвенному – изменению доли волос в стадии телогена, доли vellusных волос и среднего диаметра волос. Оценка исхода 4-месячной терапии позволила выявить группу пациентов с отсутствием эффекта, у которых комплекс анализируемых морфометрических параметров значимо не изменялся, и с положительным эффектом от терапии, демонстрирующим улучшение.

С целью изучения влияния биохимических параметров волос на эффективность терапии различными методами было определено содержание АТФ и активности СТ в луковицах волос. В случае достоверных отличий содержания данных параметров в группах пациентов с положительным эффектом и его отсутствием была определена корреляционная взаимосвязь. Для оценки значимости исходных параметров роста волос по данным фототрихограммы в прогнозе эффективности применяемого лечения АГА был проведен анализ количественных показателей волос в группах с положительным эффектом и его отсутствием.

Методы регистрации исходов

Оценка морфометрических характеристик состояния волос проводилась на основе анализа фототрихограмм – инструментального исследования, позволяющего определить долю анагеновых и телогеновых волос с подсчетом количества vellusных волос, плотность волос на см², а также средний диаметр волос. Исследование проводилось с помощью цифрового видеодерматоскопа FotoFinder Dermoscopy, анализ изображений – с использованием

программы TrichoSciencePro, а также персонального компьютера.

Исследование выполнялось в 2 этапа. На 1-м этапе волосы в исследуемой теменной зоне волосистой части головы тщательно сбривали триммером для стрижки волос на длину не более 0,3 мм на участке 1,5 × 1,5 мм. В центре зоны инсулиновым шприцом ставилась точечная татуажная метка черного цвета. На 2-м этапе через 48 ч на выбритые участки для улучшения визуализации тонких и слабопигментированных волос наносили красящий состав Syoss (Германия) черного цвета (№1-1), который через 10 мин смывали водой. С помощью видеодерматоскопа, подключенного к компьютеру, участки фотографировались под 30-кратным увеличением таким образом, чтобы татуажная метка располагалась в центре снимка, далее снимки заносились в специализированную программу TrichoSciencePro и проводилась их обработка. Дополнительно для фиксирования полученных результатов и оценки эффективности терапии проводилось фотодокументирование с использованием фотоаппарата Nikon.

Для анализа биохимических показателей волос использовались луковицы эпилированных волос в стадии анагена. При оценке содержания АТФ в луковицах анагеновых волос использовался метод хемилюминесценции. Для проведения реакции луковицы волос предварительно инкубировали в буферном растворе, что приводило к экстракции АТФ. Оценка содержания АТФ проводилась на хемилюминометре LKB Wallac 1250 с использованием реагента на основе смеси люциферин-люциферазы (Sigma). Расчет проводился по калибровочной зависимости, полученной для стандартного раствора АТФ (Sigma).

Оценка активности СТ в луковицах анагеновых волос проводилась при помощи метода спектрофотометрии. Для проведения реакции луковицы волос предварительно инкубировались в буферном растворе. Определение активности СТ в луковицах осуществлялось с помощью пара-нитрофенилсульфата. СТ-ферменты, осуществляя перенос сульфогруппы с пара-нитрофенилсульфата на молекулу миноксидила или другого субстрата, образуют при этом пара-нитрофенол, который поглощает при длине волны 405–414 нм. Измеряемый показатель – оптическое поглощение буферного раствора при 414 нм. По количеству образовавшегося пара-нитрофенола оценивалась СТ-активность в луковицах волос пациента.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом МНПЦДК (протокол №36 от 13 декабря 2019 г.). Пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное добровольное согласие.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с помощью программы STATISTICA 14.0 (США). В основу статистической обработки материала были положены непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок, Уилкоксона – для связанных выборок). Нормальность распределения в группах оценивали с помощью критерия

- **Таблица 1.** Характеристика пациентов с андрогенной алопецией в зависимости от пола и стадии заболевания
 ● **Table 1.** Characteristics of patients with androgenetic alopecia by gender and stage of the disease

Параметр	Женщины			Мужчины			
	Все (n = 21)	АГА 1-й стадии (n = 15)	АГА 2-й стадии (n = 6)	Все (n = 9)	АГА 1-й стадии (n = 3)	АГА 2-й стадии (n = 3)	АГА 3-й стадии (n = 3)
Длительность заболевания, лет	4 (3–5)	4 (2–4)	5 (4–8)	5 (3–11)	3 (3–7)	3 (3–5)	15 (7–15)
АТФ, нг/лук	18(9–35)	18 (10–35)	16 (6–24)	15 (7–23)	15 (7–25)	20 (7–30)	6 (6–20)
СТ, ед/лук	24 (10–33)	27 (10–36)	12 (9–26)	12 (4–34)	16 (5–31)	37 (3–41)	5 (4–12)
Плотность волос, на см ²	241 (213–270)	260 (231–270)	190 (174–220)	228 (188–234)	234 (209–234)	206 (169–243)	228 (145–228)
Телогеновые волосы, %	20 (11–22)	15 (11–20)	22 (17–40)	38 (20–41)	38 (20–40)	39 (20–41)	24 (16–43)
Веллусные волосы, %	20 (14–28)	20 (20–27)	15 (10–34)	26 (15–46)	20 (12–42)	16 (14–51)	46 (26–46)
Средний диаметр волос, мкм	59 (48–62)	59 (47–63)	55 (46–61)	46 (35–63)	47 (46–61)	64 (31–64)	39 (31–42)

Примечание. АГА – андрогенная алопеция; АТФ – аденозинтрифосфат; СТ – сульфотрансфераза. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентилей).

Шапиро – Уилка (W-тест). Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа корреляционных связей использовался ранговый коэффициент Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз пациентам был поставлен на этапе скрининга на основании жалоб, данных осмотра, анамнеза, трихоскопии, фототрихограммы и данных лабораторных исследований (для исключения других причин потери волос).

Основными жалобами пациентов являлись:

- уменьшение густоты волос (90%);
- выраженное выпадение волос (73%);
- рецессия краевой линии роста волос в области лобно-височных углов (27%);
- перхоть (35%);
- зуд (20%);
- триходиния (17%).

Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В результате исследования показана высокая эффективность монотерапии АГА 5%-м спреем Alerana, заключающаяся в увеличении плотности волос, их среднего диаметра и снижении доли веллусных волос. У пациентов, получавших лечение топическим раствором миноксидила в течение 4 мес., отмечалось статистически достоверное увеличение плотности волос на 8%, среднего диаметра волос на 5%, а также снижение доли веллусных волос на 20% ($p < 0,05$) (*табл. 2*).

Доля волос в стадии телогена достоверно не изменилась. В процессе лечения все пациенты отмечали удовлетворительную переносимость препарата, отсутствие раздражающего действия на кожу головы. При оценке результативности терапии по прямым и косвенным критериям эффективности были выявлены 23 пациента (77%) с положительным эффектом от терапии и 7 пациентов (23%), у которых эффект отсутствовал (*рис. 1*). Для оценки значимости параметров роста волос по данным

- **Таблица 2.** Показатели фототрихограммы до начала и через 4 месяца лечения

- **Table 2.** Phototrichogram values before and 4 months after treatment

Параметр	До начала лечения	Через 4 мес. лечения	Абс. дельта	Дельта, %	p
Плотность волос, на см ²	232 (206–262)	258 (215–276)	18	8%	0,0001
Телогеновые волосы, %	20 (15–24)	20 (12–26)	1	5%	0,54
Веллусные волосы, %	20 (14–31)	17 (11–25)	4	20%	0,002
Средний диаметр волос, мкм	53 (46–62)	58 (47–67)	3	5%	0,002

Примечание. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентилей).

фототрихограммы в прогнозе эффективности применяемого лечения АГА был проведен анализ количественных показателей волос в подгруппах с положительным эффектом и его отсутствием (*табл. 3*).

Были выявлены статистически значимые различия между подгруппами с положительным эффектом и его отсутствием по плотности: в группе пациентов, не ответивших на терапию, отмечались более низкие значения исходной плотности волос ($p = 0,01$). По сравнению с группой пациентов с положительным эффектом от терапии у пациентов, не ответивших на нее, были выявлены низкие уровни активности СТ ($p = 0,0008$), а также АТФ ($p = 0,004$).

Анализ корреляционных взаимосвязей позволил установить сильную положительную связь между активностью СТ и увеличением плотности волос ($r = 0,7$ при $p = 0,00002$), что свидетельствует о влиянии активности СТ на выраженность терапевтического эффекта. Аналогичными по направлению и умеренными по силе зарегистрированы взаимодействия между содержанием АТФ и увеличением плотности волос ($r = 0,6$ при $p = 0,0004$) (*рис. 2*). Анализ взаимосвязей между исходным уровнем плотности волос и его динамикой через 4 мес. лечения не выявил достоверных корреляций ($p = 0,6$).

● **Рисунок 1.** Обзорные фотографии и фототрихограммы пациентов с андрогенной алопецией до начала и через 4 месяца терапии миноксидилом

● **Figure 1.** Overview photographs and phototrichograms of patients with androgenetic alopecia before and 4 months after minoxidil therapy



А – положительный эффект от лечения; В – отсутствие эффекта от лечения.

● **Таблица 3.** Показатели пациентов с андрогенной алопецией с различной эффективностью лечения миноксидилом после назначения терапии

● **Table 3.** Outcome measures of patients with androgenetic alopecia showing diverse rates of effectiveness of minoxidil therapy prior to administering therapy

Показатель	Положительный эффект (подгруппа 1)	Отсутствие эффекта (подгруппа 2)	Достоверность различий, р
АТФ, нг/лук	7 (6–7)	20 (14–35)	0,004
СТ, ед/лук	5 (4–11)	27 (12–36)	0,0008
Плотность волос, на см ²	202 (154–228)	234 (225–269)	0,01
Телогеновые волосы, %	22 (16–40)	20 (12–23)	0,4
Веллусные волосы, %	15 (12–46)	20 (16–29)	0,98
Средний диаметр волос, мкм	48 (31–55)	59 (46–63)	0,06

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат; СТ – сульфотрансфераза. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля).

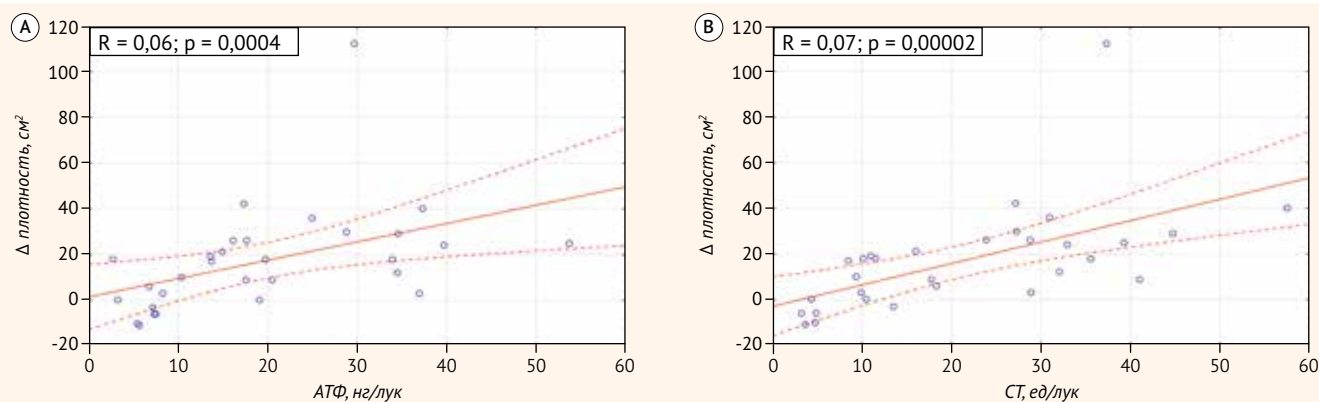
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинических испытаний 5%-го миноксидила у женщин и мужчин с АГА демонстрируют высокую эффективность и безопасность препарата [9, 10]. Применение спрея Alerana с действующим веществом 5%-м миноксидилом в ходе нашего исследования показало статистически достоверное увеличение плотности волос на фоне лечения через 4 мес. (18 волос на см²). При этом в группе пациентов, имевших положительный ответ на терапию, отмечалось значимое увеличение плотности

волос – на 32 волоса на см² ($p < 0,05$), что соотносится с данными других исследований [5].

В соответствии с международными стандартами надлежащей медицинской практики эффективность лечения миноксидилом оценивают путем сравнения фототрихограмм до и после ключевой точки лечения, а также обзорных фотографий, сделанных до начала и после 6 мес. лечения [1, 11]. Данная рекомендация объясняется тем, что каждый пациент проявляет индивидуальную чувствительность к миноксидилу. Заведомо слепое назначение лекарственного средства может привести к потере времени

- **Рисунок 2.** Корреляционные взаимосвязи в луковицах волос и изменение плотности волос после проведения терапии
- **Figure 2.** Correlations between hair follicles and changes in hair density after therapy



А – уровень аденозинтрифосфата; В – активность сульфотрансферазы.

и ухудшению роста волос на голове, поскольку миниатюризация ВФ при нелеченой АГА носит прогрессирующий характер.

Индивидуальная реакция на лечение миноксидилом является результатом индивидуальных колебаний в активности ферментов СТ в клетках волосистой луковицы [12, 13]. Полагают, что рост волос прямо пропорционален их активности [14]. Некоторые авторы считают, что эта изменчивость является результатом генетических и эпигенетических факторов, способствующих переменной активности ферментов в фолликулах, что затрудняет достижение универсального подхода [15, 16]. Препараты, повышающие концентрацию СТ, такие как третиноин, усиливают эффект миноксидила при местном применении, в то время как средства, снижающие концентрацию СТ, такие как аспирин, снижают эффективность препарата [16, 17]. Только у 40% пациентов наблюдается косметически значимое улучшение, при этом определение количества фермента СТ для исключения нечувствительных к терапии пациентов имеет клиническую значимость [18].

Таким образом, определение концентрации СТ в луковицах волос может быть использовано для прогнозирования эффективности терапии АГА. Однако скрининговый тест, который позволил бы определить чувствительность ВФ к миноксидилу, в настоящее время отсутствует, что диктует необходимость разработки метода превентивной диагностики эффективности лечения миноксидилом. Возможно, при этом существует связь с изменениями в уровне АТФ луковицы волоса, методика выделения которой стала предметом разработки методического пособия «Комплекс показателей для оценки состояния волос человека» [19].

АТФ известен как универсальный и важнейший источник энергии для всех биохимических процессов, протекающих в живых системах [20, 21], необходимый для метаболизма ВФ и синтеза кератина волосного стержня. В клетках ВФ внутриклеточный АТФ необходим для нормального функционирования сигнальных путей, синтеза сигнальных молекул и факторов роста [22], работы трансмембранных каналов [21, 23], внеклеточный АТФ участвует в межклеточной пуринергической

передаче сигнала [24]. Потребность ВФ в АТФ увеличивается в период активной пролиферации клеток в стадии анагена [20, 25]. У пациентов с АГА отмечено снижение уровня АТФ в луковицах волос, эпилированных с теменной зоны [19].

В научной литературе описаны клинические предикторы эффективного или неэффективного лечения миноксидилом. Так, в исследовании R.L. De Villev было продемонстрировано, что наибольшая эффективность при лечении миноксидилом отмечается у пациентов с небольшой продолжительностью АГА (длительность до 10 лет), в случаях формирования ограниченных зон поредения (до 10 см в диаметре), сохранного роста миниатюризированных волос длиной 1 см и более [26]. В своем исследовании D.A. Whiting показал отсутствие эффекта от лечения 2%-м миноксидилом у мужчин с АГА, в гистологических образцах которых выявлялось снижение плотности фолликулярных структур до 2 единиц на мм². Кроме этого, выявление в биоптатах значительного перифолликулярного воспаления и фиброза также приводило к снижению ответа на миноксидил [4]. В нашем исследовании демонстрируется, что у пациентов, не отвечающих на применение миноксидила, отмечались исходно низкие значения плотности волос (202 волоса на см²) по сравнению с группой пациентов, имевших эффект от терапии (234 волоса на см²), что может отражать наличие перифолликулярного фиброза ВФ и соотносится с исследованием D.A. Whiting, но при этом позволяет прогнозировать ответ на терапию миноксидилом без проведения гистологического исследования [4].

В нашем исследовании для оценки прогноза эффективности лечения АГА у каждого пациента был проведен ряд дополнительных лабораторных тестов (концентрация АТФ, активность СТ в луковицах волос) и морфометрических показателей роста волос (плотность волос на см², доля волос в стадии телогена, доля vellusных волос, средний диаметр волос). В результате исследования было установлено, что из комплекса применявшихся показателей волос наиболее информативными являются следующие три: концентрация АТФ и активность СТ в луковице волоса, плотность волос. Установлена корреляция между исходным (до лечения) уровнем активности ферментов СТ и АТФ

в луковицах ВФ и выраженностью лечебного эффекта у пациентов, получавших терапию миноксидилом.

Исследование продемонстрировало, что исходно низкая плотность волос, снижение показателей их биохимической активности, таких как содержание АТФ и активность СТ, приводит к уменьшению эффективности терапии АГА миноксидилом. Данный комплекс биохимических и морфометрических параметров необходимо учитывать в прогнозе терапевтического эффекта миноксидила с целью персонализированного подхода к лечению пациентов с АГА. Выявление отклонения одного или нескольких биохимических показателей волос имеет значение для заключения о необходимости направленного выбора средств для лечения волос. В таких случаях представляется целесообразным включение в терапию АГА комплексного подхода с добавлением к основному методу лечения (топическому миноксидилу) препаратов, обладающих дополнительными стимулирующими свойствами и улучшающих клеточный метаболизм в ВФ, а также топических антиандрогенов. Одновременное

применение таких средств, как сыворотка Alerana, содержащих комбинацию стимулятора роста и фитоантиандрогена, витаминно-минерального комплекса Alerana в качестве источника необходимых для роста волос нутриентов, имеющих клинически доказанную эффективность действия компонентов, может повысить терапевтический эффект миноксидила и сохранить положительную динамику лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Топический миноксидил является препаратом первой линии для лечения АГА, его эффективность подтверждена во многих клинических исследованиях. Индивидуально низкая метаболическая активность ВФ (АТФ, СТ) и исходно низкая плотность волос являются важными показателями недостаточного ответа на терапию миноксидилом. 

Поступила / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.01.2023

Принята в печать / Accepted 30.01.2023

Список литературы / References

- Kanti V., Messenger A., Dobos G., Reygagne P., Finner A., Blumeyer A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):11–22. <https://doi.org/10.1111/jdv.14624>.
- Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., Reygagne P., Del Marmol V., Spuls P.I. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(Suppl. 6):S1–57. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0379.2011.07802.x>.
- Alsantali A., Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(3):246–253. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e-32832b100a>.
- Whiting D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(5-1):755–763. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70106-4](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70106-4).
- Olsen E.A., Whiting D., Bergfeld W., Miller J., Hordinsky M., Wanser R. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):767–774. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.012>.
- Olsen E.A., Dunlap F.E., Funicella T., Koperski J.A., Swinehart J.M., Tschen E.H., Trancik R.J. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(3):377–385. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.124088>.
- Manabe M., Tsuboi R., Itami S., Osada S.I., Amoh Y., Ito T. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol.* 2018;45(9):1031–1043. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14470>.
- Olsen E.A., Weiner M.S. Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(1):97–101. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70179-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70179-0).
- Blume-Peytavi U., Hillmann K., Dietz E., Canfield D., Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(6):1126–1134.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.09.724>.
- York K., Meah N., Bhoyrul B., Sinclair R. A review of the treatment of male pattern hair loss. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(5):603–612. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1721463>.
- Вавилов В.В., Цимбаленко Т.В., Каверина И.В. Фототрихограмма как инструмент оценки эффективности терапии миноксидилом у пациентов с андрогенетической алопецией. *Клиническая дерматология и венерология.* 2016;15(6):56–65. <https://doi.org/10.17116/klinderma201615656-65>.
- Vavilov V.V., Tsimbalenko T.V., Kaverina I.V. Phototrichogram as a tool to assess the effectiveness of minoxidil therapy in patients with androgenetic alopecia. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2016;15(6):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201615656-65>.
- Anderson R.J., Kudlacek P.E., Clemens D.L. Sulfation of minoxidil by multiple human cytosolic sulfotransferases. *Chem Biol Interact.* 1998;109(1-3):53–67. [https://doi.org/10.1016/s0009-2797\(97\)00120-8](https://doi.org/10.1016/s0009-2797(97)00120-8).
- Buhl A.E., Waldon D.J., Baker C.A., Johnson G.A. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles. *J Invest Dermatol.* 1990;95(5):553–557. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12504905>.
- Roberts J., Desai N., McCoy J., Goren A. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 2014;27(4):252–254. <https://doi.org/10.1111/dth.12130>.
- Goren A., McCoy J., Kovacevic M., Situm M., Chitalia J., Dhurat R. et al. The effect of topical minoxidil treatment on follicular sulfotransferase enzymatic activity. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(4):937–940. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043580/>.
- Sharma A., Goren A., Dhurat R., Agrawal S., Sinclair R., Trüeb R.M. et al. Tretinoin enhances minoxidil response in androgenetic alopecia patients by upregulating follicular sulfotransferase enzymes. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12915. <https://doi.org/10.1111/dth.12915>.
- Goren A., Sharma A., Dhurat R., Shapiro J., Sinclair R., Situm M. et al. Low-dose daily aspirin reduces topical minoxidil efficacy in androgenetic alopecia patients. *Dermatol Ther.* 2018;31(6):e12741. <https://doi.org/10.1111/dth.12741>.
- Goren A., Shapiro J., Roberts J., McCoy J., Desai N., Zarrab Z. et al. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther.* 2015;28(1):13–16. <https://doi.org/10.1111/dth.12164>.
- Михальчик Е.В., Смолина Н., Ибрагимова Г.А., Супрун М.В., Федоркова М.В., Гаджигорова А.Г. Комплекс показателей для оценки состояния волос человека. М.: Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины; 2015. 35 с. Mikhailchik E.V., Smolina N., Ibragimova G.A., Suprun M.V., Fedorkova M.V., Gadzhigoroeva A.G. A set of indicators for assessing the condition of human hair. Moscow: Federal Research and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine; 2015. 35 p. (In Russ.)
- Adachi K., Takayasu S., Takashima I., Takashima I., Kano M., Kondo S. Human hair follicles: metabolism and control mechanisms. *J Soc Cosmet Chem.* 1970;21:901–924.
- Михальчик Е.В., Супрун М.В., Федоркова М.В., Ибрагимова Г.А., Дмитриева Е.И., Липатова В.А., Куцев С.И. Оценка содержания аденозинтрифосфата в луковицах волос кожи головы человека. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014;157(1):125–128. Режим доступа: <http://iramn.ru/journals/bbm/2014/1/3399/>. Mikhailchik E.V., Suprun M.V., Fedorkova M.V., Ibragimova G.A., Dmitrieva E.I., Lipatova V.A., Kutsev S.I. Evaluation of ATP content in hair bulbs in human scalp. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014;157(1):112–115. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2504-2>.

22. Rogers G.E. Hair follicle differentiation and regulation. *Int J Dev Biol.* 2004;48(2-3):163–170. <https://doi.org/10.1387/ijdb.15272381>.
23. Shorter K., Farjo N.P., Picklesley S.M., Randall V.A. Human hair follicles contain two forms of ATP-sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil. *FASEB J.* 2008;22(6):1725–1736. <https://doi.org/10.1096/fj.07-099424>.
24. Greig A.V., Linde C., Burnstock G. Purinergic receptors are part of a signaling system for proliferation and differentiation in distinct cell lineages in human anagen hair follicles. *Purinergic Signal.* 2008;4(4):331–338. <https://doi.org/10.1007/s11302-008-9108-0>.
25. Cipriani C., Moretti G., Rampini E., Divano C. Adenyl-cyclase activity in rat hair-cycle. *Arch Dermatol Res (1975).* 1976;256(3):319–325. <https://doi.org/10.1007/BF00572498>.
26. De Villev R.L. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 1985;121(2):197–202. <https://doi.org/10.1001/archderm.121.2.197>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева
 Сбор и обработка материала – Т.В. Цимбаленко, Е.В. Михальчик
 Статистическая обработка данных – Т.В. Цимбаленко
 Написание текста – Т.В. Цимбаленко, Г.П. Терещенко
 Редактирование – А.Г. Гаджигороева

Contribution of authors:

Study concept and design – Nikolay N. Potekaev, Aida G. Gadzhigoroeva
 Collection and processing of material – Tatiana V. Tsimbalenko, Elena V. Mikhlichik
 Statistical processing – Tatiana V. Tsimbalenko
 Text development – Tatiana V. Tsimbalenko, Galina P. Tereshchenko
 Editing – Aida G. Gadzhigoroeva

Информация об авторах:

Цимбаленко Татьяна Валерьевна, аспирант, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; tsimbalenko@mail.ru

Гаджигороева Аида Гусейхановна, д.м.н., руководитель отдела клинической дерматовенерологии и косметологии, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; aida2010@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; klinderma@mail.ru

Терещенко Галина Павловна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим центром «Клиники аллергических болезней кожи» филиала «Юго-Западный», Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; gala_ter@mail.ru

Михальчик Елена Владимировна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования и анализа, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины; 119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а; lemik2007@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana V. Tsimbalenko, Postgraduate Student, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; tsimbalenko@mail.ru

Aida G. Gadzhigoroeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; aida2010@mail.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; klinderma@mail.ru

Galina P. Tereshchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Consultative and Diagnostic Center "Clinic of Allergic Skin Diseases" of the South-West Branch, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; gala_ter@mail.ru

Elena V. Mikhlichik, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Physical and Chemical Methods of Research and Analysis, Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine; 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; lemik2007@yandex.ru