

ВЛИЯНИЕ МИЛИАЦИНА НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИДАТКОВ КОЖИ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ

Башмалух Н.В., Николаева Т.В., Полякова В.С., Шарапова Н.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России», Оренбург, e-mail: office@orgma.ru

Цель исследования – оценить влияние милиацина (3- β -метокси- Δ 18-олеанена) на морфофункциональную реорганизацию кожи и ее придатков в модели андрогенетической алопеции. Эксперимент проводился в течение 28 дней. Тридцать самцов мышей линии C57BL/6, разделили на пять групп, включая контрольную группу и четыре опытные группы по шесть мышей в каждой. Животным всех групп был индуцирован анаген путем депиляции стержней волос с кожи спины. Моделирование андрогенетической алопеции проводилось у животных опытных групп путем ежедневного нанесения на кожу области депиляции 1%-ного геля тестостерона. Мышам II опытной группы на кожу области депиляции наносили 2%-ный раствор миноксидила, III опытной группы – состав, состоящий из милиацина, растворенного в полиоксиэтилированном (20) сорбитаноолеате из расчета 30 мг/мл, IV опытной группе – полиоксиэтилированный (20) сорбитаноолеат (плацебо). Образцы кожи области депиляции фиксировали в забуференном нейтральном формалине и исследовали с помощью методов световой микроскопии, морфометрии, статистики. Топическое применение милиацина в модели андрогенетической алопеции приводит к увеличению плотности волосяных фолликулов на единицу площади кожи, увеличивает соотношение волосяных фолликулов в стадии анагена и стадии телогена, удлиняет продолжительность стадии анагена, снижает вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ, модифицируя влияние тестостерона на структуру и функции придатков кожи.

Ключевые слова: волосяной фолликул, мыши C57BL/6, милиацин, андрогенетическая алопеция, эксперимент.

EFFECT OF MILIACIN ON STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF SKIN APPENDAGES OF C57BL/6 MICE IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF ANDROGENETIC ALOPECIA

Bashmalukh N.V., Nikolaeva T.V., Polyakova V.S., Sharapova N.V.

FGBU BO «Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health», Orenburg, e-mail: office@orgma.ru

The aim of the study was to evaluate the effect of miliacin (3- β -methoxy- Δ 18-oleanene) on morphofunctional reorganization of skin and its appendages in a model of androgenetic alopecia. The experiment was performed within 28 days. Thirty male C57BL/6 mice were divided into five groups, including a control group and four experimental groups of six mice each. Animals of all groups were given anagen by depilation of hair shafts from the dorsal skin. Androgenetic alopecia was modeled in animals of the experimental groups by daily application of 1% testosterone gel to the skin of the depilation area. Mice of the II experimental group were treated with 2% minoxidil solution, III experimental group – with a composition consisting of miliacin - dissolved in polyoxyethylated (20) sorbitan oleate at the rate of 30 mg/mL, IV experimental group - with polyoxyethylated (20) sorbitan oleate (placebo). Skin samples of the depilation area were fixed in buffered neutral formalin and investigated by light microscopy, morphometry, and statistical methods. Topical application of miliacin - in a model of androgenetic alopecia leads to an increase in the density of a hair follicle per unit area of skin, increases the ratio of hair follicles in the anagen and telogen stages, lengthens the duration of the anagen stage, and reduces the variability of the dimeters of the external root sheaths, modifying the effect of testosterone on the structure and function of skin appendages.

Keywords: hair follicle, C57BL/6 mice, miliacin, androgenetic alopecia, experiment.

Андрогенетическая алопеция (АГА) является наиболее распространенной формой нерубцовых алопеций, поражающей 30–50% мужчин и около 30% женщин среднего возраста [1]. Точный патогенетический механизм, лежащий в основе АГА, изучен недостаточно. С учетом современных данных он складывается из двух основных компонентов: нарушений

цикла волосяного фолликула (ВФ) и миниатюризации ВФ [1]. Нарушение цикла ВФ при АГА характеризуется преждевременным вступлением ВФ в стадию катагена и задержкой перехода из стадии телогена в стадию анагена, что ассоциировано с сокращением продолжительности стадии анагена [2, 3]. Наиболее ранним патогистологическим признаком АГА является очаговая базофильная дистрофия соединительнотканной оболочки нижней трети ВФ в стадии анагена, миниатюризацией ВФ, которая проявляется вариабельностью диаметров ВФ. На поздних стадиях заболевания ВФ исчезают, что сочетается с прогрессирующим перифолликулярным фиброзом [3, 4]. Наряду с уменьшением диаметров отдельных ВФ происходят относительное увеличение количества ВФ в стадии телогена, изменение соотношения анагеновых и телогеновых волос до 5:1 при норме 12:1; уменьшение размеров *m. arrector pili*. Количество сальных желез обычно уменьшается, оставшиеся сальные железы гиперплазированы, гипертрофированы, сочетаются с повышенной разветвленностью. Могут наблюдаться слабо выраженная периваскулярная инфильтрация лимфоцитами и тучными клетками, а также легкая вазодилатация [3, 4]. В Российской Федерации для лечения АГА одобрены миноксидил наружно, PRP терапия, мезотерапевтические препараты и хирургическое лечение [5]. Наличие противопоказаний, побочные эффекты, ограниченная эффективность и доступность существующих средств и методов лечения АГА определяют актуальность разработки новых способов лечения этого заболевания [6, 7].

Приоритетной является разработка высокоэффективных средств из доступного растительного сырья с минимальными побочными эффектами [1]. В связи с этим перспективной группой для разработки препаратов являются пентациклические тритерпеноиды, к которым относится милиацин- 3- β -метокси- Δ^{18} -олеанен, получаемый из шелухи проса (*Panicum miliaceum*).

Цель исследования. Оценить влияние милиацина (3- β -метокси- Δ^{18} -олеанена) на морфофункциональную реорганизацию кожи и ее придатков в модели АГА.

Материалы и методы исследования

Модельный эксперимент проводился на примере инбредной линии мышей C57BL/6. Выбор линии мышей обусловлен тем, что данные животные являются стандартизированной моделью для изучения ВФ со строгой синхронизацией цикла развития ВФ и возможностью путем депиляции инициировать синхронный анаген, неотличимый от спонтанного [8]. Для воспроизведения модели АГА в течение 28 дней проводился эксперимент на 30 самцах мышей линии C57BL/6 массой тела 17–18 г. Животные были доставлены из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. При проведении эксперимента все манипуляции, связанные с животными, выполнялись в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в

научных целях; Федеральным законом от 27.12.2018 г. № 498-ФЗ «Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (ред. от 27.12.2019). До начала эксперимента животные находились 14 дней в стандартных условиях вивария на карантине со свободным доступом к пище и воде, с 12-часовым чередованием цикла «день/ночь». С целью индукции синхронного анагена под эфирным наркозом была проведена депиляция стержней волос с межлопаточной области, паравертебрально, начиная от линии, соединяющей основания лопаток животных, коммерческими восковыми полосками. День индукции анагена считался нулевым днем эксперимента. Моделирование АГА проводилось путем ежедневного нанесения на депилированную кожу всем животным опытных групп 1%-ного геля тестостерона из расчета 5 мг/кг. Использовался препарат Андрогель® (производитель Besins-Healthcare), обеспечивающий непрерывную трансдермальную доставку тестостерона на протяжении 24 ч после однократного нанесения [9]. Для оценки влияния милиацина на цикл ВФ в модели АГА был приготовлен состав из двух компонентов: основы из полиоксиэтилированного (20) сорбитаноолеата, обеспечивающего трансдермальную доставку и проникновение активного соединения, представленного милиацином, полученным стандартным способом [10].

Животные были разделены на 5 групп по 6 особей в каждой группе. Контрольную группу составили интактные животные; I опытную группу – мыши, получавшие 1%-ный гель тестостерона 5 мг/кг наружно (модель АГА). Животным II, III, IV опытных групп через 60 минут после нанесения 1%-ного геля тестостерона на кожу области депиляции наносили: II опытной группе – 2%-ный раствор миноксидила (положительный контроль); III опытной группе – состав, содержащий милиацин, из расчета 30 мг/мл фармацевтически неактивной основы, представленной полиоксиэтилированным (20) сорбитаноолеатом; IV опытной группе – полиоксиэтилированный (20) сорбитаноолеат (плацебо). Животных выводили из эксперимента на 28-е сутки после индукции анагена под эфирным наркозом путем смещения шейных позвонков. Полученные образцы кожи области депиляции помещали в забуференный 10%-ный нейтральный формалин и фиксировали при комнатной температуре в течение суток. После стандартной гистологической проводки материал заливали в парафиновые блоки, полученные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Стадии цикла ВФ определяли исходя из данных, представленных S. Müller-Röver et al. [8]. При этом к ВФ в стадии раннего анагена были отнесены ВФ в стадии анагена I и II; среднего анагена – Ша, Шб и Шс; позднего анагена – IV, V, VI; раннего катагена – I, II, III; среднего катагена – IV, V; позднего катагена – VI, VII, VIII [11].

Морфологические признаки, свойственные каждой из стадий ВФ, были взяты из работы S. Müller-Röver et al. [8]. Морфометрический анализ изображений фрагментов кожи

проводился с помощью программного обеспечения ImageJ. Диаметры наружных корневых влагалищ измеряли на поперечных срезах на уровне впадения сальной железы. Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием таблиц Excel и программы Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для сравнения показателей нескольких независимых групп использовали критерий Краскела–Уоллиса, попарные сравнения проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Уровень изменчивости морфологических признаков оценивали с помощью коэффициента вариации (Cv). Принято считать, что если уровень вариации меньше 10%, то степень разброса данных незначительная, от 10 до 20% – средняя, больше 20% и меньше или равно 33% – значительная; если значение коэффициента вариации не превышает 33%, то совокупность считается однородной, если больше 33%, то неоднородной.

Результаты исследования и их обсуждение. На 28-е сутки после депиляции в коже животных контрольной группы ВФ были синхронизированы в стадии телогена (рис. 1). Об этом свидетельствовало наличие компактного дермального сосочка (ДС), примыкающего к наружному корневому влагалищу, и полностью кератинизированного депигментированного проксимального конца стержня волоса с расположением ВФ в дерме. Расчет плотности ВФ в коже мышей контрольной группы показал, что в среднем на единицу площади кожи приходилось $5,0 \pm 0,15$ волосяных фолликулов. Средний диаметр наружных корневых влагалищ был равен $55,17 \pm 2,52$ мкм. Вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ (Cv) составила 26,2%. Относительная объемная плотность сальных желез кожи мышей контрольной группы была равна $3,44 \pm 0,46\%$.

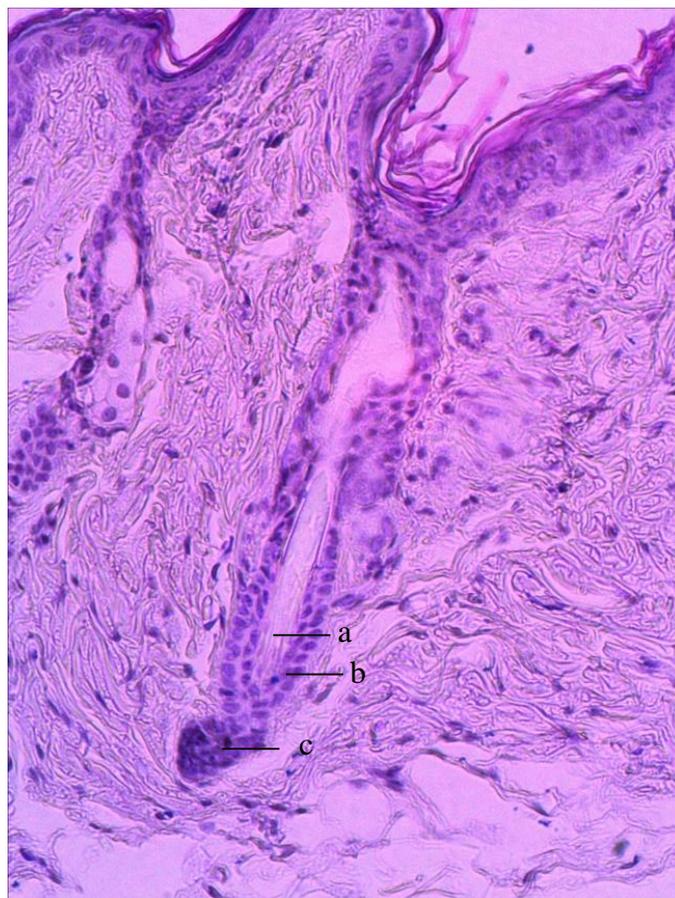


Рис. 1. Фрагмент кожи спины мыши. Контрольная группа. 28-е сутки после депиляции. Волосной фолликул в стадии телогена (a – «щетковидный» проксимальный конец волоса, b – наружное корневое эпителиальное влагалище, c – дермальный сосочек).

Окраска: гематоксилин Майера и эозин, ув. x300

В коже мышей I опытной группы на 28-е сутки после депиляции также содержались ВФ в стадии телогена. Однако в исследуемых участках кожи наблюдалась неравномерная плотность распределения ВФ при средней плотности $2,82 \pm 0,07$ ВФ на единицу площади кожи. Средний диаметр наружных корневых влагалищ составил $52,58 \pm 2,56$ мкм. Вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ (Cv) оказалась равной 41,7%. Относительная объемная плотность сальных желез в коже мышей I опытной группы была равна $5,42 \pm 0,57\%$.

Морфофункциональная оценка кожи мышей II опытной группы выявила полиморфную картину стадий развития волосных фолликулов. Из общего количества наблюдаемых ВФ $62,64 \pm 3,37\%$ находились в стадии телогена, $37,36 \pm 3,37\%$ – в стадии анагена. Соотношение числа анагеновых и телогеновых ВФ составило $0,61 \pm 0,09$. Телогеновые ВФ имели описанные ранее морфологические признаки. Распределение ВФ в стадии анагена с учетом их морфологических особенностей показало, что преобладали ВФ в стадиях среднего анагена, удельный вес которых составил $66,22 \pm 10,3\%$. Волосные фолликулы этих стадий

локализовались на границе между дермой и подкожной жировой клетчаткой. Отличительной морфофункциональной чертой ВФ в стадиях среднего анагена являлось начало меланогенеза, что отражалось в появлении конуса кератиноцитов, формирующего внутреннее корневое влагалище с зоной меланогенеза. Дермальный сосочек ВФ в стадии среднего анагена выглядел удлиненным и рыхлым. В коже мышей II опытной группы в стадии раннего анагена (рис. 2) находилось $10,8 \pm 3,6\%$ ВФ от общего количества ВФ в стадии анагена. Эти ВФ находились в дерме, их отличали удлинение и расширение пряди кератиноцитов между ДС и наружным корневым влагалищем. При этом ДС на 50% был окружен кератиноцитами развивающегося матрикса волоса, что позволило отнести описанные ВФ к стадии анагена II.

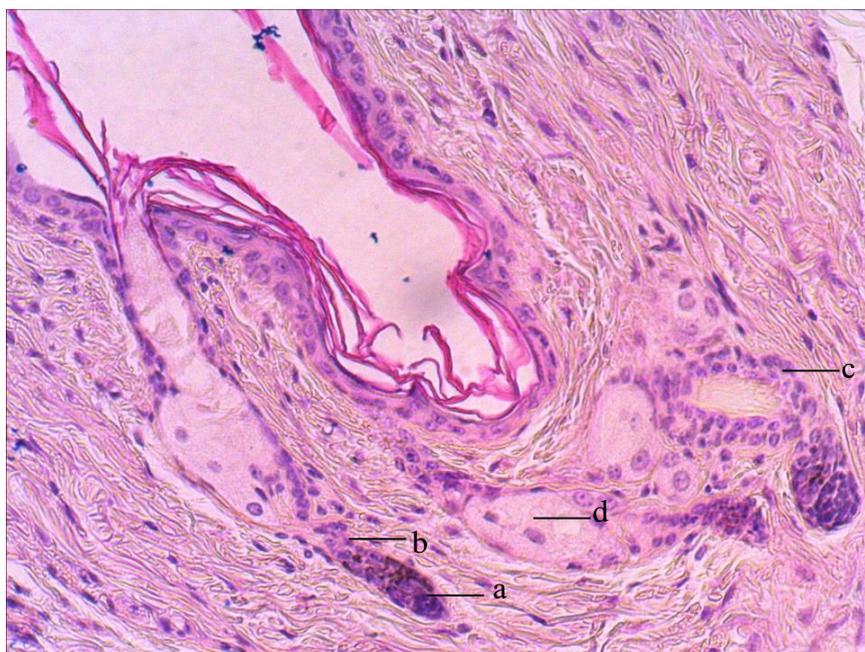


Рис. 2. Фрагмент кожи спины мыши. II опытная группа. 28-е сутки после депиляции. Волосные фолликулы в стадии раннего анагена (a – дермальный сосочек, b – эпителиальная прядь из фолликулярных кератиноцитов, c – наружное корневое эпителиальное влагалище, d – сальная железа). Окраска: гематоксилин Майера и эозин, ув. x300

Также в коже мышей II опытной группы были выявлены ВФ в стадии позднего анагена – $22,9 \pm 9,05\%$ волосяных фолликулов. Луковицы ВФ локализовались в подкожной жировой клетчатке, наблюдался узкий веретеновидный ДС, полностью окруженный кератиноцитами луковицы. При этом ширина ДС составляла менее трети ширины луковицы ВФ, наблюдалась меланогенная зона над дистальным полюсом ДС (рис. 3), что соответствовало морфологии анагена VI.

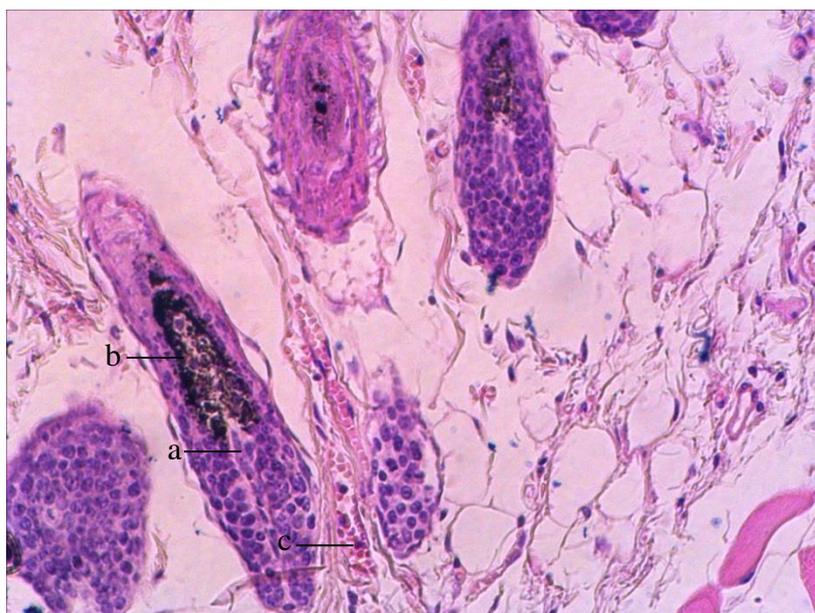


Рис. 3. Фрагмент кожи спины мыши. II опытная группа. 28-е сутки после депиляции. Волосной фолликул в стадии позднего анагена (а – дермальный сосочек, b – меланогенная зона, с – расширенные сосуды микроциркуляторного русла). Окраска: гематоксилин Майера и эозин, ув. x300

Отличительной особенностью структурно-функциональной организации кожи мышей II опытной группы являлась вазодилатация – как сосудов, оплетающих луковицы ВФ, в стадии анагена VI, так и сосудов подкожной жировой клетчатки, преимущественно располагавшихся на границе с *m. panniculus carnosus*, что подтверждает сосудорасширяющее действие миноксидила [12].

Средний диаметр наружных корневых влагалищ ВФ кожи мышей II опытной группы составил $50,01 \pm 3,98$ мкм. Вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ (C_v) была равна 35,6%. Относительная объемная плотность сальных желез составила $4,68 \pm 0,51\%$. Расчет плотности ВФ показал, что в среднем на единицу площади кожи мышей приходилось $5,17 \pm 0,17$ ВФ.

Морфологический анализ кожи мышей III опытной группы показал, что из общего количества наблюдаемых ВФ в стадии телогена находились $21,72 \pm 2,57\%$; в различных стадиях анагена – $77,26 \pm 2,39\%$; $1,24 \pm 0,42\%$ ВФ находились в стадии катагена. Из общего количества ВФ в стадиях анагена $26,13 \pm 6,24\%$ находились в стадиях раннего анагена, $20,45 \pm 1,95\%$ находились в стадиях среднего анагена и $53,42 \pm 6,47\%$ – в стадиях позднего анагена. Морфологические признаки ВФ в стадиях телогена и анагена (раннего, среднего, позднего) не отличались от ранее описанных в коже мышей I и II опытных групп животных (рис. 4). В коже мышей III опытной группы наблюдались немногочисленные ВФ в стадии катагена (рис. 5), что является отличительной особенностью от других опытных групп животных. Общими

морфологическими признаками ВФ в стадиях катагена являлись их локализация в дерме, наличие компактного ДС, формирующаяся вторичная зародышевая капсула из дистальной части наружного корневого влагалища, депигментированная проксимальная часть стержня волоса. Наблюдаемые в коже мышей III опытной группы ВФ имели булавовидный волос между зародышевой капсулой и ДС, сужение эпителиальной части регрессирующего ВФ. Наблюдалась регрессия внутреннего корневого влагалища с четкой зоной демаркации. Эпителиальная прядь была шире, чем диаметр дермального сосочка. Описанные морфологические признаки ВФ позволяют их отнести к ВФ стадии катагена V. Соотношение ВФ в стадиях анагена и телогена оказалось равным $3,8 \pm 0,52$. Средний диаметр наружных корневых влагалищ составил $77,98 \pm 2,14$ мкм. Вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ (Cv) составила 24,5%. Морфометрический анализ показал, что относительная объемная плотность сальных желез в коже мышей III опытной группы была равна $5,1 \pm 0,66\%$. Из общего количества наблюдаемых ВФ их плотность составила $5,33 \pm 0,12$ ВФ на единицу площади кожи.

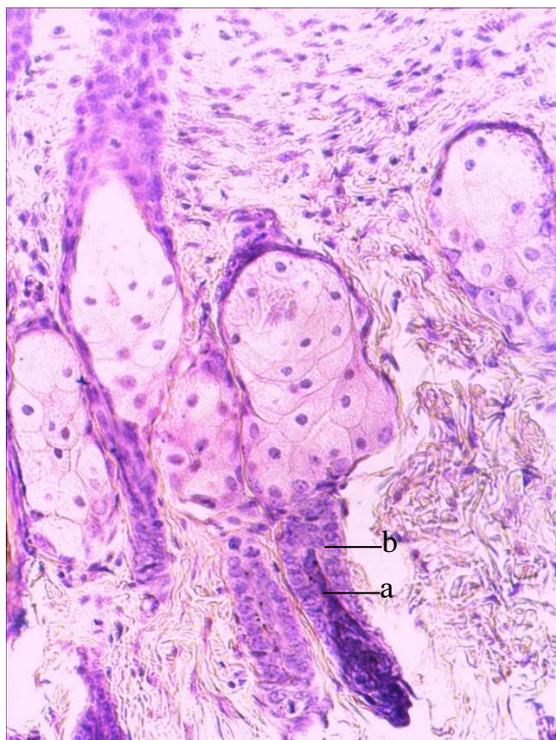


Рис. 4. Фрагмент кожи спины мыши. III опытная группа. 28-е сутки после депиляции. Волосной фолликул в стадии среднего анагена (анаген III) (a – конус кератиноцитов внутреннего корневого влагалища, b – наружное корневое влагалище). Окраска: гематоксилин Майера и эозин, ув. x300



Рис. 5. Фрагмент кожи спины мыши. III опытная группа. 28-е сутки после депиляции. Волосной фолликул в стадии катагена V (a – дермальный сосочек, b – вторичная зародышевая капсула, c – депигментированный стержень волоса). Окраска: гематоксилин Майера и эозин, ув. x300

Результаты проведенной количественной морфометрии кожи мышей IV опытной группы были сопоставимы с таковыми в коже мышей I опытной группы. Об этом свидетельствовало преобладание ВФ в стадии телогена, составивших $92,08 \pm 0,69\%$. Удельный вес ВФ в стадии раннего анагена был равен $7,92 \pm 0,69\%$. Соотношение числа анагеновых и телогеновых ВФ составило $0,09 \pm 0,01$. Волосные фолликулы в стадии раннего анагена имели округлый ДС, дистальнее которого располагалась эпителиальная прядь, по ширине не превышающая диаметр ДС, фолликулярные кератиноциты в виде полулуния окружали ДС, охватывая его верхний полюс, что соответствует телоген-анагеновой трансформации ВФ с морфологическими признаками анагена I. Плотность ВФ составила $2,65 \pm 0,06$ ВФ на единицу площади кожи. Средний диаметр наружных корневых влагалищ был равен $58,38 \pm 2,13$ мкм. Вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ (Cv) оказалась равной 35,6%. Относительная объемная плотность сальных желез составила $5,29 \pm 0,46\%$.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о воспроизведении модели АГА в I опытной группе. Это подтверждается наблюдаемыми морфологическими признаками, включающими снижение плотности ВФ, которая составила $2,82 \pm 0,07$ ВФ на единицу площади кожи, что было в 1,8 раза меньше по сравнению с таковой в контрольной группе, где этот показатель был равен $5,0 \pm 0,15$ ВФ на единицу площади кожи ($p < 0,001$), и наибольшим среди всех исследуемых групп коэффициентом вариации диаметров наружных корневых влагалищ, составившим 41,7%, что свидетельствовало о широкой вариабельности диаметров наружных

корневых влагалищ и являлось отражением миниатюризации ВФ в модели АГА. Дополнительным доказательством сформированности модели АГА явилось отсутствие статистически значимых различий по количеству ВФ на единицу площади кожи мышей I опытной группы и животных IV опытной группы, получавших плацебо. Анализируемый показатель в этих группах составил $2,82 \pm 0,07$ и $2,65 \pm 0,06$ ВФ на единицу площади кожи соответственно ($p=0,17$). Кроме того, коэффициент вариации наружных корневых влагалищ в коже мышей IV опытной группы превышал 33%, отражая высокую вариабельность данного признака в коже животных этой группы. Влиянием тестостерона, вероятно, объясняется более высокая относительная объемная плотность сальных желез в коже мышей I и IV опытных групп, которая в 1,6 раза и в 1,5 раза соответственно превышала таковую в коже мышей контрольной группы ($p=0,03$ и $p=0,02$).

В коже мышей II опытной группы, животные которой получали миноксидил, в модели АГА наблюдались морфологические изменения, подтверждающие описанные ранее эффекты миноксидила [12]. Так, наблюдалось увеличение плотности ВФ в коже мышей II опытной группы, которая составила $5,17 \pm 0,17$ ВФ на единицу площади кожи и в 1,9 раза превышала таковую в коже животных IV опытной группы, получавших плацебо ($p < 0,001$). Вместе с тем, статистически значимых различий этого показателя с таковым в контрольной группе, где на единицу площади кожи приходилось $5,0 \pm 0,15$ ВФ ($p=0,71$), не наблюдалось. Отличительным морфологическим признаком кожи животных II опытной группы, получавших миноксидил, являлась наблюдаемая вазодилатация – как сосудов, оплетающих луковицы ВФ, так и сосудов подкожной жировой клетчатки, преимущественно располагавшихся на границе с *m. panniculus carnosus*, что подтверждает известный сосудорасширяющий эффект миноксидила [12].

В коже мышей III опытной группы, животные которой получали милацин, плотность ВФ на единицу площади кожи статистически значимо не отличалась от таковой как в коже животных контрольной группы ($p=0,71$), так и в коже мышей II опытной группы, получавших миноксидил ($p=0,17$). Эти факты могут свидетельствовать, с одной стороны, о возможном частичном нивелировании эффектов тестостерона на структуру и функции ВФ в модели АГА, с другой – о вероятном сходстве эффектов милацина и миноксидила на структурную реорганизацию ВФ в исследуемой модели алопеции.

В коже животных I, II и IV опытных групп диаметры наружных корневых влагалищ, равные соответственно $52,58 \pm 2,56$ мкм, $50,01 \pm 3,98$ мкм и $58,38 \pm 2,13$ мкм, при попарном их сравнении с аналогичным показателем в коже мышей контрольной группы, равным $55,17 \pm 2,52$ мкм, не имели статистически значимых различий ($p=0,12$, $p=0,23$ и $p=0,58$ соответственно). При этом в коже мышей III опытной группы средний диаметр наружных корневых влагалищ

в 1,4 раза и в 1,6 раза превышал таковой в коже мышей контрольной группы и II опытной группы соответственно ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

Морфологическим отличием кожи мышей I, II и IV опытных групп явилась высокая вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ. При этом в коже животных III опытной группы и контрольной группы коэффициент вариации диаметров наружных корневых влагалищ составил соответственно 24,5% и 26,2%, что свидетельствует об однородности данного показателя и позволяет предположить, что милацин может модифицировать структурную организацию ВФ в условиях воздействия тестостерона.

Кардинальным отличием морфологической картины кожи мышей II, III и IV опытных групп явилось наличие ВФ в стадии анагена. При этом, если в коже мышей II и IV опытных групп удельный вес ВФ в стадии анагена составил соответственно $37,36 \pm 3,37\%$ и $7,92 \pm 0,69\%$, то в коже животных III опытной группы, получавших милацин, этот показатель был равен $77,26 \pm 2,39\%$. Количественный анализ стадий анагена в коже мышей III опытной группы свидетельствовал о преобладании ВФ в стадиях позднего анагена, удельный вес их составил $53,42 \pm 6,47\%$ от общего количества ВФ в стадии анагена. Учитывая, что на 28-е сутки в коже мышей контрольной группы, II опытной группы и IV опытной группы 100,0%, $62,64 \pm 3,37\%$ и $92,08 \pm 0,69\%$ ВФ соответственно находились в стадии телогена, можно предположить, что топическое применение милацина в модели АГА способствует удлинению стадии анагена. Кроме того, в коже мышей III опытной группы $26,13 \pm 6,24\%$ от общего количества ВФ в стадии анагена приходилось на стадии раннего анагена, что может указывать на свойство милацина приводить к трансформации ВФ из стадии телогена в стадию анагена.

Вывод. Топическое применение милацина в модели АГА приводит к увеличению плотности ВФ на единицу площади кожи, увеличивает соотношение ВФ в стадии анагена и стадии телогена, удлиняет продолжительность стадии анагена, снижает вариабельность диаметров наружных корневых влагалищ, препятствуя формированию морфологических признаков АГА.

Список литературы

1. Katzer T., Leite Junior A., Beck R., da Silva C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and anti-androgens // Dermatologic Therapy. 2019. Vol. 32. Is. 5. DOI: 10.1111/dth.13059.

2. Jain R., De-Eknamkul W. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia // *Expert Opinon Therapy Targets*. 2014. Vol. 18. Is. 7. P. 787-806. DOI: 10.1517/14728222.2014.922956.
3. Ramos P.M., Miot H.A. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review // *An Bras Dermatol*. 2015. Vol. 90. Is. 4. P. 529-543. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153370.
4. Kidangazhiathmana A., Santhosh P. Pathogenesis of androgenetic alopecia // *Clin Dermatol Rev* 2022. Vol. 6. Is. 2. P. 69-74. DOI: 10.4103/cdr.cdr_29_21.
5. Федеральные клинические рекомендации по дерматовенерологии 2022 г. [Электронный ресурс]. URL: https://cni.kvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Андрогенная%20алопеция%202022.doc (дата обращения 23.10.2023).
6. Choi B.Y. Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway for Developing Therapies for Hair Loss // *Int. J. Mol Sci*. 2020 12. Vol. 21. Is. P. 4915. 14. DOI: 10.3390/ijms21144915.
7. Lee H., Kim N.H., Yang H., Bae S.K., Heo Y., Choudhary I., Kwon Y.C., Byun J.K., Yim H.J., Noh B.S., Heo J.D., Kim E., Kang C. The Hair Growth-Promoting Effect of *Rumex japonicus* Houtt. Extract // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016. Vol. 2016. DOI: 10.1155/2016/1873746
8. Müller-Röver S. et. al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages // *J. Invest. Dermatol*. 2001. Vol. 117. Is. 1. P. 3-15.
9. Винаров А.З. Влияние терапии тестостероном (1 % трансдермальный гель) на качество жизни мужчин с андрогенодефицитом в условиях рутинной клинической практики: 6-месячное наблюдательное исследование // *Андрология и генитальная хирургия*. 2016. Т. 17. № 4. С. 59-67.
10. Павлова М.М. Изучение влияния биологически активного стероида проса (3- β -метокси- Δ^{18} -олеанена) при токсическом поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте: дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 1984. С. 154.
11. Oh. H.S., Smart R.C. An estrogen receptor pathway regulates the telogen-anagen hair follicle transition and influences epidermal cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1996. Vol. 93. Is. 22. DOI: 10.1073 /pnas.93.22.12525.
12. Shivali Devjani, Ogechi Ezemma, Kristen J. Kelley, Emma Stratton, Maryanne Senna. Androgenetic Alopecia: Therapy Update // *Drugs*. 2023. Vol. 83. Is. 8. P. 701-715. DOI: 10.1007/s40265-023-01880-x.