



Порівняльні дослідження специфічної активності м'яких лікарських форм міноксидилу для трихологічної практики

В. В. Гладішев^{1,A}, О. Б. Харапонова^{2,B}, А. Д. Дюдюн^{3,E}, І. О. Пухальська^{1,C},
С. А. Гладішева^{1,B}, А. В. Курінний^{1,F}, Г. П. Лисянська^{1,D}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, Україна, ³Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, м. Дніпро, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Лікування та профілактика випадання волосся впродовж тривалого часу становить серйозну естетичну проблему для населення. Це пов'язано з істотним поширенням патології та її небажаних медико-соціальних наслідків. Фармакотерапевтичний арсенал препаратів, що використовують у трихологічній практиці, дуже обмежений, а ефективність багатьох із них невелика або сумнівна. Периферичний вазодилататор міноксидил – одна з небагатьох лікарських речовин, застосування яких доказово стимулює ріст волосся. Кількість препаратів міноксидилу, що дозволені Міністерством охорони здоров'я до використання в Україні, мінімальна, це здебільшого рідкі лікарські форми для зовнішнього застосування. Враховуючи це, співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, реологічних і біофармацевтичних досліджень запропонували раціональні рецептури та технології двох нових м'яких апікаційних лікарських форм міноксидилу: крему 2 % для зовнішнього застосування на емульсійній основі та шампуню гелеподібного для стабілізації процесу росту волосся та відновлення волоссяного покриву в чоловіків і жінок, які хворі на андрогенну алопецію.

Мета роботи – дослідження специфічної активності запропонованих топічних лікарських форм міноксидилу.

Матеріали та методи. Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальний крем із міноксидилом 2 % на емульсійному носії та шампунь гелеподібний, що містить 1 % міноксидилу, в поєднанні з фітоекстрактами хмелю та лопуха, а також відповідні складні-плацебо. Склади топічних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу науково обґрунтовані, забезпечують їхні оптимальні фармакотехнологічні, біофармацевтичні, консистентні та споживчі властивості. Специфічну активність лікарських м'яких засобів міноксидилу оцінювали, вивчаючи рівні їхньої фолікулопротективної та рістстимулювальної дії. Як препарати порівняння застосували спрей для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина), що містить 2 % міноксидилу, та антиалопеційний шампунь «Dove» («Unilever», Німеччина) відповідно.

Результати. Виявили, що крему з міноксидилом 2 % для топічного використання, як і референс-препарату «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина), притаманна значна рістстимулювальна дія, що статистично значущо посилює ріст волосся в експериментальних тварин, починаючи вже з 3–4 доби застосування. Шампунь «Трихломін» також має достовірний вплив на ріст волосся в експериментальних тварин, і також із 3–4 доби призначення. Сила рістстимулювального ефекту, зафіксована під час застосування шампуню «Трихломін», вірогідно перевершує дію референтного шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина). Результати показали вірогідну фолікулостимулювальну дію досліджених препаратів міноксидилу під час лікування експериментальної алопеції та їхній позитивний вплив на вагу та структуру шерсті лабораторних тварин. Експериментально підтверджено фолікулопротективну активність шляхом упорядкування різних ланок метаболізму дерми в експериментальних лікарських форм міноксидилу (крем 2 % і шампунь гелеподібний). Застосування крему 2 % із міноксидилом і препаратів порівняння (шампуню «Dove» та спрею «Пілфуд Босналек») не призводить до нормалізації показників енергетичного обміну дерми. Втім, спостерігали позитивний вплив шампуню «Трихломін», що пов'язано з наявністю в складі фармакотерапевтичного засобу рослинно-антиоксидантного комплексу та потенціювання його дії з міноксидилом.

Висновки. Доведена виражена фолікулопротективна та рістстимулювальна дії апікаційних м'яких лікарських форм міноксидилу (шампуню 1 % на гелевій основі та крему 2 % на емульсійному носії) в процесі терапії експериментальної алопеції в білих щурів. Виявили, що значущу статистично зіставну рістстимулювальну дію зі своїм препаратом порівняння – спреєм для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина) – чинить крем із міноксидилом 2 % для топічного використання. Рістстимулювальний ефект, що спостерігали під час використання шампуню «Трихломін», достовірно перевершує такий від застосування референс-препарату – шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина). Визначили статистично значущу перевагу шампуню «Трихломін» за силою рістстимулювальної дії порівняно з шампунем «Dove» (Unilever, Німеччина), що є референтним засобом. Доведено наявність в обох експериментальних лікарських форм міноксидилу (крему 2 % і шампуню гелеподібного) фолікулопротективної дії шляхом упорядкування різних ланок метаболізму дерми. Шампунь «Трихломін» має більш виражений ефект внаслідок композиціонування в фармакотерапевтичному засобі міноксидилу з рослинно-антиоксидантними комплексами. Застосування крему 2 % з міноксидилом і препаратів порівняння (шампуню «Dove» і спрею «Пілфуд Босналек») вірогідно не впливає на досліджені показники енергетичного обміну дерми.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/273705>

UDC 615.454:615.263.6]:616.594.1

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.273705](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273705)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 40–46

Key words: alopecia, minoxidil, mild application drugs, growth-stimulating, follicle-protective effect.

*E-mail: gladishevuv@gmail.com

Received: 30.01.2023 // Revised: 15.02.2023 // Accepted: 28.02.2023

Ключові слова: алопеція, міноксидил, м'які апікаційні лікарські засоби, рiстстимульовальна, фолікулопротективна дія.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С.40–46

Comparative studies of the specific activity of soft dosage forms minoxidil for trichological practice

V. V. Hladyshev, O. B. Kharaponova, A. D. Diudiun, I. O. Pukhalska, S. A. Hladysheva, A. V. Kurinnyi, H. P. Lysianska

The treatment and prevention of hair loss have been a serious aesthetic problem for the population for a long time due to the widespread occurrence of the condition and its undesirable medical and social consequences. The pharmacotherapeutic options for trichological practice are very limited, and the effectiveness of many of these drugs is small or questionable. The peripheral vasodilator minoxidil is one of the few medicinal substances that has been proven to stimulate hair growth. However, the number of minoxidil preparations allowed by the Ministry of Health for use in Ukraine is minimal and mainly represented by rare dosage forms for external use. Considering the above, the employees of the Department of Medicines Technology at Zaporizhzhia State Medical University have proposed rational formulations and technologies for two new soft dosage forms of minoxidil – a 2 % cream for external use based on an emulsion, and a shampoo in gel form – based on complex physical-chemical, pharmaco-technological, rheological, and biopharmaceutical research. These formulations are intended to stabilize hair growth and restore hair coverage in men and women suffering from androgenic alopecia.

The aim of this research is to study the specific activity of the proposed topical dosage forms of minoxidil.

Materials and methods. Experimental cream with 2 % minoxidil on an emulsion carrier and a gel-like shampoo containing 1 % minoxidil combined with phytoextracts of hops and burdock, as well as corresponding placebo compositions, were used as objects of preclinical studies. The compositions of the topical minoxidil pharmacotherapeutic agents are scientifically based, ensuring their optimal pharmacotechnological, biopharmaceutical, and consistent consumer properties. The study of the specific activity of soft medicinal forms of minoxidil for external use was carried out by evaluating their growth-stimulating and follicle-protective activity. "Pilfood Bosnalek" spray for external use (Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina), containing 2 % minoxidil, was used as a reference drug when studying the growth-stimulating effect of 2 % cream for external use with minoxidil. The reference drug in the study of the similar activity of the gel-like shampoo "Trichlomine" was the shampoo against hair loss "Dove" (Unilever, Germany).

Results. It has been found that a 2 % minoxidil cream for topical use, when used together with the reference drug "Pilfood Bosnalek" (Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina), has a significant hair growth-stimulating effect, which statistically significantly increases hair growth in experimental animals from as early as 3–4 days of use. The shampoo "Trichlomine" also has a significant effect on hair growth in experimental animals, with results observed from 3–4 days of use. Furthermore, the strength of the hair growth-stimulating effect observed from the use of "Trichlomine" shampoo significantly exceeds that of the reference "Dove" shampoo (Unilever, Germany). These results demonstrate the presence of significant follicle-stimulating activity in the tested minoxidil preparations for treating experimental alopecia and their positive effects on the weight and structure of laboratory animal fur. The follicle-protective activity of experimental minoxidil dosage forms (2 % cream and gel-like shampoo) was also experimentally confirmed, due to the regulation of various metabolic pathways in the dermis. The use of 2 % minoxidil cream and comparison preparations ("Dove" shampoo and "Pilfood Bosnalek" spray) did not result in the normalization of the investigated indicators of dermal energy metabolism. However, a positive effect of "Trichlomine" shampoo was found, which is associated with the presence of a plant antioxidant complex in the pharmacotherapeutic agent and its potentiating effect with minoxidil.

Conclusions. It was found that the application of soft dosage forms of minoxidil (2 % emulsion-based cream and 1 % gel-based shampoo) exhibited pronounced growth-stimulating and follicle-protective activity in the model of experimental alopecia in white rats. At the same time, it was established that the cream with minoxidil 2 % for external use and the reference spray for external use "Pilfood Bosnalek" (Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina) have a significant statistically comparable growth-stimulating effect. The strength of the growth-stimulating effect recorded from the use of the "Trichlomine" shampoo significantly exceeded the effect of the reference shampoo "Dove" (Unilever, Germany). It was found that both experimental medicinal forms of minoxidil (2 % cream and gel-like shampoo) had a follicle-protective effect by normalizing various links of dermis metabolism. The most pronounced effect in this regard was recorded in the shampoo "Trichlomine", which contained not only minoxidil but also plant-antioxidant complexes. Application of 2 % cream with minoxidil, as well as reference drugs (spray "Pilfood Bosnalek" and shampoo "Dove"), did not have a reliable effect on the indicators of energy exchange of the dermis studied.

Key words: alopecia, minoxidil, mild application drugs, growth-stimulating, follicle-protective effect.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 40–46

Проблема лікування та профілактики алопеції – захворювання, пов'язаного з випаданням волосся на голові, – серйозна проблема сучасної дерматології. Це пов'язано з істотною поширеністю патології, низькою ефективністю терапевтичних заходів, частим і раптовим виникненням рецидивів, що зумовлюють дискомфортні умови для життя пацієнта. Оскільки етіологія алопеції досі остаточно не встановлена, то для її лікування використовують здебільшого препарати паліативної фармакотерапії: кортикостероїди, імуносупресанти, кремнійорганічні препарати, препарати цинку, препарати на основі подразнювальних речовин [1,2]. Тільки одна група препаратів, а саме периферичні вазодилататори, є патогенетичними засобами,

найбільш ефективний (за даними численних клінічних досліджень, – єдиний) серед них, що сприяє відновленню росту волосся, – міноксидил [3,4]. Арсенал фармакотерапевтичних засобів для профілактики та терапії алопеції на основі міноксидилу, що використовують у сучасній вітчизняній медицині, дуже малий, це рідкі лікарські форми для зовнішнього застосування імпортного походження [5,6].

Отже, актуальним і своєчасним для вітчизняної фармацевтичної науки є розроблення м'яких лікарських форм міноксидилу для зовнішнього застосування, що мають вищу ефективність внаслідок пролонгації ефекту та дають змогу компенсувати дефіцит ефективних й нешкідливих трихологічних препаратів.

Співробітники кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету на підставі комплексних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і реологічних досліджень запропонували раціональні склади та технології виготовлення м'яких фармакотерапевтичних засобів з міноксидилом – крему 2 % для зовнішнього застосування на емульсійній основі та шампуню гелеподібного для стабілізації процесу росту волосся, відновлення волоссяного покриву в чоловіків і жінок, які хворі на андрогенну алопецію [7–10].

Мета роботи

Дослідження специфічної активності запропонованих топічних лікарських форм міноксидилу.

Матеріали і методи дослідження

Як об'єкт доклінічних досліджень використали експериментальний крем із міноксидилом 2 % на емульсійному носії та шампунь гелеподібний, що містить 1 % міноксидилу в поєднанні з фітоекстрактами хмелю та лопуха, а також відповідні склади-плацебо. Склади топічних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу науково обґрунтовані та забезпечують їхні оптимальні фармакотехнологічні, біофармацевтичні, консистентні та споживчі властивості.

Специфічну активність лікарських м'яких засобів міноксидилу оцінили, дослідивши рівні їхньої фолікулопротективної та рістстимулювальної дії.

Розлади волоссяного росту моделювали шляхом перорального введення борної кислоти (5 мг/кг) протягом 14 діб, надалі в лабораторних тварин повністю голили шкіру на ділянці спини розміром 3 × 7 см. Як препарати порівняння використали спрей для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина), що містить 2 % міноксидилу, й антиалопеційний шампунь «Dove» («Unilever», Німеччина) відповідно.

У кожній дослідній групі було 10 тварин. Лікарські форми міноксидилу та препарати порівняння наносили на попередньо поголені ділянки спини лабораторних тварин упродовж 14 діб. Шампунями ділянки шкіри обробляли протягом 15–20 хв, потім змивали водою питною. Здійснювали щоденний моніторинг росту волосся. Через 15 діб відросле волосся видаляли за допомогою ножиць і бритви, зважували, мікроскопічно досліджували для визначення кількості дистрофічного волосся (за наявності в шерстинках загостреного кінчика).

Після виведення тварин з експерименту під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) дерму брали для біохімічних досліджень. Її гомогенізували за допомогою скляного гомогенізатора в 40-кратній кількості ізотонічного 0,15 М розчину калію хлориду за температури +4 °С. Мітохондріальну фракцію тканин виділяли на рефрижераторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) диференціальним центрифугуванням. Великі клітинні фрагменти мітохондріальної фракції видаляли центрифугуванням при 1000 г протягом 7 хв із наступним повторним центрифугуванням

супернатанту при 17 000 g упродовж 20 хв. Центрифугат, що одержали, зливали та зберігали при -80 °С. Ресуспендування мітохондрій, що седиментували, здійснили в бичачому сироватковому альбуміні (0,5 мг/мл), повторно осаджували при 17 000 g протягом 10 хв. Суспензія, що отримали, містила 40–60 мг білка/мл, її зберігали в замороженому стані при -80 °С. Для наступного визначення при -80 °С концентрацію білка в суспензії доводили до 0,5–1,0 мг/мл, використовуючи 0,6 М розчину хлорної кислоти з наступною нейтралізацією 5,0 М розчину калію карбонату.

Інтенсивність оксидативного стресу оцінювали після застосування експериментальних лікарських форм міноксидилу та референтних препаратів, визначаючи маркери окислювальної модифікації білка – альдегідфенілгідразонів (АФГ) і карбоксифенілгідразонів (КФГ), що є початковими та кінцевими продуктами цього процесу. Визначення вмісту вільних тіолів та активності глутатіонпероксидази (ГПП) дало змогу оцінити стан антиоксидантної системи. Рівень активності сукцинатдегідрогенази (СДГ), малату, пірувату й аденозинтрифосфату (АТФ), що є найбільш значущими інтермедіатами, визначали для оцінювання стану вуглеводно-енергетичного обміну.

Результати

Дані про вплив досліджених лікарських форм із міноксидилом на зростання шерсті в тварин з експериментальною алопецією наведено в *таблицях 1, 2*.

Чинники можливої фолікулопротективної дії в експериментальних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу для топічного використання наведено в *таблицях 3, 4*.

Показники активності протеїнсинтезу за коефіцієнтом білок / амінокислоти, рибонуклеїнової кислоти (РНК), мітохондріального та цитоплазматичного білка, вільних амінокислот наведено в *таблицях 5–7*.

Обговорення

Виявили значну рістстимулювальну дію крему з міноксидилом 2 % для зовнішнього застосування та спрею для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина); починаючи з 3–4 доби застосування, вони істотно поліпшують ріст шерсті в експериментальних тварин.

Експериментальні засоби міноксидилу та препарати порівняння сприяють достовірному покращенню росту й структури пошкодженої шерсті, зокрема остистого волосся білих щурів, особливо на 6–8 добу експерименту. Починаючи з 15 експериментальної доби, обидва досліджені засоби маніфестують оптимізацію основних інтегральних показників шерсті (збільшення маси депільованої шерсті з дослідної ділянки шкіри та зниження кількості остистої дистрофічної шерсті з загостреними кінцями).

Вірогідному впливу на ріст шерсті в експериментальних тварин, починаючи вже з 3–4 доби призначення,

Таблиця 1. Результати впливу крему з міноксидилом 2 % і спрею з міноксидилом 2 % «Пілфуд Босналек» (Боснія і Герцеговина) на ріст шерсті (мм) в експериментальних тварин

Доба	Контроль	Крем 2 % з міноксидилом	Спрей 2 % «Пілфуд Босналек»
1	–	–	–
2	–	–	–
3	–	1,40 ± 0,07*	1,40 ± 0,08*
4	1,00 ± 0,05	2,30 ± 0,11*	2,20 ± 0,12*
5	1,30 ± 0,08	3,80 ± 0,15*	3,20 ± 0,11*
6	2,00 ± 0,07	4,80 ± 0,20*	4,70 ± 0,40*
7	2,30 ± 0,08	6,20 ± 0,08*	6,40 ± 0,07*
8	3,00 ± 0,15	7,20 ± 0,02*	7,40 ± 0,05*
9	4,00 ± 0,07	7,50 ± 0,02*	7,50 ± 0,02*
10	5,20 ± 0,08	8,20 ± 0,04*	8,00 ± 0,01*
11	5,40 ± 0,15	8,80 ± 0,08*	8,80 ± 0,05*
12	6,00 ± 0,20	9,30 ± 0,07*	9,70 ± 0,05*
13	6,00 ± 0,20	9,80 ± 0,06*	9,80 ± 0,05*
14	6,30 ± 0,15	10,20 ± 0,07*	10,30 ± 0,05*

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи.

Таблиця 2. Результати впливу шампуню «Трихломін» і шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина) на ріст шерсті (мм) в експериментальних тварин

Доба	Контроль	Шампунь «Трихломін»	Шампунь «Dove»
1	–	–	–
2	–	–	–
3	–	1,00 ± 0,01* ¹	–
4	1,00 ± 0,05	2,10 ± 0,01* ¹	1,00 ± 0,02
5	1,30 ± 0,08	3,10 ± 0,004* ¹	1,70 ± 0,01
6	2,00 ± 0,07	4,50 ± 0,02*	2,10 ± 0,03
7	2,30 ± 0,08	6,10 ± 0,02* ¹	2,40 ± 0,01
8	3,00 ± 0,15	6,80 ± 0,02* ¹	3,20 ± 0,05
9	4,00 ± 0,07	7,20 ± 0,02* ¹	4,50 ± 0,02
10	5,20 ± 0,08	7,90 ± 0,02* ¹	5,60 ± 0,02
11	5,40 ± 0,15	8,80 ± 0,02* ¹	5,80 ± 0,03
12	6,00 ± 0,20	9,30 ± 0,01* ¹	6,10 ± 0,007
13	6,00 ± 0,20	9,70 ± 0,02* ¹	6,40 ± 0,05
14	6,30 ± 0,15	9,80 ± 0,02* ¹	7,80 ± 0,005

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи; 1: $p < 0,05$ щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

також сприяє застосуванню шампуню «Трихломін». Зафіксована сила рістстимулювальної дії внаслідок застосування шампуню «Трихломін» достовірно перевершує таку після використання референс-шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина).

Наведені результати підтверджують вірогідну фолікулостимулювальну дію в досліджених засобів міноксидилу під час терапії експериментальної алопеції, що позитивно впливає на масу та структуру шерсті лабораторних тварин. Цей механізм дії препаратів міноксидилу пов'язаний зі збільшенням продукції монооксиду азоту, стимуляцією переходу волосяних фолікул у фазу росту (анаген) із фази спокою (телоген), вазодилатацією, оптимізацією трофіки волосяних цибулин і мікроциркуляції в шкірі. Показано, що шампунь «Трихломін» має найбільш виражену дію в цьому аспекті; це зумовлено наявністю в його складі композиції міноксидилу та рослинно-антиоксидантного комплексу.

Результати дослідження доводять наявність в обох фармакотерапевтичних засобів міноксидилу (шампунь гелеподібний і крем 2 %) фолікулопротективної дії шляхом нормалізації різних ланок дермального метаболізму. Так, дослідження енергетичного дермального метаболізму лабораторних тварин з експериментальною алопецією свідчать про найбільш значущі зміни в групі, де застосовували шампунь «Трихломін». Внаслідок його застосування протягом 14 діб спостерігали підвищення рівня АТФ, інтермедіатів аеробного окислення (пірувату й, особливо, малату), а також ключового ферменту енергетичного обміну – СДГ.

Застосування крему 2 % з міноксидилом, а також препаратів порівняння (шампуню «Dove» і спрею «Пілфуд Босналек») достовірно не вплинуло на досліджені показники дермального енергетичного обміну. Зафіксували позитивний вплив шампуню «Трихломін» на дермальний енергетичний метаболізм, зумовлений, очевидно, композиційною потенціуючою дією рослинно-антиоксидантного комплексу та міноксидилу. Вважаємо, що шляхом підвищення синтезу оксиду азоту (NO) у мітохондріях міноксидил стимулює активність ключових ферментів цитозольно-мітохондріальних шунтів енергії, а рослинно-антиоксидантний комплекс захищає цілісність мембран мітохондрій дерми від пошкоджувальної дії вільних радикалів.

У результаті дослідження активності оксидативного стресу та дермальної антиоксидантної системи підтверджено відповідну активність гелеподібного шампуню «Трихломін». Виявили значне зниження рівня інтенсивності окислювальної модифікації білка дерми, підвищення вмісту відновлених тіолів і пов'язаної з ними активності глутатіонпероксидази, що є тіозалежним антиоксидантним ферментом. Визначили помірне зниження маркера оксидативного стресу АФГ на тлі використання експериментального крему 2 % з міноксидилом і його препарату порівняння – спрею 2 % «Пілфуд Босналек» («Bosnalijek», Боснія і Герцеговина). Обидва досліджені препарати не впливали на показники антиоксидантної системи.

Експериментально доведено вірогідний вплив препаратів міноксидилу на білковий синтез. Спостерігали значне посилення анаболічних процесів на тлі інтенсифікації протеїнсинтезу в шкірі й, це особливо важливо,

Таблиця 3. Результати впливу крему з міноксидилом 2 % і спрею з міноксидилом 2 % «Пілфуд Босналек» (Боснія і Герцеговина) на якість і структуру волосся

Показник, одиниці вимірювання	Здорові тварини	Контроль	Крем 2 % з міноксидилом	Спрей 2 % «Пілфуд Босналек»
Вага шерсті з депільованої ділянки, мг	523,0 ± 21,2	377,8 ± 15,6	434,4 ± 12,3*	440,2 ± 15,1*
Відсоток остистого дистрофічного волосся з депільованої ділянки, %	10,0 ± 0,1	41,2 ± 2,8	22,3 ± 1,5*	27,1 ± 1,7*

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи.

Таблиця 4. Результати впливу шампуню «Трихломін» і шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина) на якість і структуру волосся

Показник, одиниці вимірювання	Здорові тварини	Контроль	Шампунь «Трихломін»	Шампунь «Dove»
Вага шерсті з депільованої ділянки, мг	523,0 ± 21,2	377,8 ± 15,6	487,2 ± 22,1* ¹	381,3 ± 18,2
Відсоток остистого дистрофічного волосся з депільованої ділянки, %	10,0 ± 0,1	41,2 ± 2,8	15,3 ± 1,0* ¹	32,2 ± 2,1*

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи; ¹: $p < 0,05$ щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

Таблиця 5. Результати впливу м'яких фармакотерапевтичних засобів із міноксидилом і референтних препаратів на показники дермального енергетичного обміну

Група тварин	Піруват, мкмоль/г тканини	СДГ, нмоль/мг/хв	Малат, мкмоль/г тканини	АТФ, мкмоль/г тканини
Здорові тварини	0,51 ± 0,01	22,10 ± 1,10	0,31 ± 0,01	2,71 ± 0,09
Контроль	0,42 ± 0,02	12,10 ± 0,77	0,24 ± 0,01	1,90 ± 0,11
Крем 2 % з міноксидилом	0,44 ± 0,02	16,10 ± 0,62	0,26 ± 0,03	2,00 ± 0,12
Спрей 2 % «Пілфуд Босналек» (БіГ)	0,43 ± 0,04	15,20 ± 0,71	0,26 ± 0,05	2,02 ± 0,14
Шампунь «Трихломін»	0,48 ± 0,03	23,10 ± 0,20* ¹	0,30 ± 0,02* ¹	2,33 ± 0,11* ¹
Шампунь «Dove» (Unilever, Німеччина)	0,41 ± 0,05	13,00 ± 0,81	0,22 ± 0,03	1,93 ± 0,12

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи; ¹: $p < 0,05$ щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

Таблиця 6. Результати впливу експериментальних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу для топічного використання та препаратів порівняння на показники маркерів окислювальної модифікації білка та стан дермальної антиоксидантної системи

Групи тварин	SH-групи, мкмоль/г білку	ГПР, мкмоль/мг/хв	АФГ, ум. од./г білка	КФГ, ум. од./г білка
Здорові тварини	24,2 ± 1,9	64,3 ± 4,7	5,5 ± 0,4	2,3 ± 0,1
Контроль	12,3 ± 1,1	44,2 ± 2,2	9,3 ± 0,3	4,7 ± 0,2
Крем 2 % із міноксидилом	16,6 ± 1,2*	47,2 ± 3,4	8,1 ± 0,4*	4,1 ± 0,3
Спрей 2 % «Пілфуд Босналек», БіГ	14,5 ± 1,1	46,4 ± 4,2	8,2 ± 0,3*	4,1 ± 0,5
Шампунь «Трихломін»	18,2 ± 1,7* ¹	51,3 ± 3,1* ¹	7,1 ± 0,3* ¹	3,2 ± 0,1* ¹
Шампунь «Dove» (Unilever, Німеччина)	12,8 ± 1,4	44,8 ± 2,7	9,1 ± 0,7	4,2 ± 0,4

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи; ¹: $p < 0,05$ щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

Таблиця 7. Результати впливу експериментальних фармакотерапевтичних засобів міноксидилу для топічного використання та препаратів порівняння на показники дермального протеїнсинтезу

Групи тварин	Цитоплазматичний білок, мг/г	Мітохондріальний білок, мг/г	РНК, мг/г	Амінокислоти вільні, мкг/г	Коеф. білок / сечовина
Здорові тварини	128,10 ± 1,88	16,80 ± 1,20	2,88 ± 0,01	2,11 ± 0,11	33,6
Контроль	110,20 ± 8,30	10,40 ± 1,10	2,00 ± 0,01	2,89 ± 0,17	26,9
Крем 2 % з міноксидилом	120,20 ± 7,70*	14,70 ± 1,20*	2,67 ± 0,02*	2,00 ± 0,13*	34,7
Спрей 2 % «Пілфуд Босналек», БіГ	118,70 ± 8,10*	13,90 ± 1,00*	2,61 ± 0,01*	2,09 ± 0,31*	33,9
Шампунь «Трихломін»	125,70 ± 8,50*	14,90 ± 1,00*	2,89 ± 0,01*	2,01 ± 0,11*	35,8
Шампунь «Dove» (Unilever, Німеччина)	114,10 ± 10,40	10,80 ± 1,80	2,08 ± 0,02	2,92 ± 0,17	27,2

*: $p < 0,05$ щодо показників контрольної групи; ¹: $p < 0,05$ щодо показників групи тварин, які отримували референтний препарат.

у фолікулах. Ці процеси супроводжувалися зменшенням рівня вільних амінокислот (що залучаються до синтезу білка), збільшенням коефіцієнта білок / сечовина, а також цитоплазматичного та мітохондріального білка.

Оптимізацію процесів трансляції і транскрипції у фолікулах від використання міноксидилу підтверджує збільшення вмісту РНК, що зумовлене безпосереднім впливом активного фармацевтичного інгредієнта на її синтез. Крім того, міноксидил запускає NO-залежні механізми експресії соматотропного гормону та через експресію чинника росту ендотелію судин інтенсифікує процес білкового синтезу. Саме енерготропними та антиоксидантними властивостями шампуню «Трихломін» можна пояснити його більшу протейсинтетичну активність порівняно з іншими препаратами.

Висновки

1. Доведено виражену фолікулопротективну та рістстимулювальну дію аплікаційних м'яких лікарських форм міноксидилу (шампуню 1 % на гелевій основі та крему 2 % на емульсійному носії) в процесі терапії експериментальної алопеції в білих щурів. Виявили, що значущу статистично зіставну рістстимулювальну дію зі своїм препаратом порівняння – спреєм для зовнішнього застосування «Пілфуд Босналек» (Bosnalijek, Боснія і Герцеговина) – чинить крем із міноксидилом 2 % для топічного використання. Рістстимулювальний ефект, який спостерігали внаслідок використання шампуню «Трихломін», достовірно перевершував такий від застосування референс-препарату – шампуню «Dove» (Unilever, Німеччина).

2. Встановили статистично значущу перевагу шампуню «Трихломін» за силою рістстимулювальної дії порівняно з шампунем «Dove» (Unilever, Німеччина), що є референтним засобом. Доведено наявність в обох експериментальних лікарських форм міноксидилу (крему 2 % і шампуню гелеподібного) фолікулопротективної дії шляхом упорядкування різних ланок метаболізму дерми. Шампуню «Трихломін» мав більш виражений ефект внаслідок композиціонування в фармакотерапевтичному засобі міноксидилу з рослинно-антиоксидантними комплексами. Застосування крему 2 % з міноксидилом і препаратів порівняння (шампуню «Dove» і спрею «Пілфуд Босналек») вірогідно не впливало на показники енергетичного обміну дерми.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні доклінічних досліджень двох нових м'яких лікарських форм міноксидилу для зовнішнього застосування: крему на емульсійній основі та шампуню гелеподібного – для трихологічної практики.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних та реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм із речовинами різної фармакологічної дії», держреєстрація № 0112U005635 (2012–2017).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Гладишев В. В., д-р фарм. наук, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Харапонова О. Б., канд. мед. наук, науковий співробітник, Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем Дніпровського державного медичного університету, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6854-5539](https://orcid.org/0000-0002-6854-5539)

Дюдю А. Д., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини з курсом профілактичних дисциплін, Дніпровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8374-3023](https://orcid.org/0000-0002-8374-3023)

Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4370-6604](https://orcid.org/0000-0003-4370-6604)

Гладишева С. А., канд. фарм. наук, асистент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4595-9445](https://orcid.org/0000-0003-4595-9445)

Куринний А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8403-4504](https://orcid.org/0000-0001-8403-4504)

Лисяська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7685-4040](https://orcid.org/0000-0002-7685-4040)

Information about authors:

Hladyshch V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kharaponova O. B., PhD, Research Worker, Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Diudun A. D., DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine with a Course of Preventive Disciplines, Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladysheva S. A., PhD, Assistant of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Technology of Medications, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kurynnyi A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Rambawasvika H. Alopecia types, current and future treatment. *Journal of Dermatology & Cosmetology*. 2021. Vol. 5, Iss. 4. P. 93-99. <https://doi.org/10.15406/jdc.2021.05.00190>
- [2] A Systemic Review on Topical Marketed Formulations, Natural Products, and Oral Supplements to Prevent Androgenic Alopecia: A Review / S. Ashique, N. K. Sandhu, S. N. Haque, K. Koley. *Natural products and bioprospecting*. 2020. Vol. 10, Iss. 6. P. 345-365. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00267-9>
- [3] Potential of nanoparticulate based delivery systems for effective management of alopecia / P. Mishra, M. Handa, R. R. Ujjwal et al. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. 2021. Vol. 208. P. 112050. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112050>
- [4] de Freitas B. M. P., Araujo K. M., de Freitas F. P. Active Agents in Injectable Drug Delivery. *Drug Delivery in Dermatology* / eds. : C. L. P. V. Kalil, V. Campos. Springer International Publishing, 2021. P. 141-147. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81807-4_13
- [5] Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу і його похідних, які використовуються при алопеції / Жамалі Карім, Н. О. Ткаченко, В. В. Гладишев, С. Є. Рижкова. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 322-328. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184206>

- [6] Ярема І. О., Федоровська М. І., Соколова Л. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських та косметичних засобів, призначених для застосування при різних формах alopecії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 106-110.
- [7] Вивчення впливу основи-носія на піноутворюючі властивості гелеподібного шампуню з міноксидилом / І. В. Гнітько, В. В. Гладішев, А. Д. Дюдюк, Г. П. Лисянська. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 44-49.
- [8] Гнітько І. В., Лисянська Г. П., Гладішева С. А. Вивчення структурно-механічних властивостей крема з міноксидилом. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3-4. С. 55-59.
- [9] Термогравиметрические исследования крема с миноксидилом / И. В. Гнитко, И. И. Бердей, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 19-22. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77913>
- [10] Термогравиметричні дослідження шампуню гелеподібного з міноксидилом / І. В. Гнітько, І. І. Бердей, В. В. Гладішев, Б. С. Бурлака. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 64-68.

References

- [1] Rambwawasvika, H. (2021). Alopecia types, current and future treatment. *Journal of Dermatology & Cosmetology*, 5(4), 93-99. <https://doi.org/10.15406/jdc.2021.05.00190>
- [2] Ashique, S., Sandhu, N. K., Haque, S. N., & Koley, K. (2020). A Systemic Review on Topical Marketed Formulations, Natural Products, and Oral Supplements to Prevent Androgenic Alopecia: A Review. *Natural products and bioprospecting*, 10(6), 345-365. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00267-9>
- [3] Mishra, P., Handa, M., Ujjwal, R. R., Singh, V., Kesharwani, P., & Shukla, R. (2021). Potential of nanoparticulate based delivery systems for effective management of alopecia. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 208, 112050. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112050>
- [4] de Freitas B. M. P., Araujo K. M., de Freitas F. P. (2021). Active Agents in Injectable Drug Delivery. In C. L. P. V. Kalil, & V. Campos (Eds.). *Drug Delivery in Dermatology* (pp. 141-147). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81807-4_13
- [5] Gamali, Karim, Tkachenko, N. O., Hladyshev, V. V., & Ryzhkova, S. Ye. (2019). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku zasobiv na osnovi minoksydilu i yoho pokhidnykh, yaki vykorystovuiutsia pry alopetsii [Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and it's derivatives that are used in treatments for Alopecia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 36-41. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184206>
- [6] Yarema, I. O., Fedorovska, M. I., & Sokolova, L. V. (2014). Marketingovyi doslidzhennia rynku likarskykh ta kosmetychnykh zasobiv, pryznachenykh dlia zastosuvannia pry riznykh formakh alopetsii [Marketing researches of medicinal and cosmetic remedies intended for applying in various forms of alopecia]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 106-110. [in Ukrainian].
- [7] Gnitko, I. V., Gladishev, V. V., Dudun, A. D., & Lisyanskaya, A. P. (2015). Vyvchennia vplyvu osnovy-nosiia na pinoutvoriuiuchi vlastuvosti helepodibnogo shampuniu z minoksydilom [Study of the base influence on the foaming properties gel shampoo with minoxidil]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 44-49. [in Ukrainian].
- [8] Gnitko, I. V., Lisyanskaya, A. P., & Gladisheva, S. A. (2016). Vyvchennia strukturno-mekhanichnykh vlatyvostei kremu z minoksydilom [Study of the structural-mechanical properties of cream with minoxidil]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (3-4), 55-59. [in Ukrainian].
- [9] Gnitko, I. V., Berdei, I. I., Gladishev, V. V. & Burlaka, B. S. (2016). Termogravimetricheskie issledovaniya krema s minoksidilom [Thermogravimetric investigations of cream with minoxidil]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 19-22. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77913>
- [10] Gnitko, I. V., Berdei, I. I., Gladishev, V. V., & Burlaka, B. S. (2016). Termogravimetrychni doslidzhennia shampuniu helepodibnogo z minoksydilom [Thermogravimetric investigations of gel shampoo with minoxidil]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 64-68. [in Ukrainian].