

# НОВОЕ В ТОПИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ

## Карасев Е.А.<sup>1</sup>, Лунькова А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Карасев Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, врач-трихолог, медицинский советник;

<sup>2</sup>Лунькова Анна Сергеевна – медицинский статистик, руководитель отдела,

научно-методический отдел,

ООО «Фарминновациш»,

г. Москва

**Аннотация:** андрогенетическая алопеция – многофакторное патологическое состояние, формирующееся в результате генетической чувствительности волосяных фолликулов к андрогенам, характеризующееся миниатюризацией волос и их прогрессирующим выпадением, которое ведёт у мужчин к облысению теменной и лобной областей, у женщин – к поредению волос в области центрального пробора головы с распространением на её боковые поверхности. Крайне широкая распространенность патологии, её серьезное отрицательное влияние на психологическое состояние и качество жизни пациентов, трудность и длительность лечения диктуют необходимость дальнейших поисков новых подходов к лечению. В работе представлены результаты клинической эффективности наружного применения лосьона ДЕКОПИЛЛ, содержащего такие ингредиенты, как олеаноловая кислота, эпигенин и биотинил-трипептид, направленные на снижение основных патогенетических факторов развития АГА.

**Ключевые слова:** андрогенетическая алопеция, дегидротестостерон, 5 $\alpha$ -редуктаза, миноксидил, олеаноловая кислота, эпигенин, биотинил-трипептид.

УДК 616.594.12

### Актуальность проблемы и современные подходы к её решению.

Андрогенетическая алопеция (АГА) – мультифакториальное патологическое состояние, обусловленное особой метаболической активностью андрогенов в волосяных фолликулах, характеризующееся миниатюризацией волос и их прогрессирующим выпадением в участках и ведущее у мужчин к облысению теменной и лобной областей, у женщин – к поредению волос в области центрального пробора головы с распространением на её боковые поверхности [3].

АГА – наиболее частая причина облысения, которая, усугубляясь с возрастом, поражает до 80% мужчин и до 42% женщин среди представителей европеоидной расы [19].

Вопрос о том, является ли АГА физиологическим, нормальным процессом или патологией остаётся открытым [3]. Но, из-за важности волос в социально-культурном контексте, АГА вызывает выраженные негативные психосоциальные эффекты (снижение самооценки, неудовлетворенность имиджем или внешним видом тела, восприятие старения и эмоциональный стресс) и снижает качество жизни как у женщин [2], так и у мужчин, особенно молодых [14, 7], что стимулирует дальнейшее изучение патогенеза АГА и совершенствование методов лечения.

В патогенезе АГА основную роль играют два фактора – генетический и андрогенный.

Наследуемость АГА составляет более 80% [23]. В ходе молекулярно-генетических исследований определено более 200 областей в геноме, связанных с предрасположенностью к АГА. Наиболее сильно ассоциированным с заболеванием является регион, расположенный на длинном плече X-хромосомы, остальные расположены на аутосомах [15]. На сегодняшний день кандидатными генами, ответственными за развитие АГА, считаются гены, кодирующие гистоновые деацетилазы 4 и 9, молекулу Wnt10a и андрогеновый рецептор (AR) [16]. Благодаря работе последнего выявлено основное звено патогенеза АГА – нарушение метаболизма андрогенов в коже волосистой части головы (ВЧГ) [1].

Ключевую роль в этом процессе играет дигидротестостерон (ДНТ), синтезирующийся в тканях организма из тестостерона под действием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы и превосходящий в 5 раз тестостерон по константе связывания с AR [30].

И у мужчин, и у женщин наблюдается более высокая экспрессия как 5 $\alpha$ -редуктазы 1 и 2 типа [28], так и AR [17] в волосяных фолликулах лобно-теменной зоны по сравнению с другими отделами ВЧГ. Андрогены, связываясь с AR, образуют комплекс рецептор-лиганд. Комплекс транслоцируется в ядра папиллярных клеток дермы, где, при модулирующем влиянии ряда белков-кофакторов, связывается с андроген-чувствительной единицей в промоторной области андроген-регулируемых генов, индуцируя их транскрипцию и, соответственно, изменение продукции аутокринных и паракринных регуляторных факторов, которые влияют на саморазвитие или рост эпителиальных фолликулярных компонентов, как самостоятельно, так и через перекрестное подавление основного механизма дифференцировки клеток волосяного фолликула и цикла роста волоса – сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин.

Повышение при АГА экспрессии таких пептидных факторов, как TGF- $\beta$  (1 и 2), IL-6, индуцируемая NO-синтаза (iNOS), SCF, уменьшение IGF-1 торможение передачи сигналов Wnt, считаются ответственными за сокращение анагена, удлинение телогена, миниатюризацию ВФ, ингибирование

удлинения стержней волос за счёт подавления пролиферации клеток матрикса, регрессии волосяных фолликулов за счёт апоптоза фолликулярных кератиноцитов, а также депигментацию пораженных АГА волос при сохранении популяции меланоцитов [5].

Помимо генетической предрасположенности, различные средовые факторы, такие как воздействие ультрафиолета, снижение длительности сна, повышенный стресс, высокий индекс массы тела, нарушение кровообращения вследствие курения, артериальной гипертензия и гиперинсулинемия, вызывая хроническое микровоспаление, оксидативный стресс и снижение кровообращения (нарушение питания) фолликулов вызывают ухудшение течения АГА, что было наглядно продемонстрировано как в исследовании на близнецах [10, 11], так и в популяционных исследованиях [30, 31].

Важно отметить, что АГА, как и другие виды нерубцовой алопеции, является потенциально обратимой, так как при миниатюризации фолликула стволовые клетки некоторое время сохраняют свою функциональность, следовательно, возможна регенерация фолликула из этих стволовых клеток [9], что открывает возможности для лечения АГА.

В настоящее время существует множество методов лечения АГА, направленные на один или несколько точек патогенеза АГА: топическая терапия, препараты системного действия, инъекционные методики доставки белков – собственных факторов роста в кожу волосистой части головы (плазмотерапия), физиотерапия с использованием различных физических методов воздействия, а также хирургическая пересадка волос [19].

Операции по пересадке андрогенрезистентных фолликулов в зону облысения из интактных участков кожи достаточно эффективны, особенно при выраженных стадиях АГА, но высокая стоимость, опасения пациентов перед оперативным вмешательством, возможные осложнения, недостаточная приживаемость пересаженных волос, необходимость периода реабилитации и применения терапевтических средств для сохранения андроген-чувствительных фолликулов на пораженных АГА зонах резко сокращают количество пациентов, выбирающих этот способ лечения.

Физиотерапевтические методики с курсовым применением низкоинтенсивного лазерного излучения, фототерапии и других физических факторов хорошо переносятся пациентами, однако показывают скромную эффективность в рамках монотерапии, чаще всего являются дополнительными к другим методом лечения АГА, требуя при этом от пациентов дополнительных временных и материальных затрат для регулярных визитов в клинику, что уменьшает приверженность пациентов к терапии этими методиками.

Инъекционные методики, безусловно, являются эффективным способом доставки в кожу действующих веществ, однако выраженные болезненные ощущения, а также необходимость регулярных визитов останавливает многих пациентов от прохождения полного курсового протокола лечения.

Опросы дерматологов [26] демонстрируют непопулярность инвазивных и аппаратных методов лечения АГА.

В связи с этим дальнейший обзор лечения АГА будет сконцентрирован на топической терапии.

Патогенез АГА открывает 3 основных точки приложения терапии на уровне волосяных фолликулов: снижение внутритканевого преобразования тестостерона в DHT за счёт ингибирования 5 $\alpha$ -редуктазы, улучшение кровоснабжения фолликула и стимуляция его роста сигнальными пептидами.

Среди новейших ингибиторов активности 5 $\alpha$ -редуктазы – следует сказать об олеаноловой кислоте – пентациклическом тритерпеноидном соединении. Олеановая кислота встречается в растениях [18], в качестве активного ингредиента, полученного из листьев оливы (*Olea europaea*), она включена в состав средства для наружной терапии – лосьона «ДЕКОПИЛЛ» (компания CHARISMO, USA). Исследования показали, что помимо известной антиоксидантной, противоопухолевой, гепатопротекторной, противовоспалительной и антигипертензивной биологической активности [4], у олеаноловой кислоты *ex vivo* наблюдается способность дозозависимо тормозить преобразование тестостерона в DHT за счёт ингибирования 5 $\alpha$ -редуктазы [22], блокируя тем самым основной механизм развития АГА.

Для усиления трофического эффекта совместно с ингибиторами 5 $\alpha$ -редуктазы в настоящее время используют вазодилататоры. Исторически из этой группы топически воздействующих субстанций использовался миноксидил в формах для наружного применения: пены и раствора для местного нанесения. Однако и при местном применении побочных эффектов не удается избежать [8, 12]. Так, в исследовании эффективности лечения АГА с помощью местно наносимого раствора миноксидила различные дерматологические побочные эффекты (зуд, дерматит, наблюдались у 14%, а рост волос в иных областях, помимо головы, – у 46% пациентов, использовавших 5% раствор препарата [20], а его отмена вызывала быстрое возвращение АГА в исходную стадию.

В качестве альтернативного топического вазодилататора предлагается флавоноид эпигенин, в большом количестве содержащийся в петрушке, луке, ромашке, чае и цитрусовых [29]. Среди разнообразных биологических эффектов этого флавоноида [13, 27] выделяется его вазодилатирующая активность [32], способствующая улучшению кровоснабжения тканей. Быстро увеличивая в эндотелиоцитах внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup> и активируя эндотелиальную синтазу оксида азота

(eNOS, NOS3) через её фосфорилирование по сигнальному пути фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt, эпигенин способен длительно (более 6 часов) увеличивать продукцию в стенках сосудов оксида азота NO [6], одного из ключевых эндогенных вазодилататоров. Кроме того, эпигенин увеличивает экспрессию самой eNOS, а за счёт увеличения экспрессии белков кавеолин-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) демонстрирует прямое ангиогенное действие [33]. Учитывая, что эпигенин также ингибирует индукцию повышенных при АГА провоспалительных индуцируемых NO-синтаз (iNOS, NOS2) [24], этот флавоноид представляется перспективной альтернативой топическому миноксидилу. В вышеупомянутом лосьоне ДЕКОПИЛЛ используется эпигенин, получаемый из вытяжки цитрусовых, не содержащей эфирных масел, что автоматически делает его гипоаллергенным.

Олеаноловой кислоте и эпигенину синергитичен матрикин биотинил-трипептид Gly-His-Lys, который является фактором роста. При его нанесении на кожу головы происходит стимуляция фибробластов [21], синтеза ламинина-5, синтеза коллагена 4-го типа, активация клеточного метаболизма и рост волосающегося фолликула [25]. В эксперименте данное соединение ускоряет рост волос эквивалентно миноксидилу, но при гораздо меньшей концентрации (1 мкМоль биотинил-трипептида эквивалентен по эффекту 10 мкМоль миноксидила) [22].

Все указанные ингредиенты – олеаноловая кислота, эпигенин и биотинил-трипептид – являются основными действующими веществами лосьона ДЕКОПИЛЛ.

#### **Результаты клинической апробации ДЕКОПИЛЛа.**

С целью изучения клинической эффективности влияния комбинации активных ингредиентов на улучшение роста волос, мы применили лосьон ДЕКОПИЛЛ™ (ДЕКОПИЛЛ, Charismo™, Даллас, Техас, США) у пациентов с АГА.

Способ применения: 6 мерных пипеток лосьона наносится местно на теменную и лобную зоны волосистой части головы на ночь 1 раз в день в течение 3 месяцев.

#### **Клинический пример.**

*Пациент К., 45 лет. Диагноз: АГА 4 стадии по Норвуду. Проводилась монотерапия препаратом ДЕКОПИЛЛ (ТМ) местно по 5-7 мл на ночь на теменную и височную зоны волосистой части головы в течение 3 месяцев. Затем был сделан месячный перерыв, и терапия в течение еще одного месяца была применена повторно. Из побочных эффектов пациент отмечал небольшое чувство жжения в местах нанесения лосьона. Клиническую эффективность после ежедневного местного нанесения лосьона на кожу головы изучали с использованием фототихограмм. В течение 3 месяцев плотность волос в стадии анагена увеличилась на 30%, плотность волос в стадии телогена уменьшилась на 29%, а соотношение анаген/телоген (А/Т) увеличилось на 46% по сравнению с исходным уровнем. Также достигнуто значительное улучшение в количестве волос на 1 см<sup>2</sup> – плюс 39%. Макроскопическая картина до и после лечения представлена на фото (рис. 1).*



*Рис. 1. Пациент К. до и после декопиллотерапии (см. слева-направо)*

#### **Заключение**

Ни один из существующих методов лечения АГА не меняет генетически детерминированную дегидротестостерон-зависимую программу «старения» волосающихся фолликулов теменно-височной зоны ВЧГ, поэтому эффект от лечения носит временный характер. Лечение необходимо проводить в течение всей жизни пациента. Также необходимо исключать внутренние факторы (например, железодефицитную

анемию, эндокринные заболевания и пр.), совместно с АГА ухудшающие состояние волос и приводящие к их хроническому диффузному поредению.

Таким образом, препарат ДЕКОПИЛЛ, состоящий из комплекса биологически-активных соединений растительного происхождения (олеаноловой кислоты, эпигенина и биотинил-трипептида), созданный в соответствии с перспективными направлениями топической патогенетической терапии АГА, показал свою клиническую эффективность и безопасность при лечении пациентов с АГА.

### Список литературы

1. Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. и др. Физиология волосяных фолликулов // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2015. Т. 18. № 3. С. 51–54.
2. Грищенко Ю.В. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии андрогенетической алопеции у женщин: дис. Государственный институт усовершенствования врачей, 2011.
3. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Вертниева Е.Ю. Андрогенетическая алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению // Российский журнал кожных и венерических болезней, 2013. № 3. С. 53–57.
4. Ayeleso T., Matumba M., Mukwevho E. Oleanolic acid and its derivatives: biological activities and therapeutic potential in chronic diseases //Molecules, 2017. Т. 22. № 11. С. 1915.
5. Ceruti J.M., Leirós G.J., Balaña M.E. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles // Molecular and cellular endocrinology, 2018. Т. 465. С. 122-133.
6. Chen C.C., Ke W.H., Ceng L.H., Hsieh C.W., Wung B.S. Calcium-and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase by apigenin // Life sciences, 2010. Т. 87. № 23-26. С. 743-749.
7. Chyi L.W., Ta E.S.S., Lee C.K., Rehman N., Chao L.W., Keat T.C. Quality of Life in Adults with Androgenic Alopecia //Indian Journal of Public Health Research & Development, 2019. Т. 10. № 4. С. 1120-1125.
8. Friedman E.S., Friedman P.M., Cohen D.E., Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment // Journal of the American Academy of Dermatology, 2002. Т. 46. № 2. С. 309-312.
9. Garza L.A. et al. Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells //The Journal of clinical investigation, 2011. Т. 121. №. 2. С. 613-622.
10. Gatherwright J., Liu M.T., Gliniak C., Totonchi A., Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins //Plastic and reconstructive surgery, 2012. Т. 130. №. 6. С. 1219-1226.
11. Gatherwright J., Liu M.T., Amirlak B., Gliniak C., Totonchi A., Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to male alopecia: a study of identical twins //Plastic and reconstructive surgery, 2013. Т. 131. №. 5. С. 794e-801e.
12. Georgala S., Befon A., Maniatopoulou E., Georgala C. Topical use of minoxidil in children and systemic side effects //Dermatology, 2006. Т. 214. №. 1. С. 101.
13. Ginwala R., Bhavsar, R., Chigbu, D. I., Jain, P., Khan, Z. K. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin // Antioxidants, 2019. Т. 8. №. 2. С. 35.
14. Girman C.J., Rhodes T., Lilly F. R.W., Guo S.S., Siervogel R.M., Patrick D.L., Chumlea W. C. Effects of self-perceived hair loss in a community sample of men // Dermatology, 1998. Т. 197. №. 3. С. 223-229.
15. Hageaars S.P. et al. Genetic prediction of male pattern baldness //PLoS genetics, 2017. Т. 13. №. 2. С. e1006594.
16. Heilmann-Heimbach S. et al. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness // Nature communications, 2017. Т. 8. С. 14694.
17. Hibberts N.A., Howell A.F., Randall V.A. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp //Journal of Endocrinology. – 1998. Т. 156. С. 59-65.
18. Jäger S., Trojan H., Kopp T., Laszczyk M., Scheffler A. Pentacyclic triterpene distribution in various plants—rich sources for a new group of multi-potent plant extracts //Molecules, 2009. Т. 14. №. 6.
19. Kanti V. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version //Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018. Т. 32. №. 1. С. 11-22.
20. Lucky A.W., Piacquadro D.J., Ditre C.M., Dunlap F., Kantor I., Pandya A.G., Savin R.C., Tharp M.D. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss //Journal of the American Academy of Dermatology, 2004. Т. 50. №. 4. С. 541-553.

21. *Maquart F.X., Pickart L., Laurent M., Gillery P., Monboisse J.C., Borel J.P.* Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptide-copper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu<sup>2+</sup> // *FEBS letters*, 1988. T. 238. № 2. C. 343-346.
22. *Mas-Chamberlin C., Mondon P., Lamy F., Peschard O., Lintner K.* Reduction of hair-loss: matrikines and plant molecules to the rescue // *Proceedings of the 7th Scientific Conference of the Asian Society of Cosmetic Chemists (ASCS): Toward a New Horizon: Uniting Cosmetic Science with Oriental Wisdom*, 2005.
23. *Nyholt D.R., Gillespie N.A., Heath A.C., Martin N.G.* Genetic basis of male pattern baldness // *Journal of Investigative Dermatology*, 2003. T. 121. № 6. C. 1561-1564.
24. *Olszanecki R., Gebaska A., Kozłowski V.I., Gryglewski R.J.* Flavonoids and nitric oxide synthase // *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 2002. T. 53. № 4. C. 571.
25. *Pickart L.* The human tri-peptide GHK and tissue remodeling // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2008. T. 19. № 8. C. 969-988.
26. *Pindado-Ortega C. et al.* Prescribing Habits for Androgenic Alopecia among Dermatologists in Spain in 2017: A Cross-Sectional Study // *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 2018. T. 109. № 6. C. 536-542.
27. *Salehi B., Venditti, A., Sharifi-Rad M., Kręgiel D., Sharifi-Rad J., Durazzo A., Lucarini M., Santini A., Souto E.B., Novellino E., Antolak H., Azzini E., Setzer W.N., Antolak H.* The therapeutic potential of apigenin // *International journal of molecular sciences*, 2019. T. 20. № 6. C. 1305.
28. *Sawaya M.E., Price V.H.* Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia // *Journal of Investigative Dermatology*, 1997. T. 109. № 3. C. 296-300.
29. *Shukla S., Gupta S.* Apigenin: a promising molecule for cancer prevention // *Pharmaceutical research*, 2010. T. 27. № 6. C. 962-978.
30. *Su L.H., Chen L.S., Chen H.H.* Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: a community-based survey // *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. T. 69. № 2. C. e69-e77.
31. *Su L.H., Chen T.H.H.* Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey // *British Journal of Dermatology*, 2010. T. 163. № 2. C. 371-377.
32. *Sukandar E.Y., Ridwan A., Sukmawan Y.P.* Vasodilation Effect of Oleanolic Acid and Apigenin as a Metabolite compound of *Anredera cordifolia* (Ten) V Steenis on isolated rabbit aortic and frog heart // *Int. J. Res Ayurveda Pharm*, 2016. T. 7. № 5. C. 82-84.
33. *Tu F., Pang Q., Chen X., Huang T., Liu M., Zhai Q.* Angiogenic effects of apigenin on endothelial cells after hypoxia-reoxygenation via the caveolin-1 pathway // *International journal of molecular medicine*, 2017. T. 40. № 6. C. 1639-1648.