

Современные подходы к лечению андрогенетической алопеции

В. К. Карнаухов¹, А. А. Лукьянова², М. И. Лукашина^{3, 4}, Е. С. Воробьёва³, И. М. Афанасов⁵

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»
119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

² Школа стилистов ПЕРСОНА
105120, г. Москва, ул. Нижняя Сыромятническая, д. 10, стр. 10

³ ФГБУН «Институт биологии гена» РАН
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁵ ООО «ДжиЭф Групп»
107150, г. Москва, ул. Бойцовая, д. 22

Большинство случаев выпадения волос обусловлено андрогенетической алопецией (АГА). Для европеоидной расы вероятность появления этого заболевания достигает 80% для мужчин и 42% для женщин. Золотой стандарт лечения АГА включает миноксидил и/или финастерид. Эффективность этих препаратов умеренная, рост волос наблюдается далеко не у всех пациентов. Более того, оба средства имеют значимые побочные эффекты. Для лечения АГА у женщин может использоваться только миноксидил.

В работе анализируются современные представления о молекулярных механизмах патогенеза и методах лечения АГА с их ограничениями и недостатками. Освещены перспективные подходы к лечению АГА, способные превзойти по эффективности и безопасности миноксидил и финастерид, их сегодняшнее состояние и перспективы. Обсуждаются средства на основе факторов роста и цитокинов, ингибиторы 5 α -редуктазы местного нанесения, антагонисты андрогеновых рецепторов, активаторы Wnt-сигнального пути, аналоги и антагонисты простагландинов, а также процедура плазмотерапии обогащенной тромбоцитами плазмой.

Ключевые слова: **андрогенетическая алопеция, миноксидил, финастерид, факторы роста и цитокины, простагландины, обогащенная тромбоцитами плазма.**

The Modern treatment of androgenetic alopecia

V. K. Karnaukhov¹, A. A. Lukyanova², M. I. Lukashina^{3,4}, E. S. Vorobeva³, I. M. Afanasov⁵

¹ Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119991, Russian Federation

² Shkola stilistov PERSONA
Nizhnjaja Syromjatnicheskaja, 10, bldg 10, Moscow, 105120, Russia

³ Federal State Budget Institution of Sciences Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences
Vavilova str., 34/5, Moscow, 119334, Russia

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov
Ostrovityanova str. 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ OOO "DzhiJef Grupp"
Bojcovaja str., 22, Moscow, 107150, Russia

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common reason for hair loss. Its frequency in Caucasian population is up to 80% in men and 42% in women.

Current gold standard for AGA treatment includes minoxidil and/or finasteride. Both drugs have moderate treatment efficacy and can cause significant side effects. Minoxidil is the only option for treatment of AGA in women since finasteride has no efficacy.

This review considers actual concepts of molecular mechanisms of pathogenesis and current treatment options of AGA with their limitations and shortcomings. Current state and perspectives of novel approaches to AGA treatment, potentially more effective and safe than minoxidil and finasteride, are described.

The review discusses growth factors and cytokines, topical 5-alpha-reductase inhibitors, androgen receptor antagonists, prostaglandin analogs and antagonists, Wnt signaling activators and platelet-rich plasma injections.

Key words: androgenetic alopecia, minoxidil, finasteride, growth factors and cytokines, prostaglandins, platelet-rich plasma.

Corresponding author: vadim-karnaukhov@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2017; 1: 21—30.

Молекулярный патогенез андрогенетической алопеции

Андрогенетическая алопеция (АГА) — широко распространенное хроническое заболевание, являющееся самой частой причиной выпадения волос. При АГА наблюдается нерубцовая прогрессирующая миниатюризация волосяных фолликулов у мужчин и женщин, генетически предрасположенных к этому заболеванию. Часто АГА проявляется уже в период полового созревания, к 30 годам АГА имеют 30% белых мужчин, к 50 годам — 50% [1]. Всего же вероятность появления АГА в европеоидной расе достигает 80% для мужчин и 42% для женщин [2].

Хотя генетическая предрасположенность к АГА неоспорима, связи между полиморфизмом генов и конкретными биологическими процессами в поврежденных волосяных фолликулах остаются неясными [3]. На сегодняшний день с помощью молекулярно-генетических исследований определено 12 областей в геноме, связанных с предрасположенностью к АГА [4]. Наиболее сильно ассоциированным с заболеванием является регион, расположенный на длинном плече X-хромосомы, остальные 11 областей расположены на аутосомах [4]. Однако исследователи полагают, что истинное число вовлеченных локусов гораздо больше [5]. На сегодняшний день кандидатными генами, ответственными за развитие АГА, считаются гены, кодирующие андрогеновый рецептор, гистоновые деацетилазы 4 и 9 и молекулу Wnt10a [4].

Цикл роста волоса включает три фазы: анаген (фаза активного роста), катаген (промежуточная стадия) и телоген (фаза покоя), сменяющийся анагеном. Продолжительность анагена определяет длину волоса, в то время как большинство выпадающих волос находятся в стадии телогена, поскольку в этой фазе волос менее прочно закреплен в фолликуле.

Патогенез АГА включает в себя миниатюризацию волосяных фолликулов и увеличение соотношения телогеновых и анагеновых волос, что обусловлено воздействием андрогенов на фолликул и наследственными тенденциями [1].

При АГА фаза анагена сокращается, соответственно новые волосы становятся с каждым циклом короче. В результате фаза анагена становится настолько короткой, что волос не успевает появиться над поверхностью кожи [1]. При этом сам фолликул еще остается функционирующим. До тех пор, пока не произошло замещение устья фолликула соединительной тканью (рубцевание волосяного фолликула), он способен производить волос.

Миниатюризация фолликула происходит из-за воздействия андрогенов на волосяной сосочек, ответственный за рост волоса. Ключевую роль в этом процессе играет дигидротестостерон (ДГТ), синтезирующийся в организме из тестостерона ферментом 5 α -редуктазой. Как тестостерон, так и ДГТ способны

связываться с одними и теми же андрогеновыми рецепторами, но для ДГТ константа связывания больше в 5 раз [1]. Уменьшение размера фолликула ведет к нарушению питания, развивающиеся волосы становятся тоньше (средний диаметр уменьшается с 0,08 до < 0,06 мм), уменьшается производство пигмента [1].

Причины возникновения АГА у женщин малоизучены. Она может быть вызвана андрогенами, но только у тех женщин, у которых наблюдается в крови избыток андрогенов, как эндогенных, так и экзогенных. При нормализации уровня гормонов потеря волос может прекратиться [6]. В большинстве же случаев выпадение волос у женщин с андрогенами не связано [7].

Потеря волос зачастую приводит к психологическим расстройствам. У пациентов с различными формами алопеции гораздо выше уровень тревожности, чаще происходят депрессии, ухудшаются самооценка и восприятие своего тела и, как следствие, значительно снижается качество жизни [8]. Особенно беспокоит выпадением волос женщины, хотя оно и менее заметно, чем у мужчин [9].

Важно отметить, что АГА, как и другие виды нерубцовой алопеции, является потенциально обратимой. При миниатюризации фолликула стволовые клетки некоторое время сохраняют свою функциональность, следовательно, возможна регенерация фолликула из этих стволовых клеток [10].

Существующие методы лечения АГА

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в настоящее время для лечения АГА одобрены финастерид (рекомендуемая доза 1 мг) и миноксидил (2—5% раствор или пена). Кроме того, в некоторых странах одобрен дутастерид, который, как и финастерид, является ингибитором 5 α -редуктазы [11] (табл. 1). В Российской Федерации в качестве лекарства для лечения АГА зарегистрирован только миноксидил, тогда как финастерид и дутастерид одобрены только для лечения доброкачественной гиперплазии (аденомы) предстательной железы.

Миноксидил

Первоначально миноксидил использовался в качестве лекарства против гипертонии в 1970-х годах. Препарат действовал как сосудорасширяющее средство за счет специфического открывания калиевых каналов. Однако при пероральном приеме миноксидила обнаружился неожиданный побочный эффект — рост волос по всему телу, после чего препарат начали использовать для лечения выпадения волос [12].

При пероральном приеме миноксидила проявляется ряд побочных эффектов — снижение артериального давления, задержка жидкости и набор массы тела, часто требующие приема диуретиков [12]. Поэтому в настоящее время используют формы выпуска минок-

Таблица 1 Одобренные лекарственные препараты для лечения АГА

Лекарственное средство	Механизм действия	Способ применения и дозы	Побочные эффекты
АГА у мужчин			
Финастерид	Ингибитор 5 α -редуктазы	1 мг 1 раз в сутки	Снижение либидо, эректильная дисфункция, проблемы с фертильностью, гинекомастия, депрессии
Дутастерид (в некоторых странах, например в Корее, Мексике)	Ингибитор 5 α -редуктазы	0,5 мг 1 раз в сутки	
Миноксидил	Неизвестен, возможно, стимуляция синтеза VEGF и PGE2	5% раствор, местно 2 раза в сутки	Гипертрихоз, контактный дерматит
АГА у женщин			
Миноксидил	Неизвестен, возможно, стимуляция синтеза VEGF и PGE2	2—5% раствор, местно 1 раз (5%) или 2 раза (2%) в сутки	Гипертрихоз, контактный дерматит, противопоказан во время беременности

сидила для наружного применения: пену и раствор для местного нанесения. Однако и при местном применении побочных эффектов не удастся избежать [13, 14]. Так, в исследовании эффективности лечения АГА с помощью местно наносимого раствора миноксидила различные дерматологические побочные эффекты (зуд, дерматит, гипертрихоз) наблюдались у 14%, а рост волос в иных областях, помимо головы, — у 46% пациентов, использовавших 5% раствор препарата [15].

Точный молекулярный механизм действия миноксидила до настоящего времени неизвестен. Действующей формой препарата в организме является миноксидила сульфат, синтезирующийся из миноксидила под действием фермента сульфотрансферазы SULT1A1 [16]. Показано, что активность этого фермента в волосах фолликуле коррелирует с эффективностью лечения данного пациента миноксидилом [17]. Возможно, эффект препарата основан на открытии калиевых каналов, но эту гипотезу сложно подтвердить экспериментально. До сих пор не продемонстрировано, что гены калиевых каналов экспрессируются в фолликуле [18]. Другие предполагаемые эффекты приема миноксидила, показанные *in vitro* на культурах клеток, включают стимуляцию синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [19] и простагландина E2 (PGE2) [20].

Эффективность миноксидила показана в ряде двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [21—23]. При этом 5% пена и 2% раствор близки по эффективности [24], а 5% раствор миноксидила более эффективен, чем 2% раствор [25]. Однако в большинстве исследований наблюдается высокий отклик в группе плацебо [1]. На основе своего опыта авторитетный ученый, профессор медицины Университета Мельбурна Род Синклер сообщает, что только у 15% пациентов, использующих миноксидил, наблюдается рост волос, у 50% замедляется выпадение волос, а у 35% продолжается выпадение волос [1].

Наибольший эффект наблюдается после первых 8 мес. лечения, в течение следующих 4 мес. можно ожидать дополнительное увеличение количества волос. Отмена использования препарата вызывает выпадение вновь образованных волос, и через несколько месяцев число терминальных волос оказывается меньшим, чем было до начала лечения [26]. Таким образом, использование миноксидила необходимо продолжать все время, пока пациент заинтересован в сохранении волос.

Финастерид

Замечено, что АГА не встречается у пациентов с недостатком 5 α -редуктазы типа 2, фермента, катализирующего превращение тестостерона в ДГТ [27]. Финастерид, селективный ингибитор 5 α -редуктазы типа 2, был одобрен в 1997 г. FDA для лечения алопеции у мужчин. На территории Российской Федерации препарат зарегистрирован только для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эффективность финастерида выше, чем миноксидила [28]. По результатам клинических испытаний рост волос после 12 мес. приема финастерида наблюдался у 50% пациентов [29]. Эффект препарата основан на снижении концентрации ДГТ в коже головы. Показано, что при приеме финастерида перорально в дозах 0,05—5 мг в течение 42 дней снижение концентрации ДГТ в коже головы и в плазме крови достигает 60—70% [30].

Снижение уровня ДГТ в плазме крови вызывает такие побочные эффекты, как снижение либидо, эректильная дисфункция, проблемы с фертильностью [31], что объясняется изменениями метаболизма андрогенов [11]. Другими распространенными побочными эффектами финастерида являются депрессия и суицидальные расстройства [32]. Ингибирование 5 α -редуктазы может блокировать превращение прогестерона в дигидропрогестерон в головном мозге [33]. Дигидропрогестерон является предшественником аллопрегнанолона,

нейростероида с антисудорожным, обезболивающим и транквилизирующим действием, изменения в уровне которого связывают с депрессией [34]. Показано, что понижение уровня DHT в сыворотке крови коррелирует с развитием депрессивных расстройств [35]. Кроме того, финастерид может вызывать уни- и билатеральную гинекомастию у мужчин [36, 37].

Испытания финастерида у женщин продемонстрировали отсутствие эффекта [22, 38]. Более того, прием финастерида женщинам детородного возраста крайне противопоказан ввиду риска феминизации мужского плода [39]. У женщин, принимающих финастерид, увеличивается риск развития рака молочной железы из-за относительного избытка эстрогенов по отношению к андрогенам вследствие приема препарата [40].

Как и в случае с миноксидилом, лечение финастеридом следует продолжать в течение всей жизни, поскольку при прекращении приема волосы снова начинают выпадать. Через 1 год после прекращения приема состояние волос становится таким же, каким было до лечения [11].

Дутастерид

Дутастерид, подобно финастериду, является ингибитором 5 α -редуктазы. Дутастерид одобрен во всем мире (в том числе в Российской Федерации) для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а в Корее и Мексике также одобрен для лечения АГА. Метаанализ 2014 г., в который вошло 16 рандомизированных контролируемых испытаний, показал, что дутастерид и финастерид являются в равной степени эффективными для лечения АГА [41]. Побочные эффекты дутастерида и финастерида схожи по характеристикам и по частоте встречаемости [42].

Таким образом, дутастерид может рассматриваться как аналог финастерида, но для подтверждения его эффективности и безопасности требуются долгосрочные плацебо-контролируемые исследования.

Перспективные методы лечения АГА

Из всех имеющихся на рынке средств для лечения АГА эффективность подтверждена только для миноксидила и финастерида, которые составляют на сегодняшний день золотой стандарт лечения АГА [22]. Однако оба препарата имеют существенные недостатки и побочные эффекты, что стимулирует поиск новых средств для лечения АГА.

В последние годы были сделаны значительные успехи в исследованиях молекулярных механизмов, объясняющих выпадение волос, что открывает новые возможности для создания инновационных средств лечения АГА (табл. 2).

Факторы роста и цитокины

Для остановки выпадения волос и стимуляции их роста можно не только препятствовать образованию DHT и его связыванию с андрогеновыми рецепторами, но и воздействовать непосредственно на процессы, отвечающие за рост и развитие волосяного фолликула и прохождение волоса по циклу анаген — катаген — телоген. В случае АГА у женщин такой подход представляется особенно предпочтительным, поскольку развитие этого заболевания в большинстве случаев не связано с андрогенами. При АГА у мужчин воздействием на сигнальные пути препаратами местного нанесения можно минимизировать побочные эффекты, связанные с накоплением действующего вещества в других частях организма.

Таблица 2 Перспективные методы лечения АГА

Метод/Действующее вещество	Механизм действия	Эффективность
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)	Ангиогенез, стимуляция волосяного сосочка	Показана <i>in vitro</i> и на животных моделях
Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1)	Стимуляция пролиферации фолликула, ингибирование перехода из анагена в катаген	То же
Фактор роста кератиноцитов (KGF)	То же	То же
Фактор роста гепатоцитов (HGF/SF)	Стимуляция пролиферации фолликула	Показана <i>in vitro</i>
Местное нанесение финастерида	Ингибитор 5 α -редуктазы	Сопоставимо с пероральным приемом. Системная адсорбция, сексуальные побочные эффекты
Антагонисты андрогеновых рецепторов	Блокирование связывания DHT с андрогеновыми рецепторами	Только для женщин с гиперандрогенизмом
Аналоги простагландинов (латанопрост, биматопрост)	Продление анагена	Показана клинически для латанопроста, для биматопроста — <i>in vitro</i> и на животных моделях
Активаторы Wnt сигнального пути	Важная роль в формировании и развитии фолликула	Умеренная для вальпроевой кислоты
Плазма, обогащенная тромбоцитами	Смесь факторов роста активирует дифференциацию стволовых клеток фолликула, продлевает анаген	Показана в ряде рандомизированных испытаний

Важнейшее влияние на рост и развитие волоса имеет большая группа растворимых сигнальных белков факторов роста и цитокинов [43, 44], некоторые из них стимулируют процессы, ведущие к росту волос (действуя на волосяной сосочек в фазе анагена), а другие — ингибируют (см. рисунок). Одной из ключевых сигнальных молекул, контролирующей и стимулирующей развитие волосяного фолликула, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Он отвечает за образование капиллярной сети вокруг волосяного сосочка, контролирующего рост волоса [45]. Больше всего мРНК VEGF синтезируется в фазе анагена, активного роста волоса, что сопровождается активным ангиогенезом, тогда как в фазе телогена, когда значительно уменьшается количество VEGF, капиллярная сеть вокруг волосяного сосочка исчезает [46]. Предполагается, что стимуляция миноксидилом роста волос основана именно на увеличении экспрессии VEGF. В экспериментах на культуре клеток волосяного сосочка показано, что добавление миноксидила к клеткам вызывает повышение уровня экспрессии VEGF и в клеточных экстрактах, и в кондиционированной среде [47]. Таким образом, миноксидил или напрямую стимулирует экспрессию VEGF, или стимулирует синтез других цитокинов и факторов роста, которые, в свою очередь, влияют на синтез VEGF.

Другой фактор роста — инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), который стимулирует пролиферацию и дифференцировку фолликула и ремоделирование тканей [48], возможно, играет важную роль в росте волос, стимулируемом приемом финастерида [49]. Предполагается, что снижение в клетках волосяного сосочка уровня IGF-1 ведет к нарушению нормального развития волоса [50]. В ряде работ [51, 52] показано успешное использование IGF-1 и VEGF для стимулирования роста волос на животных моделях.

Фактор роста кератиноцитов (KGF, или FGF-7) также является важным эндогенным медиатором роста, развития и дифференциации волосяного фолликула

[53]. При внутрибрюшинном и подкожном введении *pu/nu* бестимусным мышам рекомбинантного KGF наблюдается дозозависимое увеличение густоты волос и процента поверхности тела, покрытого волосами [54]. Рекомбинантный человеческий KGF-2 стимулирует пролиферацию клеток фолликула в органной культуре [55].

Пролиферацию фолликула также стимулирует фактор роста гепатоцитов (HGF/SF) [56]. Показано, что экспрессия HGF/SF в клетках волосяного сосочка стимулирует рост волос человека *in vitro* [57].

Фактор роста фибробластов 9 (FGF9) стимулирует регенерацию волосяных фолликулов после поврежденной кожи у мышей [58].

Следует отметить, что большинство исследований по применению факторов роста и цитокинов для лечения алопеции проведено с отдельными факторами роста, в то время как в организме они работают в синергии друг с другом. Таким образом, актуально дальнейшее проведение исследований различных сочетаний факторов роста и цитокинов на предмет их способности останавливать выпадение и стимулировать рост волос.

Местное применение ингибиторов 5- α -редуктаз

Как уже было отмечено, пероральное применение финастерида приводит к ряду значительных долгосрочных побочных эффектов. Существует гипотеза, что для предотвращения побочных эффектов и сохранения эффективности препарата необходимо добиться локального понижения уровня DHT в коже головы и сохранить нормальный уровень DHT в сыворотке крови за счет локального применения [59].

При местном применении раствора финастерида наблюдается значительная системная адсорбция, следовательно, необходимо использование специальных систем доставки препарата [60]. В 2016 г. опубликованы результаты испытаний 0,25% раствора финастерида в гидроксипропилхитозане [61]. Предполагается,



Рисунок Регуляция факторами роста и цитокинами цикла роста волоса: IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста; FGF-7 — фактор роста фибробластов 7; HGF — фактор роста гепатоцитов; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; SCF — фактор стволовых клеток; FGF-5 — фактор роста фибробластов 5; TGF- β — трансформирующий фактор роста β ; EGF — эпидермальный фактор роста

что благодаря использованию переносчика удастся локализовать финастерид в районе волосяных луковиц и избежать системной адсорбции. Также в качестве систем доставки предлагаются липосомы [62], жидкокристаллические наночастицы [63], контейнеры на основе полимеров [64], но пока все эти разработки остаются на очень ранних стадиях.

Антагонисты андрогеновых рецепторов

Действие DHT на фолликулы, приводящее к выпадению волос, можно избежать, уменьшив чувствительность андрогеновых рецепторов к DHT [43]. Известно, что пациенты с нечувствительностью андрогеновых рецепторов к андрогенам не страдают АГА [1]. Некоторые из антагонистов андрогеновых рецепторов — спиронолактон, ципротерона ацетат и флутамид — иногда используются сейчас для лечения АГА у женщин без одобрения FDA [11]. Большинство исследований эффективности таких лекарств проведено с участием женщин с гиперандрогенизмом, характеризующимся повышенным уровнем андрогенов [65].

Аналоги и антагонисты простагландинов

Влияние простагландинов на рост волос стало активно изучаться после обнаружения трихомегалии ресниц (их удлинения и пигментации) у пациентов, которых лечили от глаукомы латанопростом — аналогом простагландина F₂ (PGF₂) [66]. Предположительно эффект препарата основан на продлении фазы активного роста волоса, анагена [67]. В 2012 г. в исследовании 0,1% латанопроста, наносимого местно, было показано значимое увеличение густоты волос по сравнению с плацебо [68].

Другой аналог PGF₂, биматопрост, также оказался эффективен в увеличении длины, толщины и пигментации ресниц по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) [69]. В 2008 г. FDA одобрило биматопрост для лечения гипотрихоза ресниц. Эффективность биматопроста для стимуляции роста волос была показана в экспериментах на изолированных человеческих волосяных фолликулах и *in vivo* на мышах [70]. В 2011 г. было опубликовано сообщение об отсутствии улучшений у женщины, проходившей курс лечения АГА мезотерапией с 0,03% биматопростом [71]. Результатов клинических испытаний биматопроста для лечения АГА у мужчин и женщин пока нет.

Кроме того, потенциальной мишенью для лечения АГА могут являться рецепторы PGD₂, поскольку у мужчин с АГА в коже головы повышен уровень экспрессии PGD₂ [72]. Исследования потенциальных антагонистов этого рецептора ведутся в настоящее время.

Стимуляция сигнального пути Wnt

Активация сигнального пути Wnt необходима в ходе развития волосяного фолликула [73]. Эктопическая экспрессия белка WIF1 (Wnt ингибирую-

щий фактор) в коже трансгенных мышей приводит к полному отсутствию всех видов волосяных фолликулов [74]. Показано, что у мышей при заживлении ран экспрессия WIF1-препятствует неогенезу фолликулов, тогда как при оверэкспрессии лиганда Wnt7 примерно в 2 раза увеличивалась площадь, на которой формировались новые фолликулы [75]. Таким образом, была установлена важная роль Wnt сигнального пути, в частности лиганда Wnt7, в формировании новых фолликулов. Поэтому активаторы Wnt-сигнализации могут рассматриваться как потенциальные средства против АГА. В 2014 г. были проведены испытания вальпроевой кислоты, активатора Wnt/ α -катенинового пути, но увеличение числа волос по сравнению с плацебо оказалось слишком малым, чтобы рассматривать вальпроевую кислоту как замену миноксидилу [76].

Плазмотерапия

При плазмотерапии используется собственная плазма крови пациента, обогащенная тромбоцитами (PRP). Эффект связывают с факторами роста и цитокинами, высвобождаемыми из альфа-гранул тромбоцитов [77]. Известно, что в PRP содержится около 20 различных факторов роста, в том числе фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), гепатоцитарный фактор роста (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [78].

Использование PRP для терапии выпадения волос началось после публикации работы, в которой авторы пытались решить проблему низкой приживаемости волос при трансплантации [79]. С этой целью фолликулярные единицы выдерживали в растворе PRP, и в результате выживаемость и, как следствие, густота волос оказались на 15,1% больше по сравнению с контролем. Эффективность PRP для стимуляции роста волос показана в ряде исследований [80—82]. В самом большом на сегодняшний день клиническом исследовании принимали участие 42 мужчины и 22 женщины, которым делали две инъекции PRP с интервалом 3 мес. [83]. Двумя независимыми экспертами сравнивались макрофотографии, сделанные до лечения и через 6 мес. после первой инъекции. Клинически значимое различие было отмечено соответственно у 40,6 и 54,7% испытуемых [83].

Сравнение PRP и миноксидила показало, что оба средства эффективны в лечении АГА, причем соотношение числа волос в стадиях анагена и катагена лучше для PRP, чем для миноксидила [84].

Таким образом, использование PRP для лечения АГА представляется перспективным, у этой технологии имеется теоретическая научная база, подкрепленная предварительными оптимистичными результатами исследований. Важно отметить, что в смесь

факторов роста, выделяемых тромбоцитами, в значительных количествах входят белки, оказывающие ингибирующее влияние на рост волос. Например, трансформирующий фактор роста альфа (TGF- α), один из основных компонентов PRP, замедляет рост волос, FGF2 замедляет развитие фолликула, EGF индуцирует регрессию фолликула, замедляет рост волоса и прохождение волоса по циклу [48]. Поэтому крайне перспективно изучение коктейлей рекомбинантных факторов роста, полученных биотехнологическими методами и содержащих только стимулирующие функции фолликула белки.

Заключение

На сегодняшний день эффективность в лечении АГА доказана только для миноксидила (рост волос наблюдается у 15% пациентов) и финастериды (рост волос у 50% принимающих). Оба средства имеют значимые побочные эффекты — гипертрихоз, зуд, дерматит для миноксидила; депрессии, снижение либидо, эректильная дисфункция для финастериды. Для лечения АГА у женщин одобрен только миноксидил. Таким образом, существует потребность в поиске новых способов и технологий лечения АГА с большей эффективностью и меньшими побочными эффектами.

В последние годы были сделаны значительные успехи в исследованиях молекулярных механизмов, ведущих к выпадению волос, поэтому открываются новые возможности для создания инновационных средств лечения АГА.

Среди перспективных кандидатов — ингибиторы 5 α -редуктазы местного нанесения, антагонисты андрогеновых рецепторов, активаторы Wnt-сигнального пути, а также аналоги простагландинов, такие как латанопрост и биматопрост.

В последнее время для терапии АГА начали активно использовать процедуру инъекций аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Предполагается, что действие смеси из 20 факторов роста и цитокинов на стволовые клетки фолликула сможет активировать рост волос. Несмотря на то что процедура уже широко используется в клинике, ее эффективность и безопасность еще предстоит подтвердить.

Высокий потенциал у средств на основе факторов роста, многие из которых играют важную роль в процессах роста и развития волосяного фолликула. Оптимизм внушают результаты использования PRP. Учитывая, что в смесь факторов роста, выделяемых тромбоцитами, входят белки, замедляющие рост и развитие фолликула (например, TGF- α), особенно перспективным представляется разработка коктейлей тех факторов роста и цитокинов, которые стимулируют рост и развитие фолликула.

Таким образом, с точки зрения современных молекулярных представлений о патогенезе АГА наиболее перспективными представляются биотерапевтические/биотехнологические подходы, позволяющие разорвать звенья патологического круга, ведущего к выпадению волос. ■

Литература

1. Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *Bmj* 1998; 317 (7162): 865—869.
2. Blume-Peytavi U., Blumeyer A., Tosti A., et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011; 164 (1): 5—15.
3. Yip L., Rufaut N., Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol* 2011; 52 (2): 81—88.
4. Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L. M., Paus R., Nöthen M. M. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol* 2016.
5. Heilmann S., Brockschmidt F. F., Hillmer A. M., et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2013; 169 (4): 927—930.
6. Olsen E. A. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (3): S70—S80.
7. Mesinkovska N. A., Bergfeld W. F. Hair: What is New in Diagnosis and Management?: Female Pattern Hair Loss Update: Diagnosis and Treatment. *Dermatol Clin* 2013; 31 (1): 119—127.
8. Hunt N., McHale S. The psychological impact of alopecia. *Br Med J* 2005; 7522: 951.
9. Cash T. F. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol* 2001; 19 (2): 161—166.
10. Garza L. A., Yang C. C., Zhao T., 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. *J Clin Invest* 2011; 121 (2): 613—622.
11. Kelly Y., Blanco A., Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options. *Drugs* 2016; 76 (14): 1349—1364.
12. Rogers N. E., Avram M. R. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (4): 547—566.
13. Friedman E. S., Friedman P. M., Cohen D. E., Washenik K. Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: etiology and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (2): 309—312.
14. Georgala S., Befon A., Maniatopoulou E., Georgala C. Topical use of minoxidil in children and systemic side effects. *Dermatology* 2006; 214 (1): 101—102.
15. Lucky A. W., Piacquadro D. J., Ditre C. M., et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (4): 541—553.
16. Goren A., Castano J. A., McCoy J., Bermudez F., Lotti T. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* 2014; 27 (3): 171—173.
17. Roberts J., Desai N., McCoy J., Goren A. Sulfo-transferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* 2014; 27 (4): 252—254.
18. Messenger A. G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004; 150 (2): 186—194.
19. Rossi A., Cantisani C., Melis L., Iorio A., Scali E., Calvieri S. Minoxidil use in dermatology, side effects and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2012; 6 (2): 130—136.

20. Michelet J.-F., Commo S., Billoni N., Mahé Y. F., Bernard B. A. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect. *J Invest Dermatol* 1997;108 (2): 205—209.
21. Olsen E. A., Whiting D., Bergfeld W., 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.
22. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *JDDG* 2011; 9 (6): 1—57.
23. Hillmann K., Garcia Bartels N., Kottner J., Stroux A., Canfield D., Blume-Peytavi U. A Single-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Minoxidil Topical Foam in Frontotemporal and Vertex Androgenetic Alopecia in Men. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28 (5): 236—244.
24. Blume-Peytavi U., Hillmann K., Dietz E., Canfield D., Bartels N. G. 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.
25. Olsen E. A., Dunlap F. E., Funicella T., et al. 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.
26. 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.
27. Azzouni F., Zeitouni N., Mohler J. Role of 5 α -reductase inhibitors in androgen-stimulated skin disorders. *J drugs dermatology JDD* 2013; 12 (2): e30—e35.
28. Arca E., Açıkgöz G., Taştan H. B., Köse O., Kurumlu Z. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia. *Dermatology* 2004; 209 (2): 117—125.
29. Ciolotti A., Danza G., Serio M. Clinical application of 5 α -reductase inhibitors. *J Endocrinol Invest* 2001; 24 (3): 199—203.
30. Drake L., Hordinsky M., Fiedler V., et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (4): 550—554.
31. Irwig M. S., Kolukula S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss. *J Sex Med* 2011; 8 (6): 1747—1753.
32. Irwig M. S.. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (9): 1220—1223.
33. Caruso D., Abbiati F., Giatti S., et al. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 146: 74—79.
34. Schüle C., Nothdurfter C., Rupprecht R. The role of allopregnanolone in depression and anxiety. *Prog Neurobiol* 2014; 113: 79—87.
35. Rahimi-Ardabili B., Pourandarjani R., Habibollahi P., Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2006; 6 (1): 7.
36. Ferrando J., Grimalt R., Alsina M., Bulla F., Manasievska E. Unilateral gynecomastia induced by treatment with 1 mg of oral finasteride. *Arch Dermatol* 2002; 138 (4): 543—544.
37. Ramot Y., Czarnowicki T., Zlotogorski A. Finasteride induced Gynecomastia: Case report and Review of the Literature. *Int J Trichology* 2009; 1 (1): 27.
38. Price V. H., Roberts J. L., Hordinsky M., et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (5): 768—776.
39. Bowman C. J., Barlow N. J., Turner K. J., Wallace D. G., Foster P. M. D. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci* 2003; 74 (2): 393—406.
40. Investigators WG for the WHI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288 (3): 321—333.
41. Gupta A. K., Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatolog Treat* 2014; 25 (2): 156—161.
42. Andriole G. L., Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5 α -reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2003; 44 (1): 82—88.
43. Jain R., De-Eknankul W. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18 (7): 787—806.
44. Botchkarev V. A., Paus R. Molecular biology of hair morphogenesis: development and cycling. *J Exp Zool Part B Mol Dev Evol* 2003; 298 (1): 164—180.
45. Yano K., Brown L. F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 2001; 107 (4): 409—417.
46. Lachgar S., Charveron M., Ceruti I. Distribution of VEGF mRNA in different hair follicle stages by fluorescence in situ hybridization combined with confocal laser microscopy. *Hair Res next Millenn* 1996: 407—412.
47. Lachgar S., Charveron M., Gall Y., Bonafe J. L. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998; 138 (3): 407—411.
48. Danilenko D. M., Ring B. D., Pierce G. F. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling: recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today* 1996; 2 (11): 460—467.
49. Tang L., Bernardo O., Bolduc C., Lui H., Madani S., Shapiro J. The expression of insulin-like growth factor 1 in follicular dermal papillae correlates with therapeutic efficacy of finasteride in androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 229—233.
50. Weger N., Schlake T. Igf-I signalling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts. *J Invest Dermatol* 2005; 125 (5): 873—882.
51. Castro R. F., Azzalis L. A., Feder D., et al. Safety and efficacy analysis of liposomal insulin-like growth factor-1 in a fluid gel formulation for hair-loss treatment in a hamster model 2012; (001): 1—4.
52. Gnan L. A., Castro R. F., Azzalis L. A., et al. Hematological and hepatic effects of vascular epidermal growth factor (VEGF) used to stimulate hair growth in an animal model 2013: 2—6.
53. Tsuboi R. Growth factors and hair growth. *Korean J Invest Dermatol* 1997; 4 (2): 103—108.
54. Danilenko D. M., Ring B. D., Yanagihara D., et al. Keratinocyte Growth Factor Is an Important Endogenous Mediator of Hair Follicle Growth, Development, and Differentiation Normalization of the *nu/nu* Follicular Differentiation Defect and Amelioration of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Am J Pathol* 1995; 147 (1): 145—154.
55. Jang J.-H. Stimulation of human hair growth by the recombinant human keratinocyte growth factor-2 (KGF-2). *Biotechnol Lett* 2005; 27 (11): 749—752.
56. Jindo T., Tsuboi R., Imai R., Takamori K., Rubin J. S., Ogawa H. The effect of hepatocyte growth factor/scatter factor on human hair follicle growth. *J Dermatol Sci* 1995; 10 (3): 229—232.
57. Shimaoka S., Tsuboi R., Jindo T., et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor expressed in follicular papilla cells stimulates human hair growth in vitro. *J Cell Physiol* 1995; 165 (2): 333—338.
58. Gay D., Kwon O., Zhang Z., et al. Fgf9 from dermal [gamma][delta] T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. *Nat Med* 2013; 19 (7): 916—923.
59. Yim E., Nole KLB, Tosti A. 5 α -Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21 (6): 493—498.
60. Caserini M., Radicioni M., Leuratti C., Annoni O., Palmieri R. A novel finasteride 0.25% topical solution for androgenetic alopecia: pharmacokinetics and effects on plasma androgen levels in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52 (10): 842—849.
61. Caserini M., Radicioni M., Leuratti C., Terragni E., Iorizzo M., Palmieri R. Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54 (1): 19—27.
62. Kumar R., Singh B., Bakshi G., Katara O. P. Development of liposomal systems of finasteride for topical applications: design, characterization, and in vitro evaluation. *Pharm Dev Technol* 2007; 12 (6): 591—601.
63. Madheswaran T., Baskaran R., Thapa R. K., et al. Design and in vitro evaluation of finasteride-loaded liquid crystalline nanoparticles for topical delivery. *AAPS PharmSciTech* 2013; 14 (1): 45—52.
64. Caon T., Porto L. C., Granada A., et al. Chitosan-decorated polystyrene-b-poly (acrylic acid) polymersomes as novel carriers for topical delivery of finasteride. *Eur J Pharm Sci* 2014; 52: 165—172.
65. Yip L., Sinclair R. D. Antiandrogen therapy for androgenetic alopecia. *Expert Rev Dermatol* 2006; 1 (2): 261—269.

66. Johnstone M. A. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (4): 544—547.
67. Tauchi M., Fuchs T. A., Kellenberger A. J., Woodward D. F., Paus R., Lütjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol* 2010; 162 (6): 1186—1197.
68. Blume-Peytavi U., Lönnfors S., Hillmann K., Bartels N. G.. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (5): 794—800.
69. Smith S., Fagien S., Whitcup S. M., et al. Eyelash growth in subjects treated with bimatoprost: a multicenter, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (5): 801—806.
70. Khidhir K. G., Woodward D. F., Farjo N. P., et al. The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias. *FASEB J* 2013; 27 (2): 557—567.
71. Emer J. J., Stevenson M. L., Markowitz O. Novel treatment of female-pattern androgenetic alopecia with injected bimatoprost 0.03% solution. *J drugs dermatology JDD* 2011; 10 (7): 795—798.
72. Garza L. A., Liu Y., Yang Z., et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012; 4 (126): 126—134
73. Chen D., Jarrell A., Guo C., Lang R., Atit R. Dermal α -catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation. *Development* 2012; 139 (8): 1522—1533.
74. Andl T., Reddy S. T., Gaddapara T., Millar S. E. WNT Signals Are Required for the Initiation of Hair Follicle Development. *Dev Cell* 2002; 2 (5): 643—653.
75. Ito M., Yang Z., Andl T., et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 2007; 447 (7142): 316—320.
76. Jo S. J., Shin H., Park Y. W., et al. Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: a randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. *J Dermatol* 2014; 41 (4): 285—291.
77. Li Z. J., Choi H., Choi D., et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatologic Surg* 2012; 38 (7): 1040—1046.
78. Eppley B. L., Woodell J. E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 (6): 1502—1508.
79. Uebel C. O., da Silva J. B., Cantarelli D., Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 (6): 1458—1466.
80. Gentile P., Garcovich S., Bielli A., Scioli M. G., Orlandi A., Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4 (11): 1317—1323.
81. Nusbaum A. G., Tosti A. Commentary on a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermatologic Surg* 2016; 42 (4): 498—499.
82. Cervelli V., Garcovich S., Bielli A., et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int* 2014; 2014.
83. Schiavone G., Raskovic D., Greco J., Abeni D. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a pilot study. *Dermatologic Surg* 2014; 40 (9): 1010—1019.
84. Navarro M. R., Asín M., Martínez M. A., et al. Management of androgenetic alopecia: a comparative clinical study between plasma rich in growth factors and topical minoxidil. *Eur J Plast Surg* 2016; 39 (3): 173—180.

об авторах:

В. К. Карнаухов — студент кафедры химической энзимологии химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова
 А. А. Лукьянова — арт-директор Школы стилистов ПЕРСОНА, Москва
 М. И. Лукашина — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генной терапии ИБГ РАН; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва
 Е. С. Воробьева — младший научный сотрудник лаборатории генной терапии ИБГ РАН, Москва
 И. М. Афанасов — к.х.н., директор по развитию ООО «ДжиЭф Групп», Москва

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00105)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье