

Эффективность применения биотина в терапии алопеции различного генеза, патологии кожи и ногтей

И.Ю. Торшин, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

О.А. Громова , <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

Резюме

К дефициту биотина приводят воспалительные заболевания кишечника, нарушающие всасывание витамина, особые нарушения диеты с потреблением сырых яиц (избыток авидина – белка блокатора витамина В7), дефицит магния, курение, алкоголь, лечение антибиотиками широкого спектра действия, сульфаниламидами, противосудорожными препаратами. Также гиповитаминоз В7 отмечен у лиц с врожденными генетическими дефектами гена биотинидазы или других генов, вовлеченных в обмен биотина. Дефицит водорастворимого витамина В7 (витамин Н) проявляется сухостью кожи, себорейным дерматитом, дерматитом вокруг глаз, носа, рта, ушей и паха, нарушениями роста ногтей, медленным ранозаживлением порезов кожи, атопическим дерматитом, исчерченностью, расслаиванием, ломкостью ногтей и алопецией (диффузная и андрогенная форма). Алопеция возникает при гибели волосяных фолликулов и приводит к потере волос. В протеоме человека представлен 51 белок, участвующий в обмене биотина. В частности, D-биотин-зависимые карбоксилазы играют важную роль в метаболизме жирных кислот, аминокислот, углеводов, процессах деления и роста клеток, в т. ч. кератиноцитов и клеток волосяного фолликула. Молекулярные механизмы реализации эффектов D-биотина на кожу и ее придатки могут вовлекать различные ростовые факторы: показано регулирование сигнальных путей ростовых факторов (IGF-1, FGF, KGF, HGF, VEGF, SIRT-1, Wnt и бета-катенина). Стволовые клетки волосяного фолликула обуславливают циклический рост волосяных фолликулов. В активации роста стволовых клеток D-биотином участвуют факторы роста, пути активации сигнального каскада Wnt/ β -катенина приводят к активации белков циклина D1 (инициируют синтез ДНК и приводят к повышению жизнеспособности волосяных фолликулов). Результаты фундаментальных и клинических исследований подтверждают перспективность применения биотина в дерматологии для терапии заболеваний кожи, волос и ногтей, в т. ч. алопеции различного генеза (андрогенная, очаговая, диффузная). Результаты исследований указали на хорошую переносимость биотина, причем риск гипервитаминоза отсутствует даже в случае приема мегадоз (сотни мг).

Ключевые слова: систематический анализ, алопеция, рост волос, ногти, гиповитаминоз, D-биотин, фармакология

Для цитирования: Торшин ИЮ, Громова ОА. Эффективность применения биотина в терапии алопеции различного генеза, патологии кожи и ногтей. *Медицинский совет*. 2024;18(14):135–144. <https://doi.org/10.21518/ms2024-296>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of biotin in therapy alopecia of various origins, pathologies of the skin and nails

Ivan Yu. Torshin, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Olga A. Gromova , <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, unesco.gromova@gmail.com

Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia

Abstract

Biotin deficiency is caused by inflammatory bowel diseases that impair the absorption of the vitamin, special dietary disorders with the consumption of raw eggs (excess avidin – a vitamin B7 blocker protein), magnesium deficiency, smoking, alcohol, treatment with broad-spectrum antibiotics, sulfonamides, and anticonvulsants. Hypovitaminosis B7 has also been noted in individuals with congenital genetic defects of the biotinidase gene or other genes involved in biotin metabolism. Deficiency of water-soluble vitamin B7 (vitamin H) – manifested by dry skin, seborrheic dermatitis, dermatitis around the eyes, nose, mouth, ears and groin, impaired nail growth, slow healing of skin cuts, atopic dermatitis, striations, splitting, brittle nails and alopecia (diffuse and androgenic form). Alopecia occurs when hair follicles die and leads to hair loss. The human proteome contains 51 proteins involved in biotin metabolism. In particular, D-biotin-dependent carboxylases play an important role in the metabolism of fatty acids, amino acids, carbohydrates, cell division and growth, incl. keratinocytes and hair follicle cells. The molecular mechanisms of the effects of D-biotin on the skin and its appendages may involve various growth factors: regulation of the signaling pathways of growth factors (IGF-1, FGF, KGF, HGF, VEGF, SIRT-1, Wnt and beta-catenin) has been shown. Hair follicle stem cells cause the cyclical growth of hair follicles. Growth factors are involved in the activation of stem cell growth by D-biotin; activation of the Wnt/ β -catenin signaling cascade leads to the activation of cyclin D1 proteins (initiates DNA synthesis and leads to increased viability of hair follicles). The results of fundamental and clinical studies confirm the prospects of using biotin

in dermatology for the treatment of diseases of the skin, hair and nails, incl. alopecia of various origins (androgenic, focal, diffuse). The results of the studies indicated that biotin was well tolerated, and there was no risk of hypervitaminosis even when taking megadoses (hundreds of milligrams).

Keywords: systematic analysis, alopecia, hair growth, nails, hypovitaminosis, D-biotin, pharmacology

For citation: Torshin IYu, Gromova OA. The effectiveness of biotin in therapy alopecia of various origins, pathologies of the skin and nails. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(14):135–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-296>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современная жизнь в мегаполисе, изобилующая стрессами, негативными воздействиями окружающей среды (в т. ч. различными ксенобиотиками), недостаточной физической нагрузкой и неполноценным питанием, часто сопровождается ухудшением состояния характеристик кожи (цвет, влажность и др.) и ее придатков (сухость, истончение и выпадение волос; исчерченность, расслаивание и ломкость ногтей). Эти же нарушения являются внешними маркерами старения организма, указывающими на серьезные нарушения метаболизма гормонов, нейротрансмиттеров, макро- и микронутриентов.

Алопеция (облысение) – заболевание волосяных фолликулов, характеризующееся полным или частичным отсутствием волос. В дерматологической практике на долю нерубцовой алопеции (при которой отсутствует предшествующее поражение кожи в очаге облысения) приходится более 80% случаев, причем до 40% – в возрасте до 50 лет [1].

Патофизиология алопеции включает неправильный уход за волосами (пересушивание, перегревание, физическое травмирование), бактериальные и вирусные инфекционные заболевания, неполноценное питание (диета с избытком жиров, белка сырых куриных яиц (авидина), с дефицитами микронутриентов), гормональные нарушения (в т. ч. гипотиреозидизм, гипоэстрогения, гиперандрогения, инсулинорезистентность), астенические состояния, депрессию, применение некоторых лекарственных препаратов (например, антибиотиков, антиконвульсантов, антикоагулянтов, бета-адреноблокаторов, препараты для наркоза, химио- и гормональной терапии) [2], послеоперационный или послеродовой периоды и др. [3].

Отмечено резкое возрастание случаев алопеции (в т. ч. очаговой) после повсеместного инфицирования людей вирусом SARS-CoV-2, причем в патогенез постковидной алопеции вовлечено не только инфицирование вирусом, но и использование непроверенных вакцин [4] и токсических противовирусных препаратов [5].

В дерматологической практике выделяют несколько форм алопеции. *Андрогенная алопеция (АГА)* у женщин 30–60 лет составляет 90%, а диффузная и очаговая формы – 10%, у мужчин к 50 годам АГА развивается у 60%, а к 70 годам – у 80% [6]. У мужчин выпадение волос наиболее заметно в макушке и лобно-височной области, тогда как у женщин, как правило, сохраняется лобная линия роста волос на фоне диффузного поредения

и истончения волос на вершине [3]. Ранние стадии АГА характеризуются разнообразием вариантов течения, неравномерно затрагивающих парietальную или окципитальную области кожи головы. Факторы риска АГА включают генетические (например, дефекты гена биотинидазы, см. далее), гормональные (дисбаланс тестостерона, 17ОН-прогестерона, эстрогенов, дегидроэпандростенона и др.), дефициты микроэлементов (Mg, Ca, Zn, Cu, Se, Fe) и витаминов (B12, D, E, фолатов), регулярное использование химически агрессивных красок и лаков для волос [7].

По данным 88 исследований из 28 стран распространенность *очаговой, гнездовой алопеции (ОГА)* составляет 0,12% населения и чаще у мужчин, чем у женщин. Самая высокая встречаемость ОГА отмечалась в Азии, а самая низкая – в Африке [8]. Для ОГА известны факторы генетического риска (например, HLA аллели II класса, DQB1*03 и др.); генетическая форма ОГА характеризуется повышенным воспалительным фоном, развитием иммунных нарушений в клетках фолликулов, блокированием рецепции волосяного сосочка, приводящим к нерубцовому выпадению волос. Стандартная терапия ОГА зачастую включает прием препаратов цинка [9].

Диффузная форма алопеции (ДФА) встречается чаще у женщин, чем у мужчин, характеризуется равномерной утратой волос по всей волосистой части головы. ДФА начинается с повышенного ежедневного выпадения волос – весьма коварного симптома, указывающего на комплексные нарушения метаболизма организма в целом (дисбаланс обмена макро- и микронутриентов (например, на фоне железо / марганец / медь-дефицитной анемии, при избыточных потерях крови при родах или обильных менструациях), химические зависимости – курение, алкоголь, гормональные дисбалансы и др.) [10, 11].

Важно отметить, что перечисленные формы алопеции так или иначе связаны с дисбалансом микронутриентов. В частности, ДФА ассоциируется с дефицитами железа, цинка, марганца, селена, витаминов А, D3 и витаминов группы В. АГА ассоциируется, как правило, с дисбалансом гормонов, цитокинов, факторов роста, обменом углеводов и ряда микронутриентов (в т. ч. цинка и витаминов группы В). ОГА ассоциируется с интоксикацией тяжелыми металлами, нервным стрессом и, опять же, дефицитом эссенциальных микронутриентов [12]. Поэтому изучение методов лечения различных форм алопеции микронутриентами – актуальнейшее направление фармакотерапии и нутрициологии.

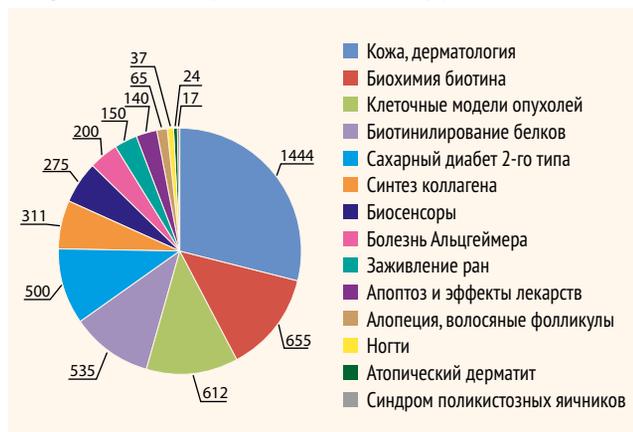
Одним из наиболее распространенных дефицитов микронутриентов, проявляющихся сухостью кожи и алопецией, является дефицит витамина В7 (витамин Н), также известного как биотин. Биотин содержится в молоке, орехах, злаках, в незначительных количествах синтезируется кишечными бактериями и необходим для глюконогенеза, синтеза жирных кислот и катаболизма аминокислот [13]. Помимо симптомов, присущих авитаминозу В7 (судороги, гипотония, атаксия, тяжелые формы дерматита, амнезия и снижение когнитивных способностей), недостаточная обеспеченность биотином (гиповитаминоз В7) приводит к ломкости и выпадению волос, нарушениями структуры кожи и ногтей [14, 15]. Показано нарушение обмена биотина у детей с фенилкетонурией и себорейным дерматитом [16].

Дефицит биотина может быть обусловлен врожденными генетическими дефектами гена биотинидазы или других генов, вовлеченных в обмен биотина. Дефицит биотина также может сформироваться в результате некоторых состояний, препятствующих его всасыванию: воспалительные заболевания кишечника, диета, слишком богатая авидином, дефицит магния, курение, алкоголь, лечение антибиотиками широкого спектра действия (в т. ч. сульфаниламидами), противосудорожными препаратами [17]. Клинические исследования показали перспективность применения биотина при патологии кожи, волос и ногтей. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа литературы по данному вопросу.

РЕЗУЛЬТАТЫ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРЫ

По биотину в базе данных PUBMED представлены результаты 36 624 исследований, из них по дерматологическим вопросам – 1444. Типичные ключевые слова исследований биотина указывают на изучение биохимии биотина (в т. ч. процессов биотинилирования белков, синтеза коллагена, использование биотина как компонента биосенсоров, участие в апоптозе), клеточные модели

- **Рисунок 1.** Некоторые ключевые слова в публикациях исследований по биотину
- **Figure 1.** Some keywords in biotin study publications



Примечание. Числа соответствуют количеству публикаций с данным ключевым словом.

опухолей, сахарный диабет 2-го типа, болезнь Альцгеймера, заживление ран. Найдены исследования, указывающие на взаимосвязи биотина с терапией алопеции, нарушений структуры ногтей, атопического дерматита, поликистоза яичников (рис. 1).

Поиски литературы, проведенные с использованием приведенных на рис. 1 ключевых слов, позволили описать:

- клинико-эпидемиологические данные, описывающие влияние биотина на состояние кожи и ее придатков;
- генетические нарушения обмена биотина (прежде всего дефицит биотинидазы);
- молекулярно-физиологические уровни воздействия биотина на состояние кожи;
- фармакокинетику и низкую токсичность биотина;
- результаты клинических исследований применения биотина в дерматологии.

Эти результаты последовательно рассмотрены далее в тексте статьи.

БИОТИН, СОСТОЯНИЕ КОЖИ И ЕЕ ПРИДАТКОВ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Проявления недостаточности биотина включают сухое шелушение кожи головы и лица, дерматит вокруг глаз, носа, рта, ушей и паха, нарушения роста ногтей, чрезмерную сухость и ломкость волос, диффузную алопецию, усталость, депрессию. В более тяжелых случаях гиповитаминоз В7 приводит к тошноте, утрате мышечных рефлексов, парестезиям, повышенному уровню холестерина в крови, анемии, конъюнктивиту, гепатомегалии и гладкому белому языку. Биотин контролирует кератинизацию и дифференцировку клеток эпидермиса и придатков кожи, таких как волосы и ногти, улучшая их состояние. Предполагается, что причинами изменений кожи и выпадения волос из-за дефицита биотина также являются нарушения жирового обмена, возникающие при дефиците биотина [18].

У младенцев, детей и взрослых дефицит биотина вызывает алопецию и характерный чешуйчатый эритематозный дерматит, распространяющийся вокруг отверстий тела. Этиологическую роль в дерматологических проявлениях дефицита биотина играет нарушение метаболизма жирных кислот вследствие снижения активности ацетил-КоА-карбоксилазы. Сыпь при гиповитаминозе В7 напоминает сыпь при дефиците цинка. Дефицит биотина нарушает иммунитет и изменяет микробиом кожи: грибки *Candida albicans* часто можно культивировать из поражений кожи на фоне дефицита. Кандидозные инфекции, вторичные по отношению к нарушению иммунной функции, способствуют усилению дерматита, вызванного дефицитом биотина [18].

В исследовании R.M. Trueb [19] недостаток биотина являлся причиной потери волос у 189 женщин (38% обследованных). По результатам трихограммы у 24% участниц диагностирована диффузная телогеновая алопеция, у 35% отмечался себорейноподобный дерматит, а у 11% пациенток присутствовали факторы риска развития недостаточности биотина (воспалительные

заболевания кишечника и прием антибиотиков, изотреиноина и антиконвульсантов) [19].

Уровни биотина и цинка в сыворотке крови значительно ниже у мужчин с андрогенной алопецией по сравнению с контрольной группой ($p = 0,01$). Обнаружена положительная значимая корреляция между уровнями цинка и биотина ($r = 0,489$, $p = 0,001$) [20].

При хроническом алкоголизме наблюдаются изменения кожи, связанные со сниженным содержанием цинка и биотина в сыворотке ($n = 44$). Наблюдаемые изменения кожи включали межфолликулярный эритроз, желтушность склер, телеангиэктатическое покраснение лица и уменьшение количества вторичных волос. В 29 из 44 исследованных образцов обнаружено повышение гамма-глутамилтрансферазы. Уровень цинка был слегка снижен, но все еще находился в пределах нормы. Уровни биотина в исследованных образцах сыворотки отличались сильным разбросом значений [21].

С возрастом нарушается регуляция уровней биотина в крови. Обследование пожилых участников старше 65 лет ($n = 685$) и контрольной группы менее 65 лет ($n = 2004$) показало близкие значения средних уровней биотина (пожилые $2,5 \pm 1,8$ нг/мл; контроль – $2,3 \pm 0,4$ нг/мл). Однако разброс значений был почти в 4 раза выше у пожилых ($1,8$, в контрольной группе – $0,4$) [22].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БИОТИНА: ДЕФИЦИТ БИОТИНИДАЗЫ

В среднем по миру частота глубокого или частично-глубокого дефицита биотинидазы примерно 1 : 60000. В Италии заболеваемость почти в 10 раз превышает зарегистрированную во всем мире заболеваемость и составляет 1 : 6300 [23]. Дефицит биотинидазы остается одним из самых изучаемых генетически-обусловленных нарушений обмена биотина.

Симптомы врожденного глубокого дефицита биотинидазы (<10% средней нормальной активности биотинидазы в сыворотке крови) включают судороги, задержку развития, проявления на уровне кожи и ее придатков (кожная сыпь, алопеция, нарушения структуры ногтей), атрофию зрительных нервов, потерю слуха, атаксию, проблемы с дыханием. У лиц с частичным дефицитом биотинидазы (10–30% нормальной активности) симптомы развиваются, как правило, в условиях стресса или в результате инфекционных заболеваний. Кожные проявления обычно разрешаются с помощью терапии биотином: пероральный биотин 5–10 мг/сут при активности в сыворотке <10% и 2,5–10 мг/сут при активности 10–30% [24].

Систематический анализ исследований дефицита биотинидазы включил данные о пациентах из 144 исследований ($n = 1113$). Более чем у половины пациентов (51,5%) дефицит был диагностирован при скрининге в период новорожденности. У 43,3% обследованных дефицит диагностирован при обращении с жалобами на клинические симптомы, соответствующие гиповитаминозу В7. У 5,2% пациентов дефицит биотинидазы был обнаружен по семейному анамнезу [25].

В том же исследовании симптомы дефицита биотинидазы могли идентифицироваться в неонатальном периоде (<1 мес.; 7,9%), в раннем детстве (<2 лет; 59,2%), в юношеском (2–16 лет; 25,1%) или во взрослом возрасте (>16 лет; 7,7%). Глубокий дефицит биотинидазы поражал 5 основных систем органов: нервную систему (67,2%), кожу и ее придатки (53,7%), глаза (34,4%), слуховую (26,9%) и дыхательную систему (17,8%). Мультисистемные эффекты отмечены у 82,2% лиц, тогда как изолированное системное проявление наблюдалось только у 17,2% лиц. На момент сообщения метаболический ацидоз присутствовал у 42,4% лиц с симптомами, а характерные аномальные метаболиты органических кислот были обнаружены у 57,1%. Лечение биотином привело к клинической стабилизации или улучшению состояния у 89,2% пациентов [25].

МОЛЕКУЛЯРНО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ УРОВНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ БИОТИНА НА СОСТОЯНИЕ КОЖИ

В органической химии известны 8 стереоизомеров биотина, собственно витамином Н, или биотином, называется только один биологически активный правовращающий изомер – D-биотин. В протеоме человека найден 51 биотин-связывающий белок. В составе белков протеома биотин способствует метаболизму жирных кислот, аминокислот и углеводов, нормальному функционированию потовых желез, волосяных фолликулов, клеток кожи, нервной ткани, костного мозга и поддерживает гомеостаз цинка.

В частности, D-биотин является коферментом 5 карбоксилаз: пируваткарбоксилазы, 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы, пропионил-КоА-карбоксилазы и кофермента для ацетил-КоА-карбоксилазы 1 и 2. Эти карбоксилазы участвуют в нескольких химических процессах в клетке, включая глюконеогенез, метаболизм аминокислот и синтез жирных кислот [26].

Эти карбоксилазы катализируют реакции, при которых субстраты обмениваются карбоксильной группой (-COOH). Реакции карбоксилирования имеют важное значение в организме при синтезе высших жирных кислот, белков, пуриновых нуклеотидов (соответственно, нуклеиновых кислот) и др. Кроме того, биотин необходим для так называемого биотинилирования – процесса посттрансляционной модификации белков, изменяющего стабильность и активность белковых молекул.

В результате биотинилирования биотин, ковалентно связываясь с белками-гистонами (на которые «наматывается» двойная спираль геномной ДНК), поддерживает геномную стабильность. Биотинилирование гистоновых белков в ядерном хроматине играет важную роль в поддержке стабильности ДНК и в экспрессии генов [27, 28]. Поэтому биотин необходим для здорового роста волос, т. к. участвует в процессе деления клеток в волосяном фолликуле, производстве кератина, уменьшает сухость волос и повышает их эластичность [29].

Дефицит D-биотина при избыточном потреблении белка снижает активность пируваткарбоксилазы печени

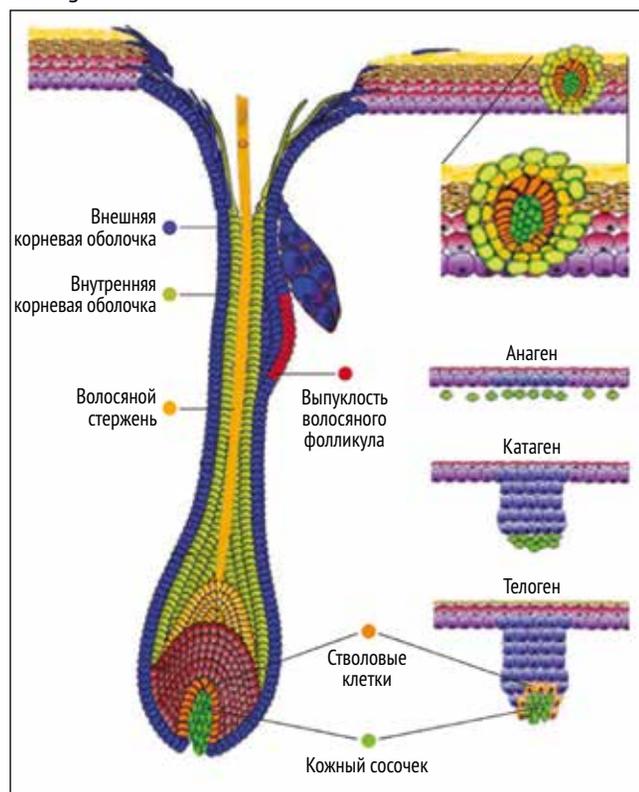
и приводит к поражениям кожи. У цыплят на рационах с низким и с очень высоким содержанием белка установлено, что избыточное потребление белка увеличивало тяжесть дефицита биотина (что оценивалось по повреждениям кожи и снижению концентрации биотина в плазме). Тяжесть поражений кожи во всех случаях была наиболее достоверно связана с концентрацией биотина в плазме [30].

Описанный выше широкий спектр участия биотина в биохимии клетки позволяет утверждать, что *обеспеченность именно активным D-биотином является важным фактором формирования и роста волоса из волосяного фолликула*. Напомним, что данный процесс проходит в своем развитии несколько фаз: анаген, катаген, телоген (рис. 2). Анагеновая фаза роста волоса является самой активной и включает собственно формирование волосяного фолликула и начало роста волоса (со скоростью 0,3–0,4 мм/сут). Продолжительность анагена составляет от 2 до 6 лет. В этой стадии ежедневно находится до 80% фолликулов волосистой части головы [31].

Фаза катагена длится 2–3 нед., в это время отмечается прекращение синтеза белка в волосах и происходит продвижение фолликула к поверхности эпидермиса. В этой стадии находятся 9–10% фолликулов. Следующая фаза телоген – период покоя, который длится от 2 до 4 мес. (не более 1% волос). В фазу телогена фолликул представляет собой сгусток спящих клеток, располагающийся над плотно упакованными фибробластами сосочка. Фолликул спонтанно вступает вновь в фазу анагена в конце фазы

● **Рисунок 2.** Структура волосяного фолликула и основные фазы его развития

● **Figure 2.** The hair follicle structure and the key stages of its growth



телогена. При алопеции уменьшается процент волос, находящихся в анагене и катагене, но увеличивается процент «телогеновых» волос [1, 31].

Транспорт биотина в кератиноциты человека, изученный с помощью радиоактивного индикатора $[^3\text{H}]$ биотина, показал, что кератиноциты человека экспрессируют Na^+ -зависимый поливитаминный переносчик, взаимодействующий с пантотенатом и специфично транспортирующий молекулы биотина [31].

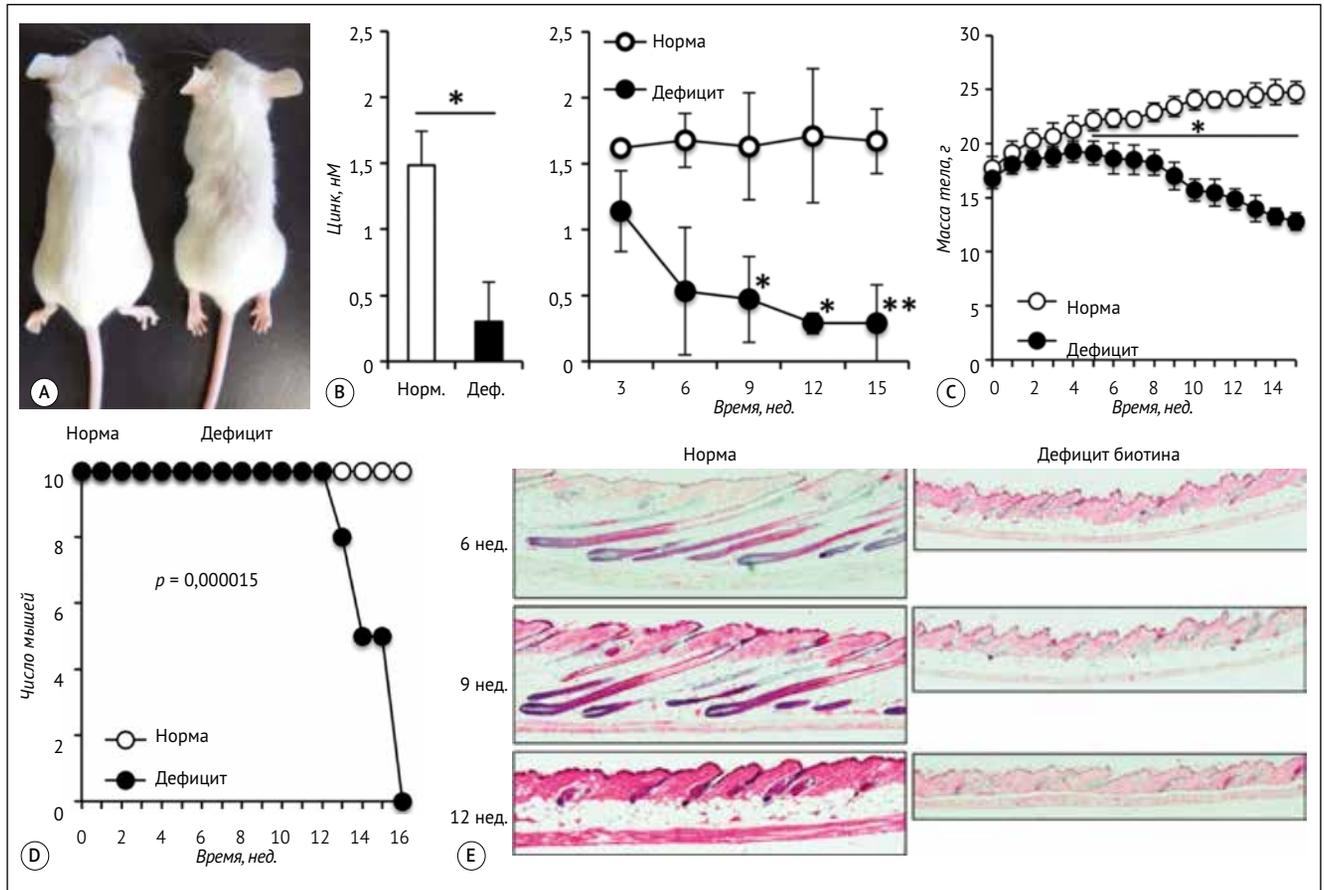
Попадая внутрь клеток, биотин *увеличивает экспрессию кератинов в кератиноцитах волосяных фолликулов*. В клетках дермальных сосочков отмечается повышение экспрессии генов, способствующих росту волос. Содержание меланина в эпидермальных меланоцитах, подвергшихся воздействию УФО, снижается при воздействии биотина [32].

Показан *благоприятный эффект D-биотина при лечении заболеваний шерсти и кожи у собак*. Собак с заболеваниями шерсти и кожи ($n = 119$) лечили биотином (приблизительно 5 мг биотина на 10 кг массы тела в день) в течение 3–5 нед. До лечения у животных проявлялись типичные симптомы гиповитаминоза B7: тусклая шерсть, ломкость волос, выпадение волос, шелушение кожи, зуд или дерматит. После лечения биотином все симптомы исчезали в 60% случаев, в 31% было отмечено улучшение и только в 9% случаев не было зафиксировано никакого эффекта. Разные породы реагировали на терапию биотином по-разному: например, у пуделей реакция была ниже (отсутствие эффекта в 6 из 11 случаев), чем у овчарок (улучшение наблюдалось у всех собак, 14 из 29 овчарок были полностью излечены) [33].

Биотин необходим для гомеостаза цинка в коже. Эпидермальные кератиноциты мышей, получавших диету с дефицитом цинка, секретировали больше АТФ, чем кератиноциты мышей (в возрасте от 5 до 21 нед.), получавших диету с достаточным содержанием цинка. Эпидермальные клетки Лангерганса отсутствуют у Zn-дефицитных мышей. Клетки Лангерганса высоко экспрессируют CD39, который мощно гидролизует АТФ до аденозинмонофосфата (АМФ). Таким образом, недостаток клеток Лангерганса у Zn-дефицитных мышей приводит к развитию АТФ-опосредованного раздражающего контактного дерматита. У мышей с дефицитом биотина наблюдалось снижение уровня цинка в сыворотке, исчезновение эпидермальных клеток Лангерганса и усиление выработки АТФ в коже и проявление дерматита (рис. 3) [34].

Добавки биотина в ячменно-пшеничный рацион улучшали состояние ног и кожи свиноматок с дефицитом витамина. Шестнадцать свиноматок с искусственно созданным дефицитом биотина были разделены на группы по 4 животных, в которых получали рацион на основе ячменя и пшеницы без яичного белка и без биотина (контроль) или с добавлением одного из 3 количеств биотина (100, 200 или 400 мкг/кг). Дотации биотина дозозависимо снижали ($p < 0,05$) частоту поражений кожи ног/копыт и сухость кожи ног [35]. Дефицит биотина – причина отека и изъязвления стоп у бройлеров [36].

● **Рисунок 3.** Эффекты дефицита биотина и цинка
 ● **Figure 3.** Effects of biotin and zinc deficiency



Примечание. А – 5-нед. самки мышей BALB/c получали диету с достаточным содержанием биотина (ВА) (контрольная диета) или диету с дефицитом биотина (ВД) в течение 12 нед. В – уровни цинка в сыворотке мышей с достаточным содержанием цинка (ЗА) и с дефицитом цинка (ЗД) после употребления ЗА (контроль) и диеты ЗД в течение 7 нед. (левая панель). Уровни цинка в сыворотке мышей ВА и ВД, получавших диеты ВА (контроль) и ВД в течение указанных недель (правая панель). Анализировали по 5 мышей каждой группы. С – динамика массы тела мышей ВА и ВД. D – динамика выживаемости мышей ВА и ВД. Анализировали по 19 мышей каждой группы. E – изменение фенотипа кожи мышей ВА и ВД после потребления диет ВА и ВД в течение указанных недель (окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$). Данные из 3 независимых экспериментов. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Молекулярные механизмы реализации эффектов D-биотина на кожу и ее придатки могут вовлекать различные ростовые факторы: показано *регулирование сигнальных путей ростовых факторов (IGF-1, FGF, KGF, HGF, VEGF, SIRT-1, Wnt и бета-катенина)* [37]. Стволовые клетки волосяного фолликула (СКВФ) обуславливают циклический рост волосяных фолликулов. В активации роста СКВФ участвуют различные факторы роста, в т. ч. сигнальные пути Wnt, Sonichedgehog, Notch и подавление сигналов апоптоза. В частности, происходящая при участии биотина активация сигнального каскада Wnt/ β -катенин приводит к активации белков циклина D1 (инициирует синтез ДНК и приводит к повышению жизнеспособности СКВФ), Мус (активация СКВФ за счет увеличения выработки лактата, повышение жизнеспособности СКВФ), Axin2 (способствует миграции клеток сосочка), Lef1 (активирует дифференцировку СКВФ, повышает уровень сигнала Sonichedgehog) [38].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ТОКСИЧНОСТЬ БИОТИНА

Биотин содержится в печени, почках, дрожжах, бобовых, цветной капусте, орехах. Как было отмечено выше, к снижению содержания биотина может привести его недостаточное поступление с пищей, усиленный катаболизм

биотина (например, при курении), чрезмерное употребление сырых яиц, в белке которых содержится вещество авидин, способное связываться с биотином. Ежедневный прием 10–20 сырых яиц через 3–10 нед. вызывает острый недостаток биотина в организме, который проявляется шелушением кожи, дерматитом рук, ощущением вялости, сонливости; снижается аппетит, возникает тошнота, позже может присоединиться анемия.

Дефицит витамина в организме может возникнуть при нарушениях пищеварения, связанных с атрофией слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, при длительном гемодиализе, лечении антиконвульсантами и антибиотиками. При беременности часто развивается дефицит биотина, что приводит к порокам развития плода [39].

Биотин вступает в лекарственное взаимодействие с антиконвульсантами (включая карбамазепин, примидон, фенитоин и фенобарбитал). Антиконвульсанты уменьшают содержание биотина в плазме за счет ингибирования его абсорбции в кишечнике и усиления его катаболизма [40, 41].

Биотин характеризуется фармакокинетическими показателями, указывающими на высокую усвояемость и хорошее выведение. В перекрестном исследовании

телят при однократном приеме *per os* (40 мг) или внутривенном применении (5 мг) биодоступность биотина составила 48% [42]. Прием биотина не влиял на почечную экскрецию других водорастворимых витаминов или на их метаболизм [43]. Исследования биотина с радиоактивными метками ($[^{14}\text{C}]$ биотин, $[^3\text{H}]$ биотин) на свиньях показали преимущественное накопление биотина в мышцах (10–23%) и в почках (2,8–6,4%) [44]. В экспериментах на крысах введение биотина в дозе 38,4 мг/кг/сут соответствует дозе 300 мг/сут для человека массой 70 кг, средняя концентрация биотина в тканях головного мозга составила примерно 2,5 ммоль/л [43], что более чем достаточно для реализации фармакологических эффектов биотина.

У человека при приеме биотина в дозах до 20 мг степень выведения с мочой и метаболиты примерно одинаковы как при внутривенном, так и при пероральном применении. Этот факт указывает на биодоступность биотина, близкую к 100% и при пероральном приеме, и при внутривенном введении [45].

Примерно до 81% от общего биотина в плазме крови человека находится в свободном состоянии, 12% биотина связано ковалентными связями, а 7% – нековалентными. Основная часть биотина при пероральном приеме $[^{14}\text{C}]$ биотина крысами не метаболизируется (51%). Основные метаболиты биотина, определяемые через 24 ч в моче, – биснорбиотин (т. е. биотин с двумя $-\text{CH}_2-$ группами в боковой цепи вместо четырех, 29%) и биотина сульфоксид (10%). В течение 24 ч с мочой выводится 60% принятого биотина, с желчью выводится всего лишь 1,9% от принятого биотина [44].

Как показали исследования на здоровых волонтерах, принимавших от 30 до 100 мкг/сут биотина, участники существенно различались в биологической потребности в биотине [46]. Для одних было достаточно 30 мкг/сут биотина, чтобы признаки дефицита не развивались (синдром Вернике-Корсакова, глюкозотолерантность). Для других участников лишь доза в 100 мкг/сут позволяла нивелировать признаки гиповитаминоза. Поэтому была сформулирована концепция вариабельности биологической дозы биотина: от 30 до 100 мкг/сут для взрослых и от 10 до 30 мкг/сут для детей [47].

Биотин характеризуется низкой токсичностью даже при превышении рекомендуемых норм физиологического потребления в десятки раз (мегадозы), не оказывая негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие плода. При подкожном введении мышам сверхвысокой дозы биотина (50 мг/кг) не установлено значительного влияния на массу яичников, матки и печени, прирост массы тела крыс был также в норме, только немного увеличивая нерегулярность менструального цикла и несколько снижая массу тела новорожденного потомства и плаценты. Гистологическое исследование не показало признаков поражения яичников. Не обнаружено признаков токсичности, изменения поведенческих реакций или повышения смертности [48] или сколько-нибудь заметного негативного влияния на репродукцию и эмбриональное развитие [49]. Доза, вызывающая гибель 50% животных

(LD50), составила более 10 000 мг/кг для мышей¹, что соответствует нетоксичным соединениям.

Клинические исследования, в которых биотин применялся в дозах 100–600 мг/сут у пациентов с рассеянным склерозом, показали, что общее число нежелательных эффектов (достаточно умеренных – таких как транзиторная диарея) не отличалось от групп плацебо [44, 50]. Данные по безопасности клинического применения биотина в высоких дозах позволяют утверждать отсутствие нежелательных явлений даже при приеме таких сверхвысоких доз биотина².

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИМЕНЕНИЯ БИОТИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ: ЛЕЧЕНИЕ АЛОПЕЦИИ, АКНЕ И НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ НОГТЕЙ

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование показало, что внутримышечные инъекции биотина (5 мг/сут) и декспантенола (250 мг/сут) в течение 6 нед. эффективны при лечении диффузного выпадения волос у женщин ($n = 41$). Количество выпадения волос и общая густота волос значительно улучшились (значение $p < 0,04$) без каких-либо побочных эффектов. Эффективность лечения диффузной формы алопеции биотином может быть усилена в комбинации с декспантенолом [51].

У многих пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) наблюдается выпадение волос. Сыворотка для волос, содержащая биотин, медь, ниацинамид, гиалуроновую кислоту, тиамин, рибофлавин, была апробирована у 1000 женщин 25–50 лет с диагнозом СПКЯ в сочетании с алопецией. Статистически значимые улучшения состояния волос (общая скорость выпадения волос, текстура волос, объем волос и зуд кожи головы) наблюдались через 6 мес. лечения [52].

Ятрогенная алопеция может вызываться приемом антиконвульсантов, провоцирующих снижение активности биотинидазы. В исследовании с участием 75 педиатрических пациентов 6–10 лет показана эффективность биотина при недостаточности биотинидазы, связанной с приемом вальпроатов. Пациенты были разделены на 3 группы: в группе А ($n = 25$) пациенты принимали вальпроаты в дозе $28,7 \pm 8,5$ мкг/кг/сут, в группе Б – $41,6 \pm 4,9$ мг/кг/сут, в группе В – $54,5 \pm 5,8$ мг/кг/сут. Концентрация вальпроатов в крови по группам А, Б и В составила $40,9 \pm 13,2$, $86,28 \pm 11,5$ и $137 \pm 14,5$ мкг/мл соответственно. Активность биотинидазы была значительно снижена в группе Б ($1,22 \pm 1,11$ ммоль/мин/л) и В ($0,97 \pm 0,07$ ммоль/мин/л) по сравнению с контролем ($5,20 \pm 0,90$ ммоль/мин/л). Симптомы повреждения кожи и волос (сыпь, алопеция) значительно уменьшились после приема биотина в дозе 10 мг/сут во всех группах [53].

Дополнение биотином терапии акне способствует улучшению состояния кожи. Дело в том, что изотретиноин

¹ Informatics Inc. *Scientific literature reviews on generally recognized as safe (GRAS) food ingredients. Biotin.* Prepared for the FDA. Dated June. NTIS PB -234 890, 1974.

² Ibid.

(ретиноид, активная форма витамина А), использующийся для лечения акне, снижает активность биотинидазы. Среди побочных эффектов изотретиноина – кожно-слизистые реакции, ксероз и эритема кожи. Пациенты с тяжелой кистозной формой акне ($n = 42$) получали изотретиноин в дозе 0,5 мг/кг/сут. Показано статистически значимое повышение уровня печеночных ферментов и липопротеинов низкой плотности. Активность биотинидазы достоверно снижалась ($2,50 \pm 0,8$ нмоль/мин/л) по сравнению с исходными значениями ($4,70 \pm 0,89$ нмоль/мин/л, $p < 0,001$) и контролем ($5,2 \pm 0,9$ нмоль/мин/л, $p < 0,001$) [54]. Таким образом, терапия акне ретиноидами не должна проводиться без компенсации возникающего функционального дефицита биотина.

Пациенты с акне, получавшие изотретиноин (0,5 мг/кг/сут, $n = 60$), были разделены на 2 группы – А (только ретиноид) и В (ретиноид + 10 мг/сут биотина). В группе В пропорция волос в анагене увеличилась ($p = 0,034$), а пропорция телогеновых волос, наоборот, снизилась ($p = 0,003$). В динамике лечения влажность кожи значительно снизилась в группе А ($p = 0,001$), но сохранялась при приеме биотина (группа В, $p = 0,43$) [55].

Клинические испытания приема биотина *per os* пациентами с нарушениями структуры ногтей показали улучшение упругости, твердости и толщины ломких ногтей [56].

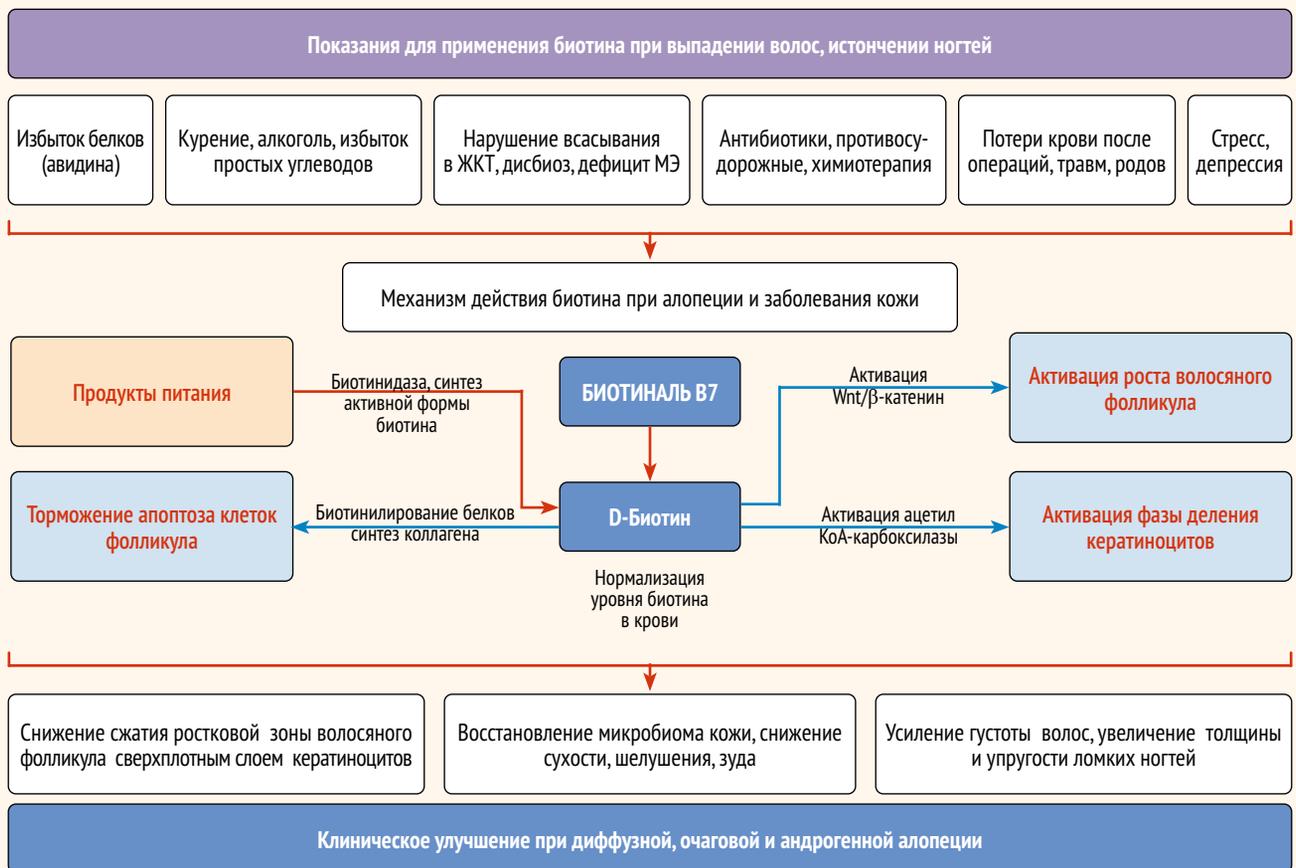
На рис. 4 показано разнообразие механизмов патофизиологического действия D-биотина.

Например, лечение пациентов с синдромом ломких ногтей ($n = 50$) лаком на основе гидроксипропилхитозана связано с клинически значимым улучшением состояния ногтей. Комбинация нанесения лака с пероральным приемом биотина (10 мг/сут) связана с усилением положительного терапевтического эффекта через 4 мес. Состояние ногтей оценивалось в соответствии с показателями шкалы тяжести ониходистрофии OGSS, оценивающей дистрофию ногтей, пластинчатое и продольное расщепление, дисхромию и ямки. В конце исследования процент пациентов со снижением OGSS на 50% по сравнению с исходным уровнем составил 53% в группе лака и 80% в группе лак + биотин ($p = 0,05$). Оба варианта лечения хорошо переносились. На рис. 5 показаны некоторые клинические примеры целевых пальцев стоп в начале лечения и через 4 мес. лечения. Побочных эффектов приема биотина отмечено не было [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алопеция, нарушения структуры кожи и ногтей являются характерными особенностями дефицита ряда витаминов и микроэлементов и прежде всего дефицита биотина. Клинико-эпидемиологические исследования указали на влияние D-биотина за счет активирующего

- **Рисунок 4.** Биотин в контексте лечения алопеции, нарушений структуры кожи и ногтей
- **Figure 4.** Biotin in the context of the treatment of alopecia, skin and nail structure disorders



- **Рисунок 5.** Фотографии пальцев ног 6 пациентов, прошедших лечение D-биотином (10 мг/сут) и лаком на основе гидроксипропилхитозана
- **Figure 5.** Photos of toes of 6 patients treated with D-biotin (10 mg/day) and hydroxypropyl chitosan varnish



влияния на стадии анагена на различные виды алопеции: диффузной, андрогенной, очаговой и др. Для достижения максимального эффекта на состояние волос, кожи и ногтей необходимо применение биотина в дозах, измеряющихся в миллиграммах, а не микрограммах. В большинстве витаминно-минеральных комплексов биотин отсутствует или, в лучшем случае, содержится в дозах 20–200 мкг/сут, недостаточных для лечения алопеции. Исключение составляет первый лекарственный препарат с единственным биологически активным D-биотином Биотиналь В7, одна таблетка которого содержит мегадозу D-биотина – 10 мг. Лекарственный препарат Биотиналь В7 (ЛП-N002640-РГ от 29.06.2023) может стимулировать рост волос и улучшать их качество, производя видимый эффект при применении в течение месяца.

Поступила / Received 18.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.07.2024
Принята в печать / Accepted 05.07.2024



Список литературы / References

- Олисова ОЮ, Егорова КГ. Богатая тромбоцитами плазма в терапии нерубцовых алопеций. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014;17(6):60–62. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1560-9588/article/view/36950>.
Olisova OYu, Egorova KG. Platelet-rich plasma in the treatment of nonscarring alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2014;17(6):60–62. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1560-9588/article/view/36950>.
- Ablon G. A Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy of an Oral Supplement in Women with Self-perceived Thinning Hair. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(11):28–34. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23198010/>.
- Ho CH, Sood T, Zito PM. *Androgenetic Alopecia*. In: StatPearls. 2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613674/>.
- Fu S, Song X. The clinical and immunological features of alopecia areata following SARS-CoV-2 infection or COVID-19 vaccines. *Expert Opin Ther Targets*. 2024;28(4):273–282. <https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2344696>.
- Bukhari AE, AlDosari DA, AlDosari MA, Muqrin RF, Moazin OM, Almutiq MM et al. COVID-19-induced hair shedding and related risk factors: A Saudi perspective. *J Family Med Prim Care*. 2023;12(12):3304–3311. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_314_23.
- Kanti V, Röwert-Huber J, Vogt A, Blume-Peytavi U. Cicatricial alopecia. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(4):435–461. <https://doi.org/10.1111/ddg.13498>.
- Kanti V, Constantinou A, Reygagne P, Vogt A, Kottner J, Blume-Peytavi U. Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(10):1976–1983. <https://doi.org/10.1111/jdv.15735>.
- Jeon JJ, Jung SW, Kim YH, Parisi R, Lee JY, Kim MH et al. Global, Regional, and National Epidemiology of Alopecia Areata: A Systematic Review and Modelling Study. *Br J Dermatol*. 2024;191(5):325–335. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae058>.
- Lai WY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Systemic treatments for alopecia areata: A systematic review. *Australas J Dermatol*. 2019;60(1):e1–e13. <https://doi.org/10.1111/ajd.12913>.
- Гаджигороева АГ. *Клиническая трихология*. М.: Практическая медицина; 2014. 184 с.
- Аравийская ЕР, Михеев ГН, Мошкालова ИА, Соколовский ЕВ. *Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии*. СПб.: СОТИС; 2003. 176 с.
- Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(1):51–70. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0278-6>.
- Lipner SR. Update on Biotin Therapy in Dermatology: Time for a Change. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(12):1264–1265. <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4946>.
- Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SK. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008;3(6):715–724. <https://doi.org/10.1586/17446651.3.6.715>.
- Daniells S, Hardy G. Hair loss in long-term or home parenteral nutrition: are micronutrient deficiencies to blame? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(6):690–697. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32833e0e02>.
- Schulpis KH, Nyalala JO, Papakonstantinou ED, Leonidiadis L, Livaniou E, Ithakissios D, Georgala S. Biotin recycling impairment in phenylketonuric children with seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol*. 1998;37(12):918–921. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00603.x>.
- Piraccini BM, Berardesca E, Fabbrocini G, Micali G, Tosti A. Biotin: overview of the treatment of diseases of cutaneous appendages and of hyperseborrhea. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(5):557–566. <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06434-4>.
- Mock DM. Skin manifestations of biotin deficiency. *Semin Dermatol*. 1991;10(4):296–302. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1764357/>.
- Trueb RM. Serum Biotin Levels in Women Complaining of Hair Loss. *Int J Trichology*. 2016;8(2):73–77. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.188040>.
- El-Esawy FM, Hussein MS, Ibrahim Mansour A. Serum biotin and zinc in male androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(5):1546–1549. <https://doi.org/10.1111/jocd.12865>.
- Bahmer FA, Bader M. Skin changes in chronic alcoholism with special reference to the zinc and biotin content of the serum. *Z Hautkr*. 1987;62(9):691–695. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3617866/>.
- Watanabe T, Yasumura S, Shibata H, Fukui T. Biotin status and its correlation with other biochemical parameters in the elderly people of Japan. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(1):48–53. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10720454>.
- Funghini S, Tonin R, Malvagia S, Caciotti A, Donati MA, Morrone A, la Marca G. High frequency of biotinidase deficiency in Italian population identified by newborn screening. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100689. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100689>.
- Wolf B, Adam MP, Feldman J, Mirzaa GH, Pagon RA, Wallace SE et al. *Biotinidase Deficiency*. 2000 Mar 24 [updated 2023 May 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301497/>.
- Tankeu AT, Van Winckel G, Elmers J, Jaccard E, Superti-Furga A, Wolf B, Tran C. Biotinidase deficiency: What have we learned in forty years? *Mol Genet Metab*. 2023;138(4):107560. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107560>.
- Saleem F, Soos MP. Biotin Deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613531/>.
- Waldrop GL, Holden HM, St Maurice M. The enzymes of biotin dependent CO₂ metabolism: what structures reveal about their reaction mechanisms. *Protein Sci*. 2012;21(11):1597–1619. <https://doi.org/10.1002/pro.2156>.

28. Zemleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2008;3(6):715–724. <https://doi.org/10.1586/17446651.3.6.715>.
29. Снарская ЕС, Гришина ВБ. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(4):49–55. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/diffuznaya-alopetsiya-i-metod-ee-kompleksnoy-korreksii.pdf>.
30. Snarskaya ES, Grishina VB. Diffuse alopecia and a method for its complex correction. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015;18(4):49–55. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/diffuznaya-alopetsiya-i-metod-ee-kompleksnoy-korreksii.pdf>.
31. Whitehead CC, Bannister DW. Aspects of metabolism related to the occurrence of skin lesions in biotin-deficient chicks. *Br Poult Sci.* 1981;22(5):467–472. <https://doi.org/10.1080/00071688108447911>.
32. Grafe F, Wohlrab W, Neubert RH, Brandsch M. Transport of biotin in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2003;120(3):428–433. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12058.x>.
33. Duchi S, Rebollo Torregrosa P, Hajji A, Molho D, Shkoor R, Saada NA et al. The formulation and in vitro evaluation of WS Biotin, a novel encapsulated form of D-Biotin with improved water solubility for hair and skin treatment applications. *Int J Cosmet Sci.* 2024;46(1):119–129. <https://doi.org/10.1111/ics.12914>.
34. Frigg M, Schulze J, Volker L. Clinical study on the effect of biotin on skin conditions in dogs. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 1989;131(10):621–625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2602924/>.
35. Ogawa Y, Kinoshita M, Sato T, Shimada S, Kawamura T. Biotin Is Required for the Zinc Homeostasis in the Skin. *Nutrients.* 2019;11(4):919. <https://doi.org/10.3390/nu11040919>.
36. Misir R, Blair R. Effect of biotin supplementation of a barley-wheat diet on restorer of healthy feet, legs and skin of biotin deficient sows. *Res Vet Sci.* 1986;40(2):212–218. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3704339/>.
37. Harms RH, Simpson CF. Biotin deficiency as a possible cause of swelling and ulceration of foot pads. *Poult Sci.* 1975;54(5):1711–1713. <https://doi.org/10.3382/ps.0541711>.
38. Demir B, Cicek D, Orhan C, Er B, Erten F, Tuzcu M et al. Effects of a Combination of Arginine Silicate Inositol Complex and a Novel Form of Biotin on Hair and Nail Growth in a Rodent Model. *Biol Trace Elem Res.* 2023;201(2):751–765. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03176-9>.
39. Hu XM, Li ZX, Zhang DY, Yang YC, Fu SA, Zhang ZQ et al. A systematic summary of survival and death signalling during the life of hair follicle stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):453. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02527-y>.
40. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio LA. Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(3):166–169. <https://doi.org/10.1159/000462981>.
41. Mock DM, Dyken ME. Biotin catabolism is accelerated in adults receiving long-term therapy with anticonvulsants. *Neurology.* 1997;49(5):1444–1447. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1444>.
42. Said HM, Redha R, Nylander W. Biotin transport in the human intestine: inhibition by anticonvulsant drugs. *Am J Clin Nutr.* 1989;49(1):127–131. <https://doi.org/10.1093/ajcn/49.1.127>.
43. Frigg M, Straub OC, Hartmann D. The bioavailability of supplemental biotin in cattle. *Int J Vitam Nutr Res.* 1993;63(2):122–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8407161/>.
44. Sawamura H, Fukuwatari T, Shibata K. Effects of excess biotin administration on the growth and urinary excretion of water-soluble vitamins in young rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2007;71(12):2977–2984. <https://doi.org/10.1271/bbb.70381>.
45. Saint Paul LP, Debruyne D, Bernard D, Mock DM, Defer GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MD1003 (high-dose biotin) in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(3):327–344. <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1136288>.
46. Zemleni J, Mock DM. Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(3):504–508. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.504>.
47. Zemleni J, Mock DM. Utilization of biotin in proliferating human lymphocytes. *J Nutr.* 2000;130(2):335S–337S. <https://doi.org/10.1093/jrn/130.2.335S>.
48. Подколзин АА, Гуревич КГ. Действие биологически активных веществ в малых дозах. М.: КМК; 2002. 170 с.
49. Fiume MZ; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of biotin. *Int J Toxicol.* 2001;20(4 Suppl):1–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11800048/>.
50. Watanabe T. Morphological and biochemical effects of excessive amounts of biotin on embryonic development in mice. *Experientia.* 1996;52(2):149–154. <https://doi.org/10.1007/BF01923361>.
51. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Toutou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2):159–169. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.01.005>.
52. Samadi A, Ketabi Y, Firooz R, Firooz A. Efficacy of intramuscular injections of biotin and dexpanthenol in the treatment of diffuse hair loss: A randomized, double-blind controlled study comparing two brands. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15695. <https://doi.org/10.1111/dth.15695>.
53. Khare S. Efficacy of Dr. SKS Hair Booster Serum in the Treatment of Female Pattern Alopecia in Patients With PCOS: An Open-Label, Non-randomized, Prospective Study. *Cureus.* 2023;15(9):e44941. <https://doi.org/10.7759/cureus.44941>.
54. Schulpis KH, Karikas GA, Tjamouranis J, Tsakiris S. Low serum biotinidase activity in children with valproic acid monotherapy. *Epilepsia.* 2001;42(10):1359–1362. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.47000.x>.
55. Schulpis KH, Georgala S, Papakonstantinou ED, Michas T, Karikas GA. The effect of isotretinoin on biotinidase activity. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1999;12(1-2):28–33. <https://doi.org/10.1159/000029843>.
56. Aksac SE, Bilgili SG, Yavuz GO, Yavuz IH, Aksac M, Karadag AS. Evaluation of biophysical skin parameters and hair changes in patients with acne vulgaris treated with isotretinoin, and the effect of biotin use on these parameters. *Int J Dermatol.* 2021;60(8):980–985. <https://doi.org/10.1111/ijd.15485>.
57. Lipner SR, Scher RK. Biotin for the treatment of nail disease: what is the evidence? *J Dermatolog Treat.* 2018;29(4):411–414. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1395799>.
58. Chiavetta A, Mazzurco S, Secolo MP, Tomarchio G, Milani M. Treatment of brittle nail with a hydroxypropyl chitosan-based lacquer, alone or in combination with oral biotin: A randomized, assessor-blinded trial. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13028. <https://doi.org/10.1111/dth.13028>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Концепция и дизайн исследования – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Написание текста – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Сбор и обработка материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Обзор литературы – О.А. Громова
 Анализ материала – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Статистическая обработка – И.Ю. Торшин
 Редактирование – И.Ю. Торшин, О.А. Громова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Ю. Торшин, О.А. Громова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Study concept and design – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Text development – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Collection and processing of material – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Literature review – Olga A. Gromova
 Material analysis – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Statistical processing – Ivan Yu. Torshin
 Editing – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova
 Approval of the final version of the article – Ivan Yu. Torshin, Olga A. Gromova

Информация об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2; unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Ivan Yu. Torshin, Cand. Sci. (Physcal. and Mathem.), Cand. Sci. (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia
Olga A. Gromova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control” of the Russian Academy of Sciences; 44, Bldg. 2, Vavilov St., Moscow, 119333, Russia; unesco.gromova@gmail.com