

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

КОНДРАХИНА ИРИНА НИКИФОРОВНА

**АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ У МУЖЧИН: ЗНАЧЕНИЕ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ГОРМОНАЛЬНЫХ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Кубанова

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор А.А.Кубанов

Москва 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ АРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
<i>1. 1. Распространенность заболевания в России и зарубежных странах</i>	13
<i>1.2. Классификация и клиническая картина андрогенной алопеции...</i>	17
<i>1.3. Патоморфологические изменения кожи и ее придатков при андрогенной алопеции. Патология цикла развития фолликулов при андрогенной алопеции</i>	22
<i>1.4. Патогенетически значимые факторы риска развития андрогенной алопеции</i>	28
<i>1.4.1. Генетические факторы</i>	28
<i>1.4.2. Роль андрогенов в патогенезе андрогенной алопеции</i>	31
<i>1.4.3. Роль витаминов и микроэлементов в патогенезе андрогенной алопеции</i>	39
<i>1.5. Методы диагностики андрогенной алопеции</i>	47
<i>1.6. Лечение андрогенной алопеции</i>	54
<i>1.7. Заключение</i>	63
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
<i>2.1. Критерии формирования основной и контрольной групп</i>	66
<i>2.2. Методы клинического и трихологического обследования</i>	68
<i>2.3. Методы лабораторных исследований</i>	70
<i>2.4. Методы консервативной терапии андрогенной алопеции</i>	74
<i>2.5. Методы статистического анализа</i>	74
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ	

<i>3.1 Результаты клинико-anamнестического обследования</i>	<i>76</i>
<i>3.2 Анализ результатов клинического обследования</i>	<i>77</i>
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА АНДРОГЕНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ	83
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ АНДРОГЕННЫМ СТАТУСОМ	88
ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ АНДРОГЕННЫМ СТАТУСОМ	100
ГЛАВА 7. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ	107
ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЦ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148

Актуальность исследования.

Андрогенная алопеция (код L64 по МКБ-10) является наиболее распространенной формой патологического выпадения волос (Randall VA., 2010). Среди представителей европеоидной расы к тридцати годам данное заболевание регистрируется у 30% мужчин, к пятидесяти поражает каждого второго в популяции и, примерно, 80% к семидесяти (G. Severi et al., 2003). По данным российских авторов (Аравийская Е.Р. с соавт., 2003), в РФ андрогенная алопеция занимает лидирующее положение, в то время как гнездная, рубцовая и другие формы алопеций встречаются значительно реже.

Несмотря на то, что андрогенная алопеция не изменяет показатели трудоспособности, инвалидизации и смертности, данное заболевание существенно ухудшает качество жизни пациентов (Pirastu N, et al. 2017; Rinaldi, S., Bussa, M., & Mascarò, A., 2016) что сделало его предметом многочисленных междисциплинарных исследований.

Сформировавшиеся представления о патогенезе андрогенной алопеции связывают возникновение и развитие данного заболевания с двумя ведущими факторами: генетической предрасположенностью и действием андрогенов - мужских половых гормонов (Marcinińska M et al., 2015; Lolli F, et al., 2017). Кроме того, признается и действие различных эндогенных факторов, связанных с наличием вредных привычек или загрязнением среды обитания (Prie V.E., et al., 2016; Upton J.H. et al., 2015).

Несмотря на то, что доказана негативная роль повышения уровня мужских половых гормонов (андрогенов), в первую очередь – тестостерона и производного от него дигидротестостерона, образующегося в результате активности фермента 5 α -редуктазы (Sánchez P. et al., 2018), в сокращении фазы активного роста волоса (анагена) за счет удлинения фазы регрессии (телогена) и фазы отдыха (катагена), уменьшении числа волосяных фолликулов, их прогрессирующей миниатюризации и, в конечном итоге, в облысении (Lolli F. et al., 2017), в значительном проценте случаев развитие

андрогенной алопеции возможно и при нормальных значениях гормонального фона (Randall VA. , 2010), что позволяет говорить о значимой роли в развитии этого заболевания целого ряда других негенетических факторов.

Перечень прочих негенетических факторов включает ряд микроэлементов (Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. 2017) и витаминов (Fawzi MM. et al., 2016; Mahmood L., 2014), дефицит которых оказывает воздействие на трофику придатков кожи и связанную с этим продолжительность стадий телогена и анагена волосяных фолликулов. Дополнительными факторами, значимыми для нормального роста волос, являются гормон инсулин и определяемая им концентрация глюкозы в сыворотке крови (Lie C, Liew CF, Oon HH. , 2018), а также иные метаболические параметры крови (Chakrabarty S. et al., 2014).

В целом критический анализ накопленных данных свидетельствует в пользу многофакторности патогенеза андрогенной алопеции. При этом в большинстве цитируемых работ каждый из анализируемых генетических или негенетических факторов анализируется по отдельности, что существенно снижает фундаментальную новизну и практическую значимость получаемых результатов.

Целью работы явилось изучение патогенетических механизмов возникновения и развития андрогенной алопеции у мужчин на основании комплексного учета генетических, гормональных и метаболических факторов с разработкой на данной основе персонализированных подходов к прогнозированию развития и лечению данного заболевания

Основные задачи работы:

1. Характеристика клинических форм и стадий андрогенной алопеции у пациентов, обращающихся за специализированной медицинской помощью дерматологического профиля.

2. Определение генетических маркеров, содержания гормонов, витаминов и микроэлементов в крови у пациентов с начальными стадиями (I-IV по классификации Норвуд-Гамильтон) андрогенной алопеции, патогенетически значимых для возникновения и прогрессирования данного заболевания.

3. Исследование спектра значимых однонуклеотидных генетических полиморфизмов у пациентов с различным уровнем половых гормонов (андрогенов) с построением на данной основе вероятностной модели риска возникновения андрогенной алопеции.

4. Анализ показателей витаминного и микроэлементного статуса в возникновении и прогрессировании андрогенной алопеции у пациентов с гипер- и нормоандрогемией, а также их роли в формировании различных клинических форм и стадий данного заболевания.

5. Построение многопараметрической модели развития андрогенной алопеции у мужчин, учитывающей уровень их генетического риска, а также наиболее информативные негенетические факторы.

6. Разработка персонализированных схем терапии андрогенной алопеции у мужчин с определением информативных предикторов ожидаемой эффективности проводимого лечения.

Научная новизна.

Показано, что в возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин вовлечена совокупность генетических, гормональных и микронутриентных факторов, при этом у значительной доли пациентов патологическая утрата волос происходит без выраженного повышения уровня андрогенов (тестостерона и дигидротестостерона), что свидетельствует о гетерогенности патогенетических механизмов данного заболевания.

Показана значимость однонуклеотидных генетических полиморфизмов rs5919324 (выше *AR* гена), rs1998076 (в 20p11 локусе),

rs929626 (в гене *EBF1*), rs12565727 (в гене *TARDBP*) и rs756853 (в гене *HDAC9*), как факторов генетического риска развития андрогенной алопеции у мужчин, подтверждающая полигенный тип наследования данного заболевания. Впервые доказано, что каждый из названных полиморфизмов не имеет самостоятельного прогностического значения, а выявление предрасположенности возможно только при их совместном использовании с учетом гормонального статуса обследуемого пациента. Наибольшая значимость факторов генетического риска мужской андрогенной алопеции отмечается у лиц с уровнем андрогенов в пределах физиологической нормы.

Впервые выявлено дифференцированное значение показателей микронутриентного статуса в возникновении и развитии андрогенной алопеции, а также в определении андроген-зависимого и андроген-независимого паттернов утраты волос. Показано, что возникновение андрогенной алопеции у пациентов мужского пола происходит на фоне множественного дефицита цинка, меди, магния, селена, витаминов В₁₂, Е, Д и фолиевой кислоты. В свою очередь дальнейшее прогрессирование данного заболевания в андроген-независимой затылочной области определяется интенсивностью дефицита железа, а в андроген-зависимой области обратно связано с нарушением метаболизма меди.

С позиций доказательной медицины идентифицированы эффективные направления персонализированной консервативной терапии андрогенной алопеции при выявляемой моно- или полинутриентной недостаточности. Установлено, что проведение коррекции дефицитов фолиевой кислоты и витамина Е оказывает позитивный, а использования препаратов селена - негативный эффект на результат консервативной терапии начальных стадий данного заболевания. Впервые показано, что исходный сывороточный уровень цинка является информативным предиктором эффективности консервативной терапии андрогенной алопеции.

Практическая значимость.

Разработана многопараметрическая модель возникновения и развития андрогенной алопеции, приоритет которой защищен Патентом РФ №2713374 на изобретение «Способ прогнозирования андрогенной алопеции у мужчин».

Для практической реализации данного способа предложен алгоритм, включающий комплексный анализ трихограмм и лабораторное исследование совокупности патогенетически значимых генетических и негенетических факторов с их последующей обработкой в рамках «Программы многопараметрического анализа генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020612365).

Использование данного алгоритма позволяет получать максимально подробные представления о клинико-лабораторных соответствиях при определении стадии андрогенной алопеции, выявляет индивидуальные факторы риска возникновения и развития данного заболевания, на основании чего создает возможность персонализации подходов к его консервативной терапии.

Методология и методы исследования.

Методология анализа патогенетически значимых факторов возникновения и развития андрогенной алопеции (АА) соответствует формату открытого проспективного когортного сравнительного исследования, предусматривающего формирование основной группы обследования из лиц мужского пола с клинической картиной АА, а также аналогичной ей по половому, возрастному и этническому составу контрольной группы здоровых добровольцев. Анализ эффективности использования фармакологических форм микроэлементов и витаминов при проведении консервативной терапии АА соответствует формату экспериментального проспективного клинического исследования.

Клиническое и инструментальное обследование лиц основной и контрольной групп с анализом показателей трихограмм и фототрихограмм проводилось в соответствии со стандартом первичной медико-санитарной помощи при андрогенной алопеции (утвержден Приказом Минздрава России от 25 марта 2013 года, регистрационный № 27867).

Исследование генетических, гормональных, метаболических и микронутриентных факторов, патогенетически значимых в развитии АА, проводилось с использованием оборудования и диагностических тест-систем, имеющих регистрационные удостоверения на проведение соответствующих видов лабораторных исследований.

Критерием прогностической значимости эффективности проводимого консервативного лечения АА являлись корреляционные связи динамики исследуемых гормонов, метаболитов и микронутриентов с качественными и количественными характеристиками волосяного покрова в андрогензависимой (лобно-теменной, макушечной) и андрогеннезависимой (затылочной) областях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Патогенез андрогенной алопеции у пациентов мужского пола имеет многофакторный характер и более чем в трети случаев не связан с повышением уровня мужских половых гормонов.

2. Генетический риск развития андрогенной алопеции у пациентов мужского пола определяется множеством однонуклеотидных полиморфизмов и наиболее значим у лиц с неизменными значениями гормонального фона.

3. Возникновение и прогрессирование андрогенной алопеции у пациентов мужского пола связано с множественным дефицитом микроэлементов и витаминов, имеющих неидентичное значение в подгруппах высокого и низкого генетического риска.

4. Интегральный учет патогенетически значимых генетических и негенетических факторов позволяет прогнозировать течение и моделировать эффективность консервативного лечения андрогенной алопеции у пациентов мужского пола.

Внедрение результатов диссертации в практику

Предложенная многофакторная модель патогенеза андрогенной алопеции используется при преподавании на цикле профессиональной переподготовки по профилю «Косметология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России.

Разработанный многопараметрический алгоритм обследования пациентов с андрогенной алопецией и поддерживающая его программа для ЭВМ внедрены в практическую работу ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Предложенный вариант исследования генетических предикторов – полиморфизмов генов, влияющих на развитие андрогенной алопеции у пациентов мужского пола, внедрен в научные исследования кожно-венерологического отделения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России».

Схемы клинико-лабораторного обследования пациентов с андрогенной алопецией и основанные на них протоколы персонализированной консервативной терапии данного заболевания включены в актуализированный вариант клинических рекомендаций по нозологии L 64 Андрогенная алопеция (дети/взрослые), поданных для утверждения в МЗ РФ за №178 (РОДВК, 2022).

Личный вклад автора

Соискателем совместно с научным консультантом сформулирована цель и определены основные задачи диссертационной работы, выбраны необходимые методы исследований. Соискателем самостоятельно проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования, по результатам которого подготовлен аналитический обзор. Соискателем лично на базе консультативно-диагностического центра «Здоровые волосы» ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России проведено обследование и лечение всех включенных в исследование пациентов мужского пола с андрогенной алопецией, выполнена обработка результатов трихограмм и фототрихограмм, проанализированы и систематизированы результаты клинических и лабораторных исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, а также написан текст диссертации.

Степень достоверности и апробация работы.

Достоверность данных, полученных в ходе исследования, обоснованность выводов базируется на достаточном количестве наблюдений, применении современных методов исследования и оборудования, статистического анализа полученного материала с помощью программного пакета STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США) и RStudio for MacOS (версия 1.3.1056) и языка программирования R.

Основные материалы исследования представлены и обсуждены на XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 23–26 июня 2015 г.), XIX Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 18–21 июня 2019 г.), Юбилейной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной 135-летию основания РОДВК (г. Москва, 24-25 сентября 2020 года), X конференции дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 15 ноября 2020 года), XXI

Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 7–10 сентября 2021 г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в международные системы научного цитирования *Web of Science* и *Scopus*, а также 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Получен 1 патент РФ на изобретение и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации.

Работа изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения и 8 глав, представляющих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 26 российских и 318 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность заболевания в России и зарубежных странах

Андрогенная алопеция (код L64 по МКБ-10) является наиболее распространенной формой патологического выпадения волос (Randall VA., 2010).

Типичная клиническая картина АА включает прогрессирующее выпадение волос и уменьшение их длины на пораженных участках волосистой части головы (Blumeyer A. et al., 2011).

Поскольку волосы играют жизненно важную роль во внешности человека, его самооценке (Zgonc Škulj et al. 2020), это объясняет, почему нарушение роста волос может иметь психологические последствия, включая высокий уровень беспокойства и депрессии (Hunt N, McNale S., 2005). Андрогенная алопеция не изменяет показатели трудоспособности, инвалидизации и смертности, но существенно ухудшает качество жизни пациентов (Pirastu N. et al. 2017; Rinaldi S., Bussa M., Mascaro A., 2016) что сделало его предметом многочисленных междисциплинарных исследований.

В ряде работ продемонстрированы существенные географические различия распространенности и клинической картины АА. Указанные различия в значительной степени обнаруживаются при сравнении популяций стран Европы и Азии (Hamilton J.B., 1951; Norwood O.T., 1975; Wang T.L. et al., 2010).

Андрогенная алопеция поражает представителей всех рас, однако наибольшая заболеваемость регистрируется среди представителей европеоидной расы. Так среди представителей европеоидной расы к тридцати годам данное заболевание регистрируется у 30% мужчин, к пятидесяти поражает каждого второго в популяции и, примерно, 80% к

семидесяти (Severi G. et al., 2003). По данным российских авторов (Аравийская Е.Р. с соавт., 2003), в РФ андрогенная алопеция занимает лидирующее положение, в то время как гнездная, рубцовая и другие формы алопеций встречаются значительно реже.

Различия в частоте АА наблюдаются и среди стран. Так среди белых мужчин в США частота АА (стадия III и выше) составила от 16% (18-29 лет) до 53% (40-49 лет). У 12% мужчин облысение наблюдалось преимущественно в лобной зоне волосистой части головы. В среднем, доля мужчин в возрасте 18-49 лет с облысением, от умеренной до тяжелой степени, составила 42% (Rhodes T. et al., 1998). Схожая картина наблюдается в Норвегии. 63% опрошенных мужчин в возрасте 20-50 лет говорили о том, что замечают потерю волос, при этом облысение от умеренной до тяжелой степени было зарегистрировано у 27% участников. Сами добровольцы оценили собственную стадию АА по шкале Норвуд-Гамильтон следующим образом: стадия II – 25,5%, стадия III – 8,6%, IV – 8,8%, стадия V и выше – 19,5% (DeMuro-Mercon C. et al., 2000). По данным Severi G. с соавт., в Австралии распространенность АА в теменной зоне и тотального облысения с возрастом повышается с 31% (40-55 лет) до 53% (65-69 лет). Интересно, что доля мужчин с АА в теменной зоне сохраняется одинаковой (31-33%) во всех возрастных группах (Severi G. et al., 2003).

Согласно исследованию D.K. Shankar с соавт., частота встречаемости АА среди мужчин 30-50 лет в Индии составляет примерно 58%, при этом чаще всего наблюдается II стадия облысения (27,27%), реже - I стадия (22,12%) и III стадия (21,78%) (Shankar D.K. et al., 2009). По данным Grover S. II стадия также была наиболее распространенной среди мужчин молодого и зрелого возраста в Индии (от 65% в группе 20-29 лет до 32% в группе 50-59 лет). После 60 лет превалировала III стадия облысения в теменной области (20-31%) (Grover S., 2005).

В Турции АА была диагностирована у 31,8% взрослого населения: 19,17% женщин и 47,6% мужчин, что значительно превышает показатели

распространенности данного заболевания в азиатских и африканских странах и сопоставимо с таковыми в странах Европы. Наиболее частыми стадиями у женщин и мужчин были стадии I (62,3%) и IV (25,7%) соответственно (Bas Y. et al., 2015).

В международном исследовании Avital Y.S. с соавт., которое включило 26340 белых мужчин в возрасте 30-40 лет, частота АА составила 15,33% и широко варьировала в зависимости от региона проживания. По данным авторов, риск развития АА повышается в 1,092 раза каждый год в четвертом десятилетии жизни (30-39 лет) (Avital Y.S. et al., 2015).

Подавляющее большинство авторов сходится во мнении, что среди представителей монголоидной расы частота АА ниже, чем среди европеоидов. Так, по данным T.L. Wang с соавт., в Китае АА страдают 21,3% мужчин, из которых 2,8% - в возрасте 18-29 лет, 13,3% - 30-39 лет, 21,4% - 40-49 лет, 31,9% - 50-59 лет, 36,2% - 60-69 лет, а возраст 41,4% больных составлял 70 и более лет. Чаще всего потеря волос наблюдается в лобной и теменной областях. У 3,7% мужчин было зарегистрировано облысение по женскому типу. Случаи заболевания АА среди родственников регистрировались у 29,7% мужчин (Wang T.L. et al., 2010).

Несколько отличается картина АА в Шанхае, Китай. В исследовании Ху F. С соавт. показано, что распространенность АА у мужчин равняется 19,9%, у 3,5% из них наблюдалась стадия III vertex. При этом о случаях АА среди родственников сообщали 55,8% мужчин (Xu F. et al., 2009).

Среди корейцев частота АА составляет всего 14,1% соответственно, из них 2,3% составляли мужчины 20-29 лет, 4,0% - 30-39 лет, 10,8% - 40-49 лет, 24,5% - 50-59 лет, 34,3% - 60-69 лет, 46,9% - 70 лет и старше. Среди мужчин 20-70 лет чаще всего наблюдается III стадия, после 70 лет превалирует VI стадия. У 11,1% корейских мужчин встречается облысение по женскому типу. Случаи заболевания среди родственников регистрировались у 48,5% мужчин (Paik J.H. et al., 2001).

В Сингапуре распространенность АА варьирует от 32% среди молодых мужчин (17-26 лет) до 100% среди мужчин старше 80 лет. В целом у 63% пациентов отмечается АА в стадии I и выше, при этом у 24% регистрировалась стадия III и выше. Следует отметить, что среди индийцев, принявших участие в исследовании, заболевание отмечалось значительно чаще, чем среди китайцев (87% и 61% соответственно) (Tang P.H. et al., 2000).

Таким образом, АА в Китае и Корее среди мужчин встречается с относительно схожей частотой, но существенно реже, чем в странах с преимущественно белым населением (Xu F. et al., 2009). Среди чернокожего населения частота АА также остается невысокой (14,6% среди мужчин и 3,5% среди женщин) (Bas Y. et al., 2015; Khumalo N.P. et al., 2007).

Многие авторы сходятся во мнении, что у белых мужчин АА развивается в более раннем возрасте, чем у представителей азиатских стран. Так у японцев первые симптомы АА появляются в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин европеоидной расы (Ishino A. et al., 1997; Tang P.H. et al., 2000).

Как было показано выше, географические различия АА включают не только показатели распространенности, но и клиническую картину. Так, облысение при АА в теменной области чаще наблюдается в азиатских странах, в то время как для стран с преимущественно белым населением более характерной является потеря волос в области лба. В исследовании андрогенной алопеции у мужчин Кореи и Шанхая чаще всего регистрировалась стадия III vertex в теменной области, а у мужчин в Китае, более характерной являлась стадия VI (Bas Y. et al., 2015).

Примечательно, что АА нередко возникает в детском и подростковом возрасте. Описаны случаи развития заболевания в возрасте 6 лет. Первые клинические проявления юношеской АА обычно появляются у подростков в возрасте 13,5-15 лет. По данным некоторых авторов, юношеская АА – это наиболее распространенная причина выпадения волос у подростков. Анализ литературных данных показал, что у 15% мальчиков в возрасте 15-17 лет

диагностируется АА стадии II и выше по шкале Норвуд-Гамильтон (Kim B.J. et al., 2006; McDonough P.H., Schwartz R.A., 2011; Tosti A., Iorizzo M., Piraccini V.M., 2005). По данным Gonzalez M.E. с соавт., среди педиатрических пациентов с АА количество мальчиков в два раза превышает количество девочек, а средний возраст начала заболевания составляет 14,8 лет. При этом у девочек-подростков чаще наблюдается диффузное облысение либо выпадение волос в теменной области, в то время как для юношей более характерно облысение по женскому типу (Gonzalez M.E., Cantatore-Francis J., Orlow S.J. 2010). Среди подростков, больных АА, гораздо выше частота случаев заболевания в семье, чем у взрослых пациентов. 72-83% пациентов сообщали о наличии родственников первой и второй степени родства, больных АА (Gonzalez M.E., Cantatore-Francis J., Orlow S.J., 2010; Kim B.J. et al., 2006; McDonough P.H., Schwartz R.A., 2011; Tosti A., Iorizzo M., Piraccini V.M., 2005).

1.2. Классификация и клиническая картина андрогенной алопеции

Основные клинические характеристики АА включают выпадение волос в области передней линии роста волос с последующим образованием лобно-височных и теменных залысин. Андрогенная алопеция представляет собой продолжительный и непрерывный процесс, и его клинические проявления варьируют от пациента к пациенту. У части больных волосы в областях поражения постепенно истончаются и укорачиваются, постепенно полностью исчезая. У других пациентов процесс носит более диффузный характер: наблюдается общее поредение волос с сохранением нормального диаметра волос на интактных участках. Кроме того, клиническая картина АА меняется в зависимости от расовой принадлежности пациента (Otberg N., Finner A. M., Shapiro J., 2007; Trueb R.M., Lee W.S., 2014).

В процессе изучения АА было предложено несколько классификаций. Так в 1950 году Beek C.H. с соавт. на основании обследования 1000 белых

мужчин выделили две основных клинических формы АА: облысение в лобной и лобно-теменной областях (Beek С.Н. et al., 1950).

Через год, в 1951 году, Hamilton J.B. предложил первую систему классификации АА, которая была усовершенствована Norwood O.T. в 1975 году, в результате чего получила название в честь перечисленных авторов. Указанная классификация широко используется для описания АА среди мужчин, в частности, в клинических исследованиях (Hamilton J.B., 1951; Norwood O.T., 1975).

Классификация Норвуд-Гамильтон включает семь основных типов, или стадий, а также 4 специфических варианта АА:

I стадия – минимальное выпадение волос вдоль линии роста волос, преимущественно в области лба и висков

II стадия – в области передней границы роста волос образует две симметричные залысины в лобно-височных областях. Линия роста волос в зоне углублений отступает по направлению к теменной области не более чем на 2 см. По передней границе волосистой части головы, в лобной области, волосы сохранены или частично выпадают.

III стадия – значительная потеря волос в лобно-височных областях. Участки облысения обычно симметричны, волосы в них выпадают или становятся редкими. Линия роста волос в зоне углублений отступает по направлению к теменной области более чем на 2 см.

III vertex (макушечная) стадия – волосы выпадают преимущественно в макушечной области. Возможна потеря волос вдоль передней линии роста волос, не превышающая по тяжести стадию III.

IV стадия – потеря волос в лобной и лобно-височных областях более значительная, чем при стадии III. Наблюдается частичное или полное выпадение волос в макушечной области. Участки облысения обширны по площади, однако разделяются зонами с относительно густыми волосами, которые полностью окаймляют волосистую часть головы.

V стадия – участки алопеции в макушечной и лобно-височных областях по площади превышают таковые при стадии IV, зоны относительно сохранных волос между ними более узкие, волосы на них более редкие.

VI стадия - участки алопеции в макушечной и лобно-височных областях сливаются, зона роста волос между ними отсутствует.

VII стадия – на волосистой части головы наблюдается подковообразный участок роста волос. Волосы остаются только на боковых поверхностях головы (область ушей) и простираются назад, опускаясь ниже затылка.

Специфические варианты АА по Норвуд – Гамильтон (IIa, IIIa, IVa, Va) охватывают около 3% больных и характеризуются следующими особенностями: выпадение волос в области передней линии роста волос происходит равномерно, без образования отдельных лобно-височных залысин, а также не наблюдается одновременного развития участка алопеции в макушечной области. Вместо этого, равномерно отступающая передняя линия роста волос постепенно достигает макушечной области (Kaliyadan F., Nambiar A., Vijayaraghavan S., 2013).

Ряд авторов выделяет в классификации Норвуд-Гамильтон определенные недостатки. Guarrera M. с соавт., в 2009 году поставили под сомнение ее достоверность, даже при установлении стадии опытными специалистами. Они предложили снизить количество групп внутри данной классификации вследствие их излишней детализации, что сделало бы ее более удобной для использования. Кроме того, классификация Норвуд-Гамильтон не включает редкие клинические формы АА, например, облысение по женскому типу у мужчин (Guarrera M. et al., 2009). Sehgal V.N. с соавт. продемонстрировали, что I, II, III и VII типы по Норвуд-Гамильтон имеют специфические отличия и легко определяются, в то время как клинические картины IV, V и VI носят ряд общих черт и частично совпадают (Sehgal V.N. et al., 2006).

В 1977 году Ludwig E. описал клиническую картину облысения у женщин, отличавшуюся от типов Норвуд-Гамильтон. Она включала

сохранную переднюю линию роста волос с прогрессивной потерей волос в теменной области. Классификация Ludwig включала три типа облысения, отражающих клинические стадии прогрессирующей АА у женщин. Стоит отметить, что у женщин с облысением по мужскому типу не может быть выставлена стадия по классификации Ludwig (Levy L.L., Emer J.J., 2013; Ludwig E., 1977).

Sinclair R.D. с соавт., предлагают оценивать АА у женщин следующим образом:

1 стадия: волосы сохранены. Наблюдается у практически всех женщин до пубертатного периода и лишь у 45% женщин в возрасте 80 лет и старше.

2 стадия: наблюдается выпадение волос вдоль линии пробора в теменной области.

3 стадия: наблюдается выпадение волос вдоль линии пробора в теменной области, а также по бокам от центральной линии.

4 стадия: умеренное диффузное выпадение волос в центральной области волосистой части головы.

5 стадия: выраженное выпадение волос (Dinh Q.Q., Sinclair R., 2007; Sinclair R.D. et al., 2004; Sinclair R.D., 2005).

Отдельно выделяют клиническую форму АА у женщин, называемую «новогодней елкой», которая была описана Olsen E.A. При данной форме облысения происходит поредение волос в центральной и париетальной зонах волосистой части головы с образованием участка залысины в связи с резким отступлением назад линии роста волос в лобной области (Olsen E.A., 2003; Olsen E.A., 2005; Vujovic A., Marmol V. Del, 2014).

На настоящий момент стандартом считается классификация Норвуд-Гамильтон для мужчин и Ludwig для женщин и мужчин с облысением по женскому типу (Goh C., Kabir Y., 2013; Ioannides D., Tosti A., 2015; Kirby R.S. et al., 2009; Torres F., 2015; Sadgrove N. J., 2018). Несмотря на широкое распространение и признание классификации андрогенной алопеции Норвуд-Гамильтон, Lee W.S. с соавт., была предложена новая классификация АА -

BASP (basic and specific classification) (Lee W.S. et al., 2013), признанная универсальной рядом авторов. BASP считается улучшенной альтернативой классификации Норвуд-Гамильтон. Она включает в себя ряд базовых и специфических типов АА. Разделение на базовые типы (L, M, C и U) основано на форме передней линии роста волос у больных АА. Специфические типы (F и V) отражают плотность (густоту) роста волос на определенных участках (лобной и теменной областях). Окончательный клинический тип АА по данной классификации представляет собой комбинацию базового и специфического типов. В отличие от базовых типов, определение специфического типа необязательно и проводится при необходимости. Базовые типы АА по BASP:

Тип L – поредения линии роста волос в лобно-височной области не наблюдается, она ровная и четкая. Признаки выпадения волос не определяются;

Тип M – поредение линии роста с образованием обычно симметричных лобно-височных залысин и сохранением волос по срединной линии. Линия роста волос напоминает букву M. В зависимости от степени выраженности подразделяется на 4 подтипа (M0 – M3);

Тип C – поредение линии роста волос по срединной линии более выражено, чем в лобно-височных областях. Наблюдается постепенное поднятие линии роста волос, по форме напоминающей полукруг или букву C, обращенную выпуклой стороной к макушке. В зависимости от степени выраженности подразделяется на 4 подтипа (C0 – C3);

Тип U – передняя часть линии роста волос значительно отступает назад, к теменной области, напоминая по форме подкову или букву U. Тип U считается наиболее тяжелым типом алопеции. В зависимости от степени выраженности подразделяется на 3 подтипа (U1 – U3);

Специфические типы АА по BASP:

Тип F – общее снижение густоты волос по всей коже волосистой части головы независимо от передней части линии роста волос. Обычно более

заметно в лобной области. В зависимости от степени выраженности подразделяется на 3 подтипа (F1 – F3);

Тип V – поредение волос более выражено в теменной, чем в лобной области волосистой части головы. В зависимости от степени выраженности - подразделяется на 3 подтипа (V1 – V3) (Kaliyadan F., Nambiar A., Vijayaraghavan S., 2013; Khumalo N.P., Gumedze F., 2012; Lee W.S. et al., 2011; Lee W.S. et al., 2013; Shin JW. et al., 2019). Следует отметить, что накопление научных и клинических данных позволяет усовершенствовать существующие классификации (Kim B.J. et al., 2020), при этом классификация Норвуд-Гамильтон сохраняет свою актуальность по настоящее время.

1.3. Патоморфологические изменения кожи и ее придатков при андрогенной алопеции. Патология цикла развития фолликулов при андрогенной алопеции

Гистопатологические особенности, наблюдаемые в коже волосистой части головы больных АА, носят специфический характер, что позволяет в большинстве случаев успешно дифференцировать АА от других видов алопеций. Показано, что миниатюризация терминальных волосков наблюдается при АА, но невозможна при очаговой алопеции (Sinclair R, Torkamani N, Jones L., 2015). Рутинные вертикальные гистологические срезы демонстрируют замещение терминальных волос в фазе анагена на вторичные vellus-волосы. Отношение терминальных волос к vellus-волосам в биоптате 3:1 и менее является диагностическим критерием АА. В частности, обнаруживается уменьшение числа терминальных фолликулов в подкожной жировой клетчатке. Также наблюдается уменьшение количества фолликулов и их миниатюризация, увеличение соотношения волос в фазе телогена к фазе анагена. Вокруг воронки волоса нередко определяется перифолликулярный лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат, однако данная картина не является специфичной, так как обнаруживается у трети людей, не

страдающих облысением (Kligman A.M., 1988; Jaworsky C. , Kligman A.M. , Murphy G.F. , 1992, Whiting D.A., 1993).

Дополнительные гистологические признаки АА включают наличие умеренного фиброза вокруг верхней части фолликула (Deloche M. et al., 2004). В 40% случаев при гистологическом исследовании можно наблюдать перифолликулярные отложения коллагена, а также утолщение корневого влагалища волоса (El-Domyati M. et al., 2009; Stefanato C.M., 2010; Whiting D.A., 1993). При андрогенной алопеции ряд изменений претерпевает структура кожи волосистой части головы. По данным Тихоновой О.А., в сетчатом слое дермы деградирующие волосяные фолликулы замещаются соединительнотканной стромой. Полная потеря волос при АА приводит к компенсаторно-приспособительному переустройству кожи волосистого отдела головы, которое выражается в замещении в гиподерме рыхлой волокнистой соединительной ткани жировой тканью, обширном разрастании во всех слоях кожи кровеносных сосудов, среди которых преобладают венозные, а также, в значительном повышении числа сальных желез в сетчатом слое дермы (Тихонова О.А., 2013). Одним из патологических явлений, происходящих в коже при АА, становится повышенное образование агрегатных волосяных фолликулов, которые имеют общую волосяную сумку и общее наружное эпителиальное влагалище, тогда как несколько содержащихся в них корневых волос, находятся в сердцевине отдельных внутренних влагалищ (Костиленко Ю.П., Тихонова О.А., 2009; Тихонова О.А., 2013).

Won С.Н. с соавт., обнаружили 4-кратное увеличение отложений эластических волокон в коже теменной и затылочной областей пациентов с АА по сравнению с контрольной группой. Кроме того, количество тучных клеток на всех исследованных участках кожи волосистой части головы у пациентов с АА в два раза превышало таковое в соответствующих участках кожи здоровых людей. Авторы полагают, что возможным объяснением

повышенного синтеза эластических волокон является аккумуляция тучных клеток в пораженных участках кожи (Won C.H. et al., 2008).

По мнению ряда авторов, одну из ключевых ролей в патоморфологии АА играет дефицит стволовых и прогениторных клеток, или клеток-предшественниц волосяных фолликулов (Gordon K.A., Tosti A., 2011). Так, L.A. Garza с соавт. использовали метод проточной цитометрии клеток для цитологического исследования пораженных и интактных участков волосистой части головы больных АА. Мелкие клетки, экспрессирующие цитокератин 15 (KRT15+) и находящиеся в состоянии покоя, были расценены авторами как стволовые клетки. Клетки более крупного размера и с высокой пролиферативной активностью, экспрессирующие CD200, интегрин $\alpha 6$ (ITGA6) и CD34, рассматривались как прогениторные клетки. При этом в пораженных участках волосистой части головы наблюдался значительный дефицит прогениторных клеток, тогда как стволовые клетки обнаруживались в достаточном количестве. Полученные данные подтверждают гипотезу, согласно которой нарушение трансформации стволовых клеток волосяных фолликулов в прогениторные клетки играет существенную роль в патогенезе АА (Garza L.A. et al., 2011).

По данным электронной микроскопии, ультраструктура стержня волоса при АА также претерпевает определенные изменения. По сравнению с образцами контрольной группы, кутикула волоса у лиц с АА имела неровную поверхность, определяя эффект «восковой свечи» (Wortsman X., Guerrero R., Wortsman J., 2014).

Следует отметить, что при АА наблюдается дискоординация временных циклов волосяного фолликула, вследствие чего включенные в процесс заболевания участки часто имеют диаметр волос от полной толщины до миниатюрных и пушковых - даже в пределах 1 мм зоны. Это явление получило название анизотрихоз, известное так-же как Hair Diameter Diversity (HDD) (Sewell LD, Elston DM, 2007). Когда значения HDD терминальных волос различаются более чем на 20%, это служит подтверждением диагноза

АА (de Lacharriere O. et al. 2001). Важно, что значение HDD меньше 20% может указывать на раннюю стадию АА, хотя и на косметически незаметном уровне (Yun SS, Park JH, Na YC. 2017). Несмотря на роль гистологических исследований в постановке диагноза и стадии АА отмечается, зачастую, их противоречивость вследствие трех неадекватно контролируемых переменных: 1) место биопсии, 2) разнообразие диаметров волос (HDD) и 3) относительная миниатюризация волосяных фолликулов (HFM) внутри и между субъектами (English R, Ruiz S., 2021).

Известно, что волосяной фолликул подвергается постоянному обновлению в течение бесконечных циклов, включающих в себя стадию пролиферации (анаген), инволюции (катаген) и покоя (телоген) с регенерацией в каждом последующем цикле роста волос (рис. 1.1).

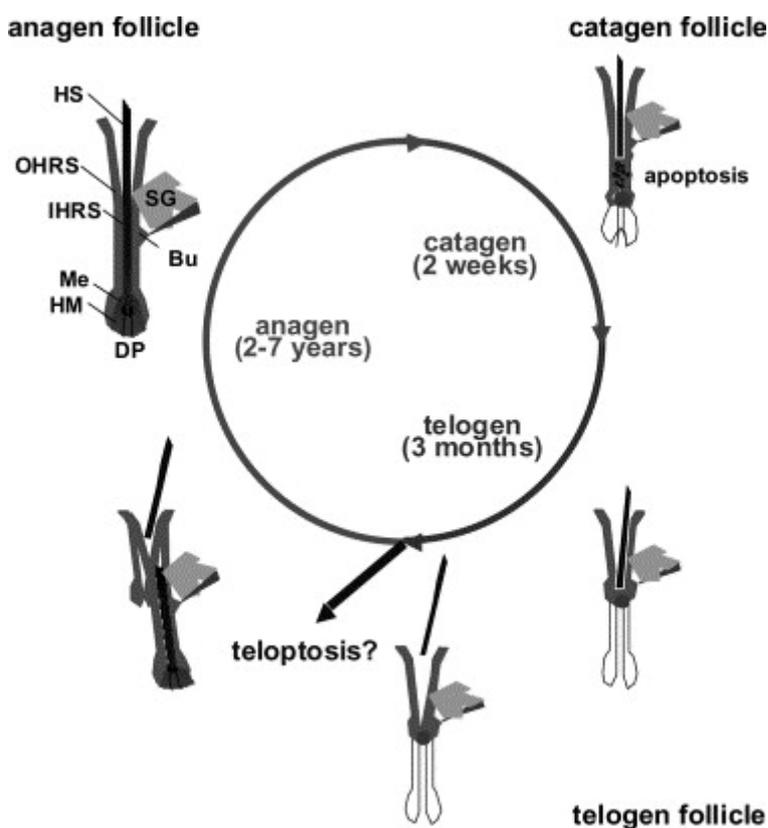


Рисунок 1.1. Цикл роста волос (по Trüeb R. M, 2002). Обозначения: HS - стержень волоса; OHRs - наружная оболочка корня волоса; IHRs - внутренняя оболочка корня волоса; SG - сальная железа; Bu - выпуклость; Me - меланоциты; HM - матрица волос; DP - дермальный сосочек.

На коже головы волосы находятся в фазе анагена в течение 2-7 лет, тогда как фаза телогена длится примерно 100 дней, что приводит к соотношению анагеновых и телогенных волос примерно 9: 1. В среднем количество новых волос на коже головы практически совпадает с количеством, которое теряется из-за выпадения (примерно 100 в день), тем самым обеспечивая равномерное покрытие (Trüeb R. M, 2002).

При АА происходит значительное укорочение цикла развития фолликула, главным образом, за счет фазы анагена. Длительность данного периода развития волоса зависит от локализации последнего, в частности, как отмечалось ранее, для волосистой части головы он составляет несколько лет. Так фаза анагена фолликулов, которые дают начало длинным волосам волосистой части головы, составляет 2-7 лет (Trüeb R. M, 2002), в то время как анаген волосяных фолликулов на тыльной стороне пальцев не превышает 1,5-3 месяца (Saitoh M., Uzuka M., Sakamoto M., 1970; Божченко А.А., Самцов А.В., 2009).

В норме большая часть волос кожи головы находится в фазе анагена. Длительность телогена у фолликулов волосистой части головы составляет около 100 дней. У здорового человека отношение числа волос в стадиях анагена и телогена составляет в среднем 9:1, однако допустимы сезонные колебания данного показателя (Kunz M., Seifert B., Trüeb R.M., 2009; Randall V.A., Ebling F.J., 1991).

В участках облысения фаза анагена укорачивается до нескольких недель или месяцев. Фаза телогена не претерпевает значительных изменений, однако возможно ее умеренное удлинение. Таким образом, при АА соотношение фаз анагена и телогена изменяется до 5:1. Продолжительность фазы анагена – это главный детерминирующий фактор длины волоса. Ее укорочение приводит к тому, что длина нового волоса будет меньше предыдущего. Возможно критическое укорочение анагена, когда длина развивающегося волоса настолько мала, что он не возвышается над поверхностью кожи, и

единственным доказательством функционирования фолликула служит наличие поры (Courtois M. et al., 1994; Whiting D.A., 1993).

Изменение длительности фаз развития фолликула приводит к накоплению волос в стадии телогена, которые легко выпадают при расчесывании или мытье головы. Помимо всего прочего наблюдается удлинение латентной фазы между выпадением волоса в телогене и ростом нового волоса в анагене, что ведет к уменьшению количества волос на волосистой части головы (Rathnayake D., Sinclair R., 2010).

В ходе миниатюризации фолликулов помимо уменьшения длины и истончения волоса наблюдаются значительное увеличение размеров и активности андроген-чувствительных сальных желез, что проявляется в повышенной жирности кожи головы (Kligman A.M., 1988). Также происходит гипоплазия мышц, поднимающих волос, однако с меньшим темпом, чем уменьшение соответствующих им фолликулов. Другие признаки миниатюризации включают снижение кровоснабжения фолликулов и их иннервации (Randall V.A., 2010; Randall V.A., Hibberts N.A., Hamada K., 1996).

Указанные патологические процессы в цикле развития фолликула сопровождаются изменениями в волосяном сосочке, волосяной луковице и, в конечном итоге, стержне волоса. Миниатюризация фолликула при АА приводит к истончению стержня волоса: средний диаметр уменьшается от 0,08 мм до 0,06 мм и менее, а также уменьшению количества пигмента. Следует отметить, что миниатюризация может возникать в любой фазе и постепенно приводит к уменьшению размера фолликула с каждым успешным циклом (Rathnayake D., Sinclair R., 2010; Rushton D.H. et al., 1991).

1.4. Патогенетически значимые факторы риска развития андрогенной алопеции

1.4.1. Генетические факторы

Андрогенная алопеция рассматривается как генетически обусловленное заболевание, в возникновении которого важная роль принадлежит индивидуальной вариабельности и изменчивости экспрессии совокупности определенных генов (Yap CX et al., 2018). Так в исследовании, в которое были включены близнецы, было показано, что АА у них наследуется более чем в 80% случаев (Nyholt DR. et al., 2003).

Это подтверждается и высокой распространенностью АА, широкой вариабельностью возраста начала заболевания и тяжести его течения, а также тем, что частота моногенных заболеваний редко превышает 1 на 1000 населения (Trueb R.M., Lee W.S., 2014).

Поскольку одними из основополагающих звеньев патогенеза АА является генетическая предрасположенность и действие дигидротестостерона (Lolli F., et al., 2017), продукта ферментативной активности 5 α -редуктазы тестостерона (Xiao Q. et al. 2020), в ранних генетических исследованиях внимание авторов было сосредоточено на генах, отвечающих за восстановление тестостерона в дигидротестостерон, то есть хромосомах 2 и 5, в частности, участках с генами, кодирующими фермент 5 α -редуктазу тестостерона SRD5A2 и SRD5A1. Однако связи между указанными генами и АА выявлено не было (Ellis J. A., Stebbing M., Harrap St. B., 1998).

Ряд работ был посвящен изучению роли гена андрогеновых рецепторов (AR), локализованного на X-хромосоме (Xq11-12), в развитии АА (Maqbool A. et al., 2019). Мутации генов AR описаны при ряде заболеваний, включая синдром нечувствительности к андрогенам и рак простаты. Исследования показали, что вариации в гене AR могут усиливать активность AR в волосяных фолликулах. Так, был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм StuI в экзоне 1 гена AR, который имел сильную связь с

развитием АА у белых мужчин. Он представлен у 98% мужчин с облысением молодого возраста и 92% мужчин с облысением пожилого возраста. Однако тот факт, что данный полиморфизм также обнаруживался у 77% здоровых мужчин старшего возраста, с одной стороны, служил подтверждением полигенной природы АА, а с другой свидетельствовал о значимой роли негенетических факторов в развитии данного заболевания, совокупность действия которых оказывалась недостаточной, для проявления АА у здоровых мужчин с данным полиморфизмом. Более того, локализация гена АР на X-хромосоме не могла объяснить наследование АА от отца к сыну (Batrinos M.L., 2014; Hillmer A.M. et al., 2005; Levy-Nissenbaum E. et al., 2005; Trueb R.M., Lee W.S., 2014).

В мета-анализе Zhuo F.L. с соавт. оценили 65 потенциально релевантных исследований ассоциации полиморфизмов АР и АА, из которых были выбраны 8 подходящих под критерии. В итоге авторы пришли к выводу, что G аллель полиморфизма StuI АР может быть возможным фактором риска андрогенной алопеции. (Zhuo F.L. et al., 2012).

В последние годы круг поиска генов, участвующих в развитии АА, не ограничивался X-хромосомой, а включал аутосомные хромосомы и их гены, кодирующие как 5 α -редуктазу, так и ароматазу тестостерона, играющих важную роль в патогенезе АА. Однако изучение генов 5 α -редуктазы и ароматазы тестостерона не выявило их существенной роли в патогенезе заболевания (Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B., 2001b; Price V.H., 2003; Yip L. et al., 2009). При этом исследование Prodi D.A. с соавт., в котором было задействовано 200 мужчин с АА IV и выше стадии и манифестацией заболевания в возрасте не старше 30 лет, позволило выявить сильную связь между генами Xq11-q12 и EDA2R и развитием АА (Prodi D.A. et al., 2008). Hillmer A.M. с соавт., при изучении новых генов, помимо гена АР, определяющих развитие АА, обнаружили несколько локусов, несущих ОНП, из которых наиболее сильной связью с возникновением АА обладал 3q26 (Hillmer et al., 2008). Richards J.B. с соавт., изучив больных АА из четырех

удаленных друг от друга европейских популяций, продемонстрировали связь заболевания с новым локусом 20p11.22. При этом у каждого седьмого пациента обнаруживались полиморфизмы в 20p11.22 и гене AP, что увеличивало риск развития АА в 7 раз (Richards J.B. et al., 2008). В исследовании Heilmann S. с соавт. было показано, что наиболее значимые для АА однонуклеотидные полиморфизмы находились в локусах 2q35, chr3q25, chr5q33.3 и chr12p12.1 (Heilmann S. et al., 2013). В исследовании Marcinska M. с соавт. из протестированных на ассоциацию с АА 50 ОНП, достоверная связь была подтверждена только для 29 на хромосомах X, 1, 5, 7, 18 и 20 (Marcinińska M. et al., 2015).

Следует отметить, что фенотип АА зависит от генотипа, а также влияния различных факторов среды, поэтому прогнозирование заболевания имеет определенные трудности. Тем не менее, были разработаны и коммерциализированы ряд генетических тестов по прогнозированию облысения, основанных преимущественно на генотипировании вариантов AP и, что более специфично, на обнаружении ОНП в экзоне 1 гена AP (Batrinos M.L., 2014b). Так, компанией HairDx LLC (Irvine, California, USA) был разработан скрининговый тест для определения риска развития АА. Конечной целью данного теста являлась мотивация пациента получить лечение финастеридом как можно раньше. В тесте используется материал, полученный при соскобе с внутренней поверхности щеки, позволяющий определить StuI в гене AP. Положительный результат теста в сочетании с наличием АА у отца пациента, свидетельствуют о риске развития АА более 80%. С другой стороны, отрицательный результат теста и отсутствие АА у отца пациента, позволяли говорить о том, что риск развития АА у данного индивидуума составляет менее 10%. Таким образом, данный тест помогал выявить пациентов, нуждающихся в раннем начале лечения АА, а также позволял людям с низким риском АА избежать дорогостоящей и, в данном случае, нецелесообразной терапии (Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B., 2001a; Goh C., Zippin J.H., 2009; Trueb R.M., Lee W.S., 2014). Также на настоящий

момент доступен тест, основанный на определении вариативной повторяющейся нуклеотидной последовательности в 1 экзоне гена AP, наличие которой детерминирует потенциальный ответ пациента с АА на лечение финастеридом (Keene S., Goren A., 2011). В работе A. Rhie с соавт. демонстрируется наличие ряда генетических вариаций, расположенных на генах DHRS9, CYP26B1, ESR1, SRD5A1, CYP19A1 и RXRG, кодирующих белки, участвующие в скрытом пути синтеза ДТС, метаболизме AP и сигнальном пути AP, а также метаболизме стероидных гормонов, что позволило авторам предположить ответ на проводимую терапию мужчин с андрогенной алопецией дутастеридом (Rhie A. et al., 2019).

Проведенные в последнее десятилетие полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), использующие данные более чем 250 тыс. мужчин, позволили идентифицировать более 350 ассоциированных генетических регионов, несущих в себе более 600 независимых генетических факторов риска возникновения АА (Stefanie Heilmann et al., 2013; Hagenaars S. P. et al., 2017; Yip C.X. et al., 2018).

Безусловно, поиск регионов кандидатов, ассоциированных как с развитием АА, так и с ответом на проводимую терапию необходимо осуществлять в дальнейших исследованиях. При этом нельзя забывать о роли негенетических факторов в функционировании волосяного фолликула и патогенезе АА и, прежде всего, андрогенных гормонов.

1.4.2. Роль андрогенов в патогенезе андрогенной алопеции

Первые научные отчеты о значении андрогенов в развитии андрогенной алопеции были опубликованы ещё в 1942 г., когда Джеймс Гамильтон на основании своих клинических наблюдений описал следующие факты: 1) у мужчин, больных евнухоидизмом или кастрированных в препубертатном возрасте, волосы на волосистой части головы остаются интактными; 2) у мужчин, кастрированных в возрасте 14-19 лет, волосы не выпадают или наблюдается лишь незначительное облысение; 3) у мужчин, больных АА,

кастрированных в возрасте 20-43 года, дальнейшего прогрессирования заболевания не происходит; 4) введение препаратов тестостерона может спровоцировать выпадение волос у евнухоидов и кастрированных мужчин с генетической предрасположенностью к АА; 5) прекращение введения тестостерона останавливает выпадение волос (Hamilton, 1942). Целый ряд работ показывает, что андрогены являются наиболее важными регулирующими факторами, определяющими тип и распределение роста волос на теле. Они опосредуют рост волос на коже всех частей тела (Schmidt J.B., 1994; Schmidt J.B., Lindmaier A., Spona J., 1991a; Trüeb R.M., 2010).

По одной из гипотез, АА является результатом непрямого действия ДГТ на окружающие фолликул ткани, развития перифолликулярного фиброза, нарушения кровообращения и соответственно питания и оксигенации фолликула, а также воспаления вызванного хроническим напряжением скальпа (*scalp tension transmitted from the galea aponeurotica*) (English Jr, R. S. 2018). Поскольку не существует корреляции между уровнями сывороточного, свободного и биодоступного тестостерона, предполагается, что патогенная основа андрогенов в АА опосредуется внутриклеточной передачей сигналов внутри клеток-мишеней (Faydaci G. et al. 2008), соответственно, даже нормальные уровни гормонов в сыворотке крови могут быть причиной утраты волос. Так, I. Urysiak-Czubatka с соавт. показали, что повышенные, также как и нормальные уровни ДГТ могут определяться и у здоровых лиц, и у пациентов с алопецией, предполагая влияние генетической предрасположенности и разного ответа на действие андрогенов (Urysiak-Czubatka I., Kmieć M.L., Broniarczyk-Dyła G. 2014).

Следует отметить, что к андрогенам относятся тестостерон, дигидротестостерон (ДГТ), а также относительно менее важные клинически дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С) и δ 4-андростендион. При этом тестостерон биологически малоактивен и слабо связывается с андрогенными рецепторами (является фактически прогормоном) и, прежде чем

подействовать на андрогенные рецепторы клеток органов-мишеней, он должен подвергнуться непосредственно в клетках восстановлению в 5 α -позиции углеродного скелета с помощью фермента 5 α -редуктазы (Sánchez P., et al. 2018). Конверсия тестостерона в ДГТ опосредована, главным образом, изоферментом 5 α -редуктазы 2 типа, который представлен, преимущественно, в волосяных фолликулах (Randall V.A., 2010). У мужчин с генетически детерминированным дефицитом 5 α -редуктазы 2 типа АА не развивается (Rathnayake D., Sinclair R., 2010; Urysiak-Czubatka I., Kmiec M.L., Broniarczyk-Duła G., 2014).

Подобно другим стероидным гормонам, после прохождения через плазматическую мембрану, андрогены связываются с цитозольными (андрогенными) рецепторами, после димеризации которых активный комплекс поступает в ядро клетки, где взаимодействует с соответствующим участком гена (Lu N. Z. et al., 2006). Следует отметить, что ДТС имеет в два раза большее сродство к АР и в пять раз меньшую скорость диссоциации, чем тестостерон (Grino P.V., Griffin J.E., Wilson J.D., 1990). Аффинность комплекса ДГТ-АР к ядерному хроматину выше, чем комплекса тестостерон-АР, а поскольку первый комплекс представляет собой более стабильное соединение, он дольше персистирует в клетках (Trueb R.M., Lee W.S., 2014; Самцов А.В., Божченко А.А., 2006а).

Ответ волосяных фолликулов на действие андрогенов варьирует в зависимости от участка тела. Так, фолликулы, расположенные в области подбородка, подмышечных впадин и лобка, увеличиваются в размерах, фолликулы теменной и лобной зоны волосистой части головы уменьшаются (т.е. наблюдается миниатюризация), тогда как волосяные фолликулы бровей и ресниц не претерпевают никаких изменений (Sinclair R., 2005).

Со времени открытия роли андрогенов в патогенезе АА были проведены многочисленные исследования уровней указанных гормонов в крови мужчин, больных андрогенной алопецией. В большинстве случаев статистически значимых различий в содержании тестостерона в плазме крови и продуктов

его метаболизма в моче у мужчин с АА и здоровых добровольцев выявлено не было (Schmidt J.B., Lindmaier A., Spona J., 1991b; Trüeb R.M., 2010; (Rathnayake D., Sinclair R., 2010; Urysiak-Czubatka I., Kmiec M.L., Broniarczyk-Duła G., 2014). Так, R. Cipriani с соавт. показали, что у мужчин с АА не повышен уровень тестостерона в крови, однако значительно увеличено его содержание в слюне. Кроме того, у данных пациентов не было зарегистрировано значимого снижения уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (Cipriani R. et al., 1983). Показано, что волосяные фолликулы и кожа волосистой части головы больных АА содержат ДГТ в более высоких концентрациях, чем образцы здоровых тканей (Schweikert H.U., Wilson J.D., 1974; Yip L., Rufaut N., Sinclair R., 2011).

S. Narad с соавт., при изучении гормонального профиля крови у мужчин моложе 30 лет с выраженным облысением (средняя стадия III Vertex по шкале Гамильтона-Норвуда) обнаружили, что статистически значимого изменения уровней суммарного тестостерона, ДГЭА-С, ФСГ и ЛГ обнаружено не было. Однако у половины пациентов содержание ГСПГ, было значительно ниже референсных значений. Так же у мужчин с облысением наблюдалось существенное повышение индекса свободных андрогенов (отношения суммарного тестостерона к ГСПГ) (Narad S. et al., 2013).

В исследовании Starka L. с соавт. было зарегистрировано выраженное снижение концентрации ГСПГ в плазме крови. Кроме того, у пациентов обнаружилось значительное повышение уровня 17 α -гидроксипрогестерона (Stárka L., Hill M., Poláček V., 2000).

Следует отметить, что ряд авторов отрицает роль повышенной продукции андрогенов в патогенезе АА, придавая большее значение генетически детерминированному повышению активности внутриклеточных путей реализации гормональной информации в волосяных фолликулах, афинности АР и активности 5 α -редуктазы второго типа (Sawaya M.E., Price V.H., 1997; Urysiak-Czubatka I., Kmiec M.L.,

Broniarczyk-Dyła G., 2014; Sánchez P., et al. 2018; Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L. M. Henne K. Nöthen M. M., 2020).

В волосяном фолликуле есть два хорошо охарактеризованных изофермента 5α -редуктазы тестостерона, тип 1 (SRD5A1) и тип 2 (SRD5A2) (Sawaya ME, Price VH 1997). Как уже отмечалось, важность 5α -редуктазы II типа в развитии андрогенной алопеции демонстрируется отсутствием этого состояния у мужчин с врожденным дефицитом этого фермента (Imperato-McGinley J. et al., 1982; Rathnayake D., Sinclair R., 2010; Urysiak-Czubatka I., Kmieć M.L., Broniarczyk-Dyła G., 2014). Следует отметить, что каждый изофермент 5α -редуктазы кодируется собственным геном (Ellis J. A., Stebbing M., Harrap St. B. 1998). Распределение, соотношение и содержание 1-го и 2-го типов 5α -редуктазы и, следовательно, андрогенный эффект зависят от участка кожи. 5α -редуктаза 1-го типа экспрессируется в сальных железах, но также выявляется в других структурах волосяного фолликула, включая волосяной сосочек. 5α -редуктаза 2-го типа обнаруживается, главным образом, в тканях мочеполовой системы и в волосяных сосочках волосистой части головы, в частности, во внутреннем и наружном корневом эпителиальном влагалищах, волосяном сосочке (Eicheler W. et al., 1995). Подобная локализация 5α -редуктазы 2-го типа объясняет важную роль андрогенов на данном участке. Ее ключевая роль в патогенезе АА подтверждается также терапевтическим эффектом финастерида, ингибитора 5α -редуктазы 2-го типа, снижающим уровень дигидротестостерона (ДГТ) примерно на 65% в сыворотке крови, предстательной железе и волосистой части головы (Самцов А.В., Божченко А.А., 2007; Gentile P, Garcovich S., 2020). Более того, по данным Trüeb R.M., в клетках волосяного сосочка активность 5α -редуктазы выше на участках облысения по сравнению с участками здоровой кожи (нормальный волосяной покров) головы (Trüeb R.M., 2010).

Поскольку биологический эффект гормонов может реализоваться только после образования гормонрецепторного комплекса, значительное количество

работ было связано с изучением роли рецептора андрогенов в возникновении и развитии АА.

АР представляет собой белок, состоящий из четырех относительно изолированных доменов, и относится к крупному семейству факторов транскрипции, которое также включает рецепторы эстрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, минералокортикоидов, прогестеронов и другие (Brinkmann A.O., 2013; Gelmann E.P., 2002).

Нормальная экспрессия, структура, функционирование, чувствительность, количество и активность АР необходимы для реализации действия андрогенов, поэтому нарушения в каком-либо из указанных аспектов ведут к ряду патологических состояний, тяжесть которых варьирует от незначительной гипо- или гиперандрогенизации до полного отсутствия андрогенового эффекта, например, при синдроме нечувствительности АР (Chang C., 2012; Nieschlag E., Behre H., 2013; Zhou X., 2010; Batista R. L. et al., 2017).

Рецептор андрогенов кодируется в гене, локализованном в прицентромерной зоне длинного плеча X-хромосомы в локусе X q11-q12, 5'-конец гена обращён к центромере. Нуклеотидная последовательность гена содержит 90 тысяч пар оснований и включает 8 кодирующих экзонов. Их структурная организация аналогична генам других рецепторов стероидных гормонов. Экзон 1 кодирует N-концевой домен белка, экзоны 2 и 3 – центральный ДНК-связывающий домен, а экзоны 4-8 – С-концевой домен (Brinkmann A.O., 2013; Gelmann E.P., 2002; Фесай О.А. и др., 2009а; Hunter I. et al., 2018).

Показано, что в экзоне 1 гена АР находится последовательность тринуклеотидных САG повторов с высоким уровнем полиморфизмов, которая кодирует полиглутаминовый участок пептида на N-конце трансактиваторного домена. Последний является специфичным рецептором для тестостерона. В общей популяции число САG-повторов гена андрогенового рецептора варьирует от 11 до 35, чаще всего аллель содержит

около 20 повторов (Edwards et al., 1992; Rajender S., Singh L., Thangaraj K., 2007; Мареева А.Н., 2010).

Отмечается связь между количеством СAG-повторов и функциональной активностью АР. Считается, что чем меньше СAG-повторов содержит ген андрогенового рецептора, тем выше его транскрипционная активность, а с увеличением числа СAG-повторов транскрипционная активность гена АР падает (Dejager S. et al., 2002; Ding D. et al., 2004; Ding D. et al., 2005; Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B., 2001b; Мареева А.Н., 2010). Возможный молекулярный механизм зависимости активности рецептора от изменений полиглутаминовых последовательностей был описан Р. Hsiao и С. Chang в 1999 г. (Hsiao P., Chang C., 1999).

После установления взаимосвязи количества СAG-повторов в 1-м экзоне гена АР и степени его активности были предприняты попытки найти взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов гена АР по СAG-повтору при различных андрогензависимых заболеваниях, таких как акне, гирсутизм, синдром поликистозных яичников. Однако, полученные данные носили противоречивый характер (Rajender S., Singh L., Thangaraj K., 2007; Мареева А.Н., 2010).

Так если Crabbe с соавт. и Krithivas с соавт. удалось показать, что число СAG-повторов коррелирует с уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови (Crabbe P. et al., 2007; Krithivas K. et al., 1999), в ряде других работ подобной связи не было обнаружено (Alevizaki M. et al., 2003; Pottelbergh I. Van et al., 2001; Walsh S. et al., 2005; Zitzmann M. et al., 2001; Мареева А.Н., 2010).

Взаимосвязь АР с андрогенной алопецией была подтверждена в эксперименте на животных. Так Fu D. С соавт, показали, что активация АР ДТС вызывает раннюю регрессию волос, их миниатюризацию, снижение плотности и изменения морфологии волос у самцов мышей С57BL / 6. При этом эффекты ДТС могут быть частично отменены антагонистом АР бикалутамидом (Fu D. et al., 2021).

Мишенями для комплексов андроген-АР выступают кератиноциты, меланоциты, клетки соединительнотканного дермального влагалища, а также сами клетки волосяного сосочка. Показано, что соединительнотканное волосяное влагалище, изолирующее волосяной фолликул от дермы, способно образовывать новый волосяной сосочек и запускать цикл развития волосяного фолликула. Интересно, что культура клеток волосяного влагалища, полученная из кожи в области роста бороды, содержит то же количество АР, что и клетки волосяного сосочка аналогичной локализации (Randall V.A., 2010; Randall V.A., Thornton M.J., Messenger A.G., 1992).

Поскольку не существует корреляции между уровнями сывороточного, свободного и биодоступного тестостерона, предполагается, что патогенная основа андрогенов в АА опосредуется внутриклеточной передачей сигналов внутри клеток-мишеней (Faydaci G. et al., 2008), соответственно, даже нормальные уровни гормонов в сыворотке крови могут быть причиной утраты волос. Так, Urysiak-Czubatka с соавт. показали, что повышенные, также как и нормальные уровни ДГТ могут определяться и у здоровых лиц, и у пациентов с алопецией, предполагая влияние генетической предрасположенности и разного ответа на действие андрогенов (Urysiak-Czubatka, et al., 2014). Более того, интрафолликулярная сверхактивность андрогенов может быть результатом сочетания целого ряда местных факторов, включающих повышенное количество рецепторов андрогенов, их функциональный полиморфизм, избыточное местное производство ДГТ вследствие повышенной активности 5 α -редуктазы 2-го типа, а также снижение локальной деградации ДГТ при участии мультиферментной системы цитохрома Р-450 (Randall VA. et al., 1994).

Это положение подтверждаюи и данные Олисовой О.Ю. с соавт. о том, что для развития АА необходимо соблюдение не менее одного из следующих условий: 1) количественное изменение уровней андрогенов, в частности, повышение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови; 2)

увеличение количества АР; 3) сохранение функции и повышение уровня 5 α -редуктазы (Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Вертиева Е.Ю., 2013).

Таким образом, биологический эффект андрогенных гормонов непосредственно в волосяном фолликуле реализуется в подавлении роста волос на скальпе, но при этом наблюдается стимуляция роста бороды, что известно как "андрогенный парадокс" (Randall VA., 2008). Другая особенность заключается в том, что заболеваемость АА увеличивается с возрастом, т.е. на фоне снижения уровня половых гормонов, и к 80 годам может затрагивать 90% европейского населения (Rossi A. et al., 2016). В рамках этой концепции развиваются представления об андроген-зависимом и андроген-независимом паттернах утраты волос с различной значимостью гормональных факторов (Rajendrasingh J.R. ,2017). Об ограниченной роли андрогенов в патологической утрате волос свидетельствует и тот факт, что фармакологическая модуляция активности андрогенов, например, финастеридом, показала ограниченную эффективность при терапии АА (Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C., 2019).

В этой связи увеличивается интерес к негормональным факторам, играющим роль в патогенезе АА, а также их взаимосвязи с показателями гормонального статуса при данном заболевании (Cristina Fortes et al., 2018). В частности, привлекают внимание микронутриенты – микроэлементы, витамины и незаменимые аминокислоты, для ряда из которых показано позитивное влияние на рост и укрепление корней волос (Lengg N, Heidecker B, Seifert B, Trüeb RM., 2007; Rizer R.L. et al., 2015; Glynis A., 2012; Beoy LA, Woei WJ, Hay YK., 2010; Rajendrasingh R.R., 2018).

1.4.3. Роль витаминов и микроэлементов в патогенезе андрогенной алопеции

Количество и качество волос человека тесно связано с алиментарным фактором, поскольку метаболизм в тканях с высокой биосинтетической

активностью, таких как волосяной фолликул, требует адекватного поступления с пищей, как субстратов, так и микроэлементов и витаминов (Trüeb, 2016; Guo EL, Katta R. , 2017). Следует отметить, что помимо алиментарных факторов, причинами снижения уровня МЭ при АА могут быть как вредные факторы окружающей среды, так и психо-эмоциональный стресс, депрессия, характерные для данного состояния (N. Hunt, S. McNale, 2005; Rinaldi, S., Bussa, M., & Mascaro, A. 2016). Это положение подтверждают работы Iyanda с соавт., показавших снижение в крови уровня цинка, меди, селена, магния и марганца при АА у курильщиков и злоупотребляющих алкоголем (Iyanda A.A., 2012), снижении сывороточного уровня Zn и развитии его внеклеточного дисгемеостаза при психологическом стрессе (Tao L., et al., 2013), а также показанная корреляция тяжести и прогноза депрессии с дисбалансом микроэлементов (L. Xu, Sh. Zhang, W. Chen et al., 2020).

Показано, что дефицит таких микронутриентов, как железо, селен, цинк, биотин, фолиевая кислота, витамин А, витамин В, витамин С, витамин D и витамин Е может представлять собой модифицируемый фактор риска, связанный с развитием, профилактикой и лечением АА (Almohanna H. M. et al., 2019).

Дефицит железа - самый распространенный в мире дефицит питания и связан со снижением работоспособности, нарушением поведения, снижением умственной работоспособности, повышенной восприимчивости к инфекции (West CE., 1996). Железо и его переносчик ферритин рассматриваются как значимые факторы риска при АА в значительном количестве работ. Ряд авторов считает, что дефицит железа может быть связан с андрогенной алопецией, в то время как другие не находят этой взаимосвязи (Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E., 2006). Так в исследовании Kantor с соавт. показано, что средняя концентрация ферритина в сыворотке крови пациентов с АА была существенно ниже, по сравнению с контролем (23,8 против 62,3 нг/мл соответственно; $p < 0,5$) (Kantor J., Kessler L.J., Brooks

D.G., Cotsarelis G., 2003). Shetty с соавт. показали корреляцию между уровнем ферритина в крови и нахождением волос в фазе телогена при потере волос по женскому типу (FPHL) при очаговой алопеции (ОА) (Shetty V., Eram H., Goel S., Babu A. M., 2019), а низкий уровень ферритина в сыворотке крови был связан с потерей волос (Ullah I. et al., 2019). При этом Kantor с соавт высказал предположение, что дефицит железа может быть иницирующим фактором АА, но не фактором поддержания долгосрочности заболевания (Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, 2003). Хотя многие авторы демонстрируют убедительные доказательства взаимосвязи между уровнем сывороточного ферритина, железа с АА, ряд исследований не подтверждают данное положение. Так Esfandiarpour I. с соавт., на 52 пациентах иранской популяции не обнаружили различий между сывороточным уровнем ферритина и железа у пациентов с АА по сравнению с контрольной группой (Esfandiarpour I, Farajzadeh S, Abbaszadeh M. 2008). Аналогичные результаты были получены и у 42 пациентов турецкой национальности (Gonul M. et al. 2009).

Возможные механизмы участия железа в патогенезе АА включают в себя ограничение доступности как железо-зависимого кофактора рибонуклеотидредуктазы, фермента, ограничивающего скорость синтеза ДНК и, соответственно, лимитирующего пролиферацию клеток, так и железо-зависимых коферментов стеарилкоэнзим-А-десатуразы, обеспечивающего образование полиеновых жирных кислот, необходимых для адекватного функциональным потребностям клетки трансмембранного транспорта и её реакции на регуляторные молекулы (Kantor J., Kessler L.J., Brooks D.G., Cotsarelis G., 2003). А поскольку клетки матрикса волосяного фолликула являются одними из наиболее быстро делящихся клеток в организме, они могут быть чрезвычайно чувствительны даже к незначительному снижению доступности железа, что приводит к снижению роста волос при наличии дефицита железа (Trost L.V. et al., 2006).

Показано, что коррекция уровня железа в сыворотке, в дополнение к основному лечению, приводит к более выраженному позитивному эффекту при андроген-зависимой алопеции (Rushton D H., Ramsay ID., 1992; Rushton D H., 2002). При этом авторы делают вывод, о необходимости дальнейших исследования для уточнения роли железа в патогенезе АА и коррекции железодефицитных состояний при данной форме патологии.

Исследования о взаимосвязи обмена меди и потери волос в целом немногочисленны. Однако при болезни Менкеса, X-сцепленном рецессивном наследственном заболевании, характеризующееся дефицитом меди в организме из-за мутации в гене АТР7А, помимо других симптомов наблюдаются выраженные аномалии строения волос, что может говорить о наличии взаимосвязи между обменом меди и физиологии фолликула (Ugü-adams J. Y., & Keen C. L., 2005). Более того, показано, что Cu является одним из ключевых факторов развития андрогенной алопеции (Skalnaya MG. 2014), играя решающую роль в дифференцировке, пролиферации и предотвращении апоптоза клеток дермального сосочка (Pyo HK et al., 2007; Madaan et al., 2018).

Медь, вместе с цинком обеспечивают работу антиоксидантного фермента Cu/Zn-супероксиддисмутазы (Abdel Fattah NSA, et al., 2016). Помимо этого, он является кофактором ферментов, участвующих в клеточном дыхании, синтезе допамина, коллагена и т.д. (Latorre M., Troncoso R., Uauy R., 2019).

Следует отметить, что, являясь металлом с переменной валентностью, медь может привести к образованию активных форм кислорода (Valko M. , Morris H. , Cronin M.T. , 2005), особенно в условиях снижения антиоксидантного потенциала клетки, в том числе клеток волосяного фолликула. При этом окислительный стресс как одна из причин выпадения волос доказан множеством исследований (Prie, B.E. et al., 2016; Upton et al., 2015). В связи с этим, учитывая про- и антиоксидантную роль меди в биологических процессах, необходимо дальнейшее исследование

взаимосвязи её алиментарного поступления и коррекции при выявляемых дефицитах с ростом волос и их патологической потерей.

Магний реализует кофакторную роль в более чем в 300 ферментных системах и играет важную роль в синтезе нуклеотидов, которые являются лимитирующим фактором для быстро пролиферирующих клеток волосяного фолликула (Institute of Medicine (US) 1997). Показано снижение сывороточного уровня магния при АА (Iyanda A. A. 2012). При этом исследование Bhat с соавт. не показало наличие дефицита магния при очаговой алопеции (Bhat, Y. J. et al. 2009), также как данные обзора Thompson и соавт. (Thompson, J. M., 2017). Цинк является эссенциальным микроэлементом, обеспечивающим работу сотен ферментов и тысяч транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию гена. Уже давно предполагается, что он играет важную роль в выпадении волос (Goldberg, L.J. and Lenzy, Y.L., 2010). Так цинк может ингибировать стадию катагена, благодаря своему ингибирующему действию на связанные с апоптозом эндонуклеазы (Karashima T. et al., 2012). Он также является мощным ингибитором регрессии волосяного фолликула и ускоряет его восстановление (Plonka P.M., 2005). В ряде исследований было продемонстрировано пониженное сывороточное содержание Zn у лиц с АА (El-Esawy, 2019; Kil, M.S., 2013). С другой стороны Ozturk с соавт. не обнаружили пониженного содержания Zn в сыворотке крови у мужчин с АА, но выявили его значительное снижение в волосах (Ozturk P. et al., 2014). Следует отметить, что точная связь между Zn и АА всё ещё не выявлена, но ряд работ показывает, что выпадение волос можно успешно лечить добавками цинка (Alhaj, E., 2007; Bayer, M., 2019). Подобно цинку селен также играет роль в выпадении волос. Селен необходим для реализации активности целого ряда ферментов и, прежде всего, глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и дийодтирониндеиодиназы. Эти селеноферменты обеспечивают антирадикальную защиту клетки, модификацию окислительно-восстановительного состояния и превращение прогормона тетраiodтиронина

в активный гормон трийодтиронин (Beckett G.J., Arthur J.R. , 2005). Поскольку многие факторы риска выпадения волос, такие как курение, стресс или воздействие УФ-излучения связано с повреждающим действием АФК (Prie, В.Е., 2016; Upton, 2015), скомпрометированная дефицитом селена система антирадикальной защиты, скорее всего, усугубит воздействие этих факторов риска (Bayer M. et al., 2019).

Многочисленные исследования отмечают важную роль витамина D в патогенезе андрогенной алопеции (Aoi N. et al., 2012; Sanke S. et al., 2020; Ashique, S., Sandhu, N.K., Haque, S.N. *et al.* 2020), очаговой алопеции (Gade VKV. et al., 2018; Daroach M. et al., 2018; Lin X., Meng X., Song Z. , 2019), потери волос у женщин (Poonia K. et al., 2019).

Витамин D, жирорастворимый витамин, может поступить в организм человека, как с пищей, так и быть синтезирован из холестерина. Уровни в сыворотке поддерживаются, в основном, за счет превращения под действием ультрафиолетового облучения 7-дегидрохолестерола в коже в холекальциферол, который гидроксилируется в печени, а затем в почках в активную форму 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D] (Thompson JM. et al., 2017). Витамин D модулирует рост и дифференцировку кератиноцитов путем связывания с ядерным рецептором витамина D (VDR). В эксперименте показано, что кератиноциты волосяного фолликула мыши иммунореактивны к VDR, демонстрируя наибольшую активность на стадии анагена (Reichrath J. et al., 1994). Показано, что при гетерогенных мутациях рецептора витамина D развивается алопеция волосистой части головы и всего тела (Mulloy PJ, Feldman D., 2011; Feldman D, J Malloy P. 2014).

Несмотря на то, что литературные данные свидетельствуют о возможном участии витамина D в развитии АА (Aksu Cerman A. et al., 2014), они весьма противоречивы. Так в обширном систематическом обзоре и метаанализе по изучению взаимосвязи витамина D и андрогенной алопеции было показано, что его дефицит широко распространен среди пациентов с АА (Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS., 2018), что позволило авторам

рекомендовать добавки витамина D данной группе пациентов. При этом метаанализ не выявил четких корреляций между степенью выпадения волос и уровнем 25(OH)D в крови. В другом масштабном исследовании, охватывающем более 55 тысяч женщин, авторы не обнаружили какой-либо связи между общим потреблением витамина D или его пищевыми добавками и риском развития АА (Thompson JM. et al., 2016). В исследовании Gade с соавт. было обнаружено, что средний уровень VitD у пациентов с АА оказался значительно ниже ($17.86 \pm SD 5.83$ ng/mL; $p=0,0001$) по сравнению со здоровыми людьми ($30.65 \pm SD 6.21$ ng/mL; $p=0,001$). Более того, уровень VitD показал значительную обратную корреляцию с тяжестью заболевания, определяемой по Severity of Alopecia Tool (SALT) (Gade VKV. et al., 2018).

Фолиевая кислота абсолютно необходима для роста и дифференцировки клеток, обмена веществ (Kandeel AH. et al., 2017). При этом в патогенезе АА роль ФК весьма неоднозначна. Поскольку она содержится в зеленых листьях, многие продукты содержат много ФК, что делает её дефицит весьма редким. Дефицит ФК, в основном, приводит к развитию мегалобластной анемии, без проявления выпадения волос (Guo E. L., Katta R., 2017). В исследовании Durusoy с соавт. у 91 пациента с диффузным выпадением волос не было выявлено отличий уровня фолата в сыворотке от контрольной группы (Durusoy C. et al., 2009). Другое исследование 200 женщин с хронической потерей волос показало, что 28,5% имели повышенный уровень ФК в сыворотке по сравнению с контролем (Rushton, 2002).

Одним из опосредованных механизмов участия фолиевой кислоты в физиологии волосяного фолликула может быть её значение в процессе кроветворения (Zittoun J, 1993; Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM, 2009), что, в конечном итоге, определяет доступ кислорода к клеткам волосяного фолликула и энергообеспечение анаболических процессов, высокая интенсивность которых характерна для этих клеток (Trost L.B. et al., 2006). Другим механизмом, реализующим улучшение кислородного обеспечения клеток волосяного фолликула ФА и ее активным метаболитом

5-метилтетрагидрофолатом, может быть улучшение биодоступности оксида азота (NO) за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы и продукции NO, а также путем непосредственного удаления супероксидных радикалов, что, в конечном итоге, улучшает кровоснабжение и кислородное обеспечение интенсивно функционирующих тканей (Stanhewicz A.E., Kenney W.L., 2017). Так же процессом, значимым для развития волосяного фолликула и требующего участия фолиевой кислоты, является репликация ДНК (Fenech M., 2020), а так же активирующее влияние ФА на PARP, фермент репарации одноцепочечных разрывов ДНК (Fusco R. et al., 2019).

Другим вероятным механизмом вовлечения фолата в патогенез АА является реализация фолиевой кислотой и ее активной формой прямой и непрямой антиоксидантных активностей (Stanger O, Wonisch W., 2012). Так на модели фетальных недифференцированных клеток применение ФК снижало уровень митохондриальных АФК, влияло на гены, регулирующие морфологию и активность митохондрий, повышало образование АТФ (Zhang et al., 2019). Последнее обстоятельство может представлять значительный интерес, поскольку показано, что действие ДГТ может быть заблокировано антиоксидантами за счет снижения индукции реактивными формами кислорода синтеза TGF- β 1 (Shin H. et al., 2013), а по существующим представлениям при АА андрогены стимулируют секрецию факторов, ингибирующих рост волос, таких как трансформирующий фактор роста бета 1 и 2 (TGF- β 1/ β 2) (Nishiyama H. T. , 2004; Kwack et al. 2012).

Роль витамина Е в патогенезе АА до настоящего времени остается неясной. Известно, что витамин Е является важной частью контроля редокс статуса организма и является ловушкой свободных радикалов в фосфолипидном бислое клеточных и субклеточных мембран (Nesari A. et al., 2019; Sadiq M., et al., 2019). Поэтому в условиях окислительного стресса, характерного для АА (Upton JH. et al., 2015; Prie BE. et al., 2016; Cwynar A, Olszewska-Słonina DM, Czajkowski R., 2020), высока вероятность развития

дисбаланса между уровнем его поступления в организм и возросшими потребностями клетки, что требует, безусловно, дальнейших исследований.

1.5. Методы диагностики андрогенной алопеции

На настоящий момент в распоряжении дерматолога находится большое количество различных инвазивных и неинвазивных методик оценки роста волос. Установление верного диагноза является ключевым моментом для выбора и проведения оптимального лечения. В некоторых случаях диагноз АА у мужчин может быть установлен на основании типичных клинических проявлений, однако ряду пациентов требуются дополнительные методы обследования, которые могут включать дерматоскопию (трихоскопию), биопсию кожи волосистой части головы, трихограмму и фототрихограмму (Ioannides, Tosti, 2015; Serrano-Falcón, Fernández-Pugnaire, Serrano-Ortega, 2013; Serup, Jemec, Grove, 2006).

Трихоскопия

В последние годы для оценки состояния кожи волосистой части головы, плотности и диаметра волос, процента анагеновых и телогеновых волос широкое распространение получил неинвазивный метод трихоскопии (Мареева, 2010). В 2008 году Rudnicka с соав. ввели термин «трихоскопия» для дерматоскопической диагностики заболеваний волос и кожи волосистой части головы (Rudnicka et al., 2008; Rudnicka et al., 2014; Мареева, Воронкова, 2011).

Для исследования кожи волосистой части головы используются ручные дерматоскопы с 10-кратным увеличением или видеодерматоскопы, оборудованные линзами с 20-1000-кратным увеличением. Такое диагностическое оборудование позволяет в кратчайшие сроки провести дифференциальную диагностику и определить дальнейшую тактику ведения пациента, в частности, исследовать фолликулярный аппарат в пораженных и

интактных областях, определить стадию и активность патологического процесса (Saraogi, Dhurat, 2010; Tosti, Torres, 2009).

Как было сказано ранее, АА характеризуется прогрессирующей миниатюризацией фолликулов, которую можно наблюдать при трихоскопии. Наиболее ранним диагностическим признаком АА считается разность диаметров стержней волос более 20% (Galliker, Trüeb, 2012; Lacarrubba et al., 2004; Yun SS, Park JH, Na YC. 2017). Данную особенность авторы называют «анизотрихоз» (Sewell LD, Elston DM, 2007; Miteva, Tosti, 2012].

Кроме того, дерматоскопическая картина АА включает постепенное увеличение доли vellus-волос, а также волосяные фолликулы, которые содержат до 4 терминальных волос. Для более точной диагностики рекомендуется сравнительная трихоскопия интактной затылочной области того же пациента. В случаях длительно текущей АА на коже волосистой части головы можно наблюдать жемчужно-белые папулы, которые представляют собой сальные железы, гипертрофированные вследствие нарушения чувствительности к циркулирующим андрогенам (Rakowska et al., 2009; Tosti, Torres, 2009).

Специфическим признаком АА является перипилярный знак, обнаруживаемый на ранних стадиях патологического процесса. Он представляет собой коричневое кольцо вокруг волосяного фолликула около 1 мм в диаметре и отражает процесс перифолликулярного лимфоцитарного воспаления. При женской форме АА наблюдаются фокальные участки, лишенные волос (атрихия) (Jain, Doshi, Khopkar, 2013).

Примерно в 8% случаев АА на поздних стадиях на коже волосистой части головы при трихоскопии визуализируются так называемые желтые пятна округлой или полигональной формы. Они представляют собой расширенные фолликулярные воронки и содержат секрет сальных желез и скопления дегенерирующих кератиноцитов (Inui, 2011; Rudnicka et al., 2011).

Еще одним трихоскопическим признаком АА считаются пустующие фолликулы. Они отражают период физиологического цикла развития

фолликулов, наступающий после окончания телогена и до наступления анагена. Однако при АА частота и длительность данного периода значительно превышает нормальные значения (Jain, Doshi, Khopkar, 2013).

Таким образом, использование дерматоскопии (трихоскопии) кожи волосистой части головы упрощает и ускоряет диагностику АА, в том числе дифференциальную диагностику с другими типами облысения, позволяет определить степень тяжести, а также обеспечивает динамический контроль заболевания и оценку эффективности лечения.

Биопсия кожи волосистой части головы

Биопсия кожи волосистой части головы не является рекомендованным диагностическим методом в рутинной практике вследствие своей высокой инвазивности. Однако гистопатологическое исследование в некоторых случаях является необходимым вмешательством для постановки окончательного диагноза или углубленного понимания патофизиологии текущего процесса.

Биопсия кожи проводится на границе сформировавшегося очага и зоны расшатанных волос. Следует избегать проведения биопсии в височных областях, так как на этих участках высока вероятность обнаружения миниатюризированных фолликулов даже в отсутствие АА (Blume-Peytavi и др., 2011; Hillmann, Blume-Peytavi, 2009; Olsen, 2011; English R, Ruiz S., 2021).

Биопсия кожи волосистой части головы является рекомендованным диагностическим методом для всех видов рубцующих алопеций. При подозрении на нерубцующую алопецию показаниями для проведения биопсии считаются: облысение тяжелой степени, резкая потеря волос, потеря волос по женскому типу с нечеткой клинической картиной и другие. На настоящий момент «золотым» стандартом для биопсии кожи волосистой части головы является забор материала с помощью инструмента для биопсии 'punch' (4 мм), при этом биоптат должен включать подкожную жировую

клетчатку. Далее биоптат может быть нарезан на тонкие слои с поперечным и продольным иссечением тканей (Al-refu, 2013).

Рекомендуемая глубина проведения биопсии кожи волосистой части головы на настоящий момент не имеет строгих рамок. Так, Headlington J.T., который одним из первых описал биопсию кожи головы в 1984 году, продемонстрировал забор материала до 1 мм над границей между дермой и подкожной жировой клетчаткой (Headlington, 1984). Однако в других публикациях рекомендуемая глубина забора биоптата составляет 1-1,5 мм ниже эпидермально-дермального сочленения (Whiting, 1993) или 1-2 мм ниже поверхности эпидермиса (Solomon, 1994).

Микроскопия поперечно (вертикально) нарезанного биоптата является предпочтительно для алопеций, связанных с патологией подкожных тканей, дермо-эпидермальным сочленением и лихеноидным инфильтратом. Однако такой вид сечения позволит визуализировать лишь 10% фолликулов, находящихся в биоптате (Bathish et al., 2010; Frishberg, Sperling, Guthrie, 1996).

Материал, полученный с помощью горизонтального иссечения, которое является более предпочтительным, позволяет оценить количество, плотность распределения и морфологию фолликулов, наличие и локализацию воспалительного инфильтрата (Böer, Hoene, 2005; Miteva, 2013; Whiting, 1993; English R, Ruiz S., 2021). На настоящий момент рекомендуется забор двух биоптатов кожи волосистой части головы у пациентов с АА, из пораженного и интактного участков соответственно, однако данное условие не всегда является выполнимым (Elston et al., 2005; Özcan, Özen, Seçkin, 2011).

Следует отметить, что значительное количество авторов не ставит под сомнение преимущество горизонтального нарезания биоптатов кожи волосистой части головы над вертикальным для измерения диаметра фолликулов и определения циклов их развития, визуализации практически всех фолликулов, представленных в данном биоптате, что является особенно

ценным в диагностике нерубцующих видов алопеций. Однако вертикальное нарезание материала позволяет установить общую толщину кожи на каждом срезе биоптата, что считается более значимым для рубцующих видов алопеций (Elston, 2005; Stefanato, 2010).

Как было указано выше, в норме отношение числа терминальных волос к vellusным составляет не менее 7:1, тогда как при АА этот показатель обычно не превышает 3:1. Соотношение терминальных волос к vellusным 3:1 и менее является диагностическим признаком АА (Whiting, 1993). Однако данный параметр не учитывает наличие волос с уменьшенным диаметром стержня, которые занимают промежуточное положение между терминальными и vellusными волосами (Stefanato, 2010).

При выполнении биопсии кожи волосистой части головы нередко совершаются следующие ошибки: поверхностный забор материала (без подкожной жировой клетчатки) или по касательной к волосяным фолликулам, недостаточный размер биоптата, наличие артефактов. Тем не менее, при корректном исполнении биопсия кожи волосистой части головы представляет собой простой, относительно безболезненный метод, незаменимый при подтверждении или установке определенных видов алопеции, как рубцующей, так и нерубцующей (Trueb, Lee, 2014).

Трихограмма и фототрихограмма

Трихограмма представляет собой полуинвазивный метод, позволяющий оценить цикл развития фолликулов и состояние волосяных луковиц. Морфологическая оценка корней волос была впервые предложена Scott с соавт. в 1957 году для изучения роста волос в исследованиях по токсикологии, в которых испытывались цитотоксические препараты (Scott et al. 1957). Термин «трихограмма» ввел в 1964 году Resoraro, который также впервые описал ряд трихометрических параметров, например, диаметр стержня волоса, степень телогена и другие. Трихограмма основана на выявлении характерных особенностей, которые приобретают волосы в

различные фазы цикла развития фолликулов (Blume-Peytavi, Whiting, Trüeb, 2008). Метод заключается в выщипывании 60-80 волос из определенных участков кожи волосистой части головы, выбор которых зависит от вида патологии, с помощью пинцета с резиновыми насадками на наконечниках. Для пациентов с АА забор волос производят из следующих точек: 1) на 2 см дальше фронтальной линии роста волос и 2 см в сторону от срединной лени; 2) на 2 см латеральнее затылочного бугра. Предварительно пациента просят воздержаться от мытья головы в течение 5 дней перед процедурой, чтобы избежать искусственного уменьшения количества волос в фазе телогена. В тех же целях не рекомендуется стрижка, завивка и укладка волос в этот период (Serup, Jemec, Grove, 2006; Trueb, Lee, 2014).

Для получения достоверных результатов рекомендуется немедленная микроскопия полученного материала, чтобы предотвратить дегидратацию волосяных луковиц (Kaliyadan, Nambiar, Vijayaraghavan, 2013; Serup, Jemec, Grove, 2006). Трихограмма позволяет определить долю волос в различных фазах цикла (анагене, катагене и телогене), выявить токсический эффект различных химических веществ и лекарственных препаратов на структуру волос, а также оценить внешний вид и размер волосяных луковиц (Kaliyadan, Nambiar, Vijayaraghavan, 2013).

В норме не более 15% волос находятся в фазе телогена, а 85% - анагена. Повышение доли волос в фазе телогена во фронтальной области волосистой части головы с сохранением нормального уровня телогена в затылочной области считается диагностическим признаком АА. К другим особенностям трихограммы при АА относится уровень телогена во фронтальной части более 20% и катагена более 2%, повышение доли корней волос без стержней во фронтальной части более 20%, повышение уровня миниатюризированных волос более 13% (Trueb, Lee, 2014). Недостатки метода включают дискомфорт, который испытывает пациент при выщипывании волос, возможное образования небольшого участка облысения, на котором вновь отрастают волосы в течение 3-6 недель, большое количество времени,

затрачиваемое для получения материала, а также необходимость значительного опыта у специалиста, который проводит трихограмму (Blume-Peytavi, Whiting, Trüeb, 2008).

Фототрихограмма представляет собой количественный неинвазивный метод оценки роста волос с помощью серии цифровых снимков. Данный метод был введен Saitoh в 1970 году и далее стал широко использоваться для оценки волос как в рамках традиционной медицинской помощи, так и для клинических исследований (Park, Lee, 2014; Saitoh, Uzuka, Sakamoto, 1970).

Для проведения фототрихограммы пациентам с АА рекомендуется исследование двух участков кожи волосистой части головы с прогрессирующим выпадением волос из теменной области и/или области линии роста волос, а также интактного участка, например, кожи затылочной области. В первый визит необходимо подстригание волос на интересующих участках кожи до длины 1 мм. Фотографии делаются с интервалом в 2-5 дней. Метод позволяет оценить *in vivo* цикл роста волос (выраженная в процентах доля анагеновых волос), общее число волос на исследуемом участке, плотность роста волос (число волос на 1 см²), линейную скорость роста волос (мм/день) и толщину волоса. Исследование проводится при помощи трихоскопа, а анализ полученных цифровых снимков производится автоматически, с помощью специальной компьютерной программы «Trichoscan» (Blume-Peytavi, Whiting, Trüeb, 2008; Пащенко, Олисова, Ткаченко, 2013).

Позже было предложено проведение фототрихограммы с контрастированием с использованием иммерсионного масла. Она применяется для ранней диагностики выпадения волос и позволяет выявить снижение плотности роста волос, а также миниатюризацию на уровне одного волоса, то есть до клинических проявлений заболевания. На настоящий момент по диагностическим возможностям фототрихограмма с контрастированием, по мнению ряда авторов, превосходит стандартную фототрихограмму (Scheede et al., 2011).

1.6. Лечение андрогенной алопеции

Лечение АА представляет серьезную задачу для дерматологии, косметологии и трихологии и подразделяется на инвазивную и неинвазивную. Накопление знаний о молекулярных механизмах функционирования клеток волосяного фолликула, регуляции метаболических процессов, а также патофизиологических механизмов нарушения роста и потери волос позволяет проводить неинвазивную терапию АА с учетом полученных научных данных (Кардашова и др., 2012; Кардашова и др., 2013; Нефедова, 2010; Пац, 2006). Считается, что основной целью неинвазивной терапии АА является предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания, при этом у некоторых пациентов удается достичь улучшения трихологической картины на пораженных участках. Однако, в большинстве случаев, достичь «густоты» волос, которая наблюдалась до начала заболевания, не удается (Tsuboi et al., 2012; Самцов, Божченко, 2006b).

Основным направлением неинвазивной терапии является воздействие на патогенетически значимые факторы возникновения и развития АА (Грищенко, 2011; Мареева, 2011; Моргулис, 2010).

На сегодняшний день единственными фармакологическими средствами, одобренными FDA (Food and Drug Administration) для лечения АА, являются топический раствор миноксидила и пероральные препараты финастерида, которые могут применяться как отдельно друг от друга, так и в комбинации (Arca et al., 2004; McElwee, Shapiro, 2012; Tully, Schwartzberger, Studdiford, 2010).

Топический миноксидил представляет собой производное пиримидина. С 1960-х годов миноксидил перорально использовался в качестве антигипертензивного средства, однако у 100% пациентов наблюдался гирсутизм после лечения (Buttigieg, 1981; Kosman, 1980). В 1988 году его 2% раствор для местного применения был одобрен FDA для лечения АА у мужчин, а в 1991 году – у женщин. В 1997 году для лечения АА у мужчин

был утвержден 5% раствор миноксидила, а в 2006 году – 5%-ная пена (Blumeyer et al., 2011; Gupta, Foley, 2014; Shatalebi, Rafiei, 2014).

На сегодняшний день точный механизм действия миноксидила при АА недостаточно изучен. Рядом авторов были предложены различные теории, объясняющие его эффективность (Kaliyadan, Nambiar, Vijayaraghavan, 2013). Известно, что в организме под действием сульфотрансферазы миноксидил переходит в активную форму - миноксидил сульфат, который открывает АТФ-зависимые калиевые каналы клеточных мембран, вызывая вазодилатацию. Так ещё в 1984 г Wester R. С соавт показали, что кровоснабжение кожи повышается через 10-15 минут после нанесения топического препарата миноксидила (Wester et al., 1984), что в последующем было подтверждено целым рядом работ (Meisheri KD, Johnson GA, Puddington L. , 1993; Messenger A.G., Rundegren J. , 2004; Rathnayake, Sinclair, 2010).

Помимо указанного выше, описан еще один возможный механизм действия препарата на волосяные фолликулы. Миноксидил повышает продукцию мРНК VEGF (Vascular endothelial growth factor), а также активирует цитопротективную простагландин синтазу-1, фермент, который стимулирует рост волос и увеличивает экспрессию HGF (Hepatocyte Growth Factor) – еще одного стимулятора волосяных сосочков. Гиперпродукция VEGF способствует повышению перифолликулярной васкуляризации и ускоряет рост волос (Blumeyer et al., 2011; Lachgar et al., 1998; Li et al., 2001; Messenger A.G., Rundegren J. , 2004).

Влияние миноксидила на цикл развития волосяных фолликулов заключается в инициации анагена и укорочении периода телогена. Откладывая начало катагена, миноксидил удлиняет фазу анагена. В течение 1 месяца после начала лечения часть пациентов отмечает усиленное выпадение волос, которое быстро останавливается при продолжении применения препарата. Данное явление отражает стимуляцию перехода волосяных

фолликулов из фазы телогена в анаген (Rathnayake, Sinclair, 2010; Гаджигороева, 2006).

В клинических исследованиях растворов 2%, 3% и 5% миноксидила было показано значительное ускорение роста волос (Blumeyer et al., 2011). Результат лечения становится заметен через 6-8 недель и достигает своего пика через 12-16 недель применения. Ещё в 1985 году Olsen с соавт. показали, что нанесение топического миноксидила два раза в день превосходит по эффективности однократное нанесение и имеет максимальный терапевтический эффект (Olsen et al., 1985), что, в дальнейшем, было подтверждено в целом ряде работ (Olsen, DeLong, Weiner, 1987; Choi et al., 2012).

Рекомендуется проводить оценку терапевтического эффекта миноксидила у больных АА через 6 месяцев после начала лечения. При положительном результате необходимо продолжить лечение (Trueb, Lee, 2014).

Возраст является одним из наиболее важных предикторов успеха терапии миноксидилом. У молодых пациентов эффективность миноксидила выше, чем у пожилых. Также была продемонстрирована обратная зависимость эффективности лечения от длительности заболевания. У мужчин с длительностью заболевания АА менее 5 лет топический миноксидил показал значительно более высокий терапевтический эффект по сравнению с теми, у кого длительность заболевания была более 21 года (Messenger, Rundegren, 2004; Trueb, Lee, 2014).

Кроме того, на результат лечения АА раствором миноксидила влияет площадь поражения волосистой части головы: чем меньше очаг облысения, тем более активный рост волос наблюдался в ходе терапии (Trueb, 2006).

У мужчин основным нежелательным эффектом топического миноксидила является гипертрихоз, который развивается вследствие некорректного применения, но не в результате системного действия препарата (Blumeyer et al., 2011).

Ингибиторы 5 α -редуктазы

Первоначально препараты ингибиторов 5 α -редуктазы применялись при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. На сегодняшний день в Европе представлены два препарата из данной группы: финастерид, зарегистрированный в 1992 году, и дутастерид, зарегистрированный в 2003 году. Финастерид представляет собой ингибитор 5 α -редуктазы I типа и снижает содержание ДГТ в сыворотке крови, тканях предстательной железы и кожи волосистой части головы. 5 α -редуктаза I типа преобладает в печени и коже, в том числе коже волосистой части головы, в то время как фермент II типа обнаруживается, преимущественно, в предстательной железе и мочеполовом тракте, а также волосяных фолликулах человека. По данным Drake с соавт. 1 мг финастерида в день понижает уровень ДГТ в коже волосистой части головы на 64%, в сыворотке – на 68% (Drake et al., 1999; Кардашова и др., 2012).

Уже в течение первых двух лет после регистрации финастерида для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы появились первые публикации о его эффективности у пациентов мужского пола с АА (Waldstreicher J. et al., 1994; AL Dallob et al., 1994). Затем препарат был зарегистрирован в США (1993 год) и Европе (1994 год) для терапии АА легкой и средней степеней тяжести. Свидетельства об эффективности дутастерида в лечении АА появились в 2006 году, однако на настоящий момент дутастерид одобрен FDA только для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Известно, что ингибиторы 5 α -редуктазы препятствуют конверсии тестостерона в ДГТ, снижая концентрацию последнего. Как следствие снижается негативный эффект ДТС в отношении клеток волосяного фолликула лобной и макушечной зоны головы. Так Leyden с соав. показали, что 1 мг финастерида перорально в день предотвращает миниатюризацию фолликулов и стимулирует рост терминальных волос (Leyden J. et al., 1999).

Плацебо-контролируемые исследования выявили значительное повышение числа волос после 1-2 лет терапии финастеридом, которое сохранялось в течение 2-5 лет (Kaufman et al., 1998; Leyden J. et al., 1999; Kaufman et al., 2008).

По данным клинических исследований, при приеме финастерида повышается общее число волос и, в большей степени, общая масса волос. Так, после 1 года лечения число волос повышается в среднем на 48%, через 2 года – на 66%. Через 5 лет лечения общее число волос приблизительно равнялось таковому после 1 года лечения, однако наблюдались значительные улучшения характеристик волос, определяемых при оценке фототрихограмм (Price V. H. et al., 2002).

Следует отметить, что у 3-5% мужчин при приеме финастерида регистрируются такие нежелательные явления, как снижение либидо, эректильная дисфункция, патология эякуляции (Wilton et al., 1996). Важно помнить, что финастерид снижает уровень простатического специфического антигена приблизительно на 50%, что должно учитываться при скрининговых тестах на рак простаты (D'Amico, Roehrborn, 2007). Финастерид также влияет на заболеваемость и клиническое течение рака простаты. Показано, что препарат снижает уровень рака простаты на 25%, однако среди мужчин, принимающих финастерид, наблюдается небольшое увеличение случаев рака простаты тяжелых стадий, что ограничивает использование препарата в качестве химиотерапевтического средства (Thompson et al., 2003).

В попытке избежать развития нежелательных эффектов приема системных ингибиторов 5 α -редуктазы, был предложен топический препарат финастерида для лечения АА. Ряд авторов полагает, что высокая чрескожная абсорбция липофильного препарата финастерида, а также близость капиллярного русла к поверхности кожи волосистой части головы делают эффект топического препарата сопоставимым с его системным аналогом (Олисова, Кочергин, Вертиева, 2013). Так Najheydari с соавт.

продемонстрировали, что при применении 1% геля и орального препарата финастерида наблюдался сходный терапевтический эффект (Hajheydari et al., 2009).

Таким образом в многочисленных исследованиях продемонстрирован позитивный эффект финастерида в отношении АА как у мужчин, так и у женщин. При рекомендованной дозе 1 мг/день наблюдается увеличение общего количества волос по сравнению с плацебо через 24 недели (средняя разница = 12,4 волос/см², $p < 0,05$) и 48 недель (средняя разница = 16,4 волос/см², $p < 0,05$). Отмечается, что эффективность двух доз финастерида (5 мг/день и 1 мг/день) и финастерида для местного применения (1% раствор) существенно не различаются. К наиболее часто регистрируемым побочным явлениям относятся сексуальные события, включающие эректильную дисфункцию и снижение либидо. Поэтому пациенты должны быть осведомлены о возможных краткосрочных и долгосрочных побочных эффектах (Suchonwanit P., Iamsumang W., Leerunyakul K. , 2020; Gupta A. K., et al., 2021).

Раскрытие важной роли андрогенов в патогенезе АА обусловило широкое применение гормональных препаратов (пероральные антиандрогены и эстрогены) для её лечения, хотя доказательства эффективности любого из них ограничены или отсутствуют. Так, в частности, топические антиандрогены (флуридил, фулвестрант) при АА у мужчин оказались неэффективными (Болотная, 2012).

Работы о применении топических эстрогенов при АА носят противоречивый характер (Kaliyadan, Nambiar, Vijayaraghavan, 2013; Тимошкова, Левин, Лосева, 1986; Юцковская, Малова, Ерёменко, 2010) и требуют дальнейшего изучения.

К альтернативным фармакологическим методам лечения при АА относится комбинированная терапия миноксидилом с топическими препаратами ретиноидов, в частности, третиноином – синтетическим производным витамина А. Считается, что третиноин препятствует

кератинизации рогового слоя эпидермиса, обеспечивая более интенсивную абсорбцию миноксидила. Однако рандомизированное, двойное слепое исследование не выявило значимых различий в эффективности монотерапии 5% миноксидилом и комбинации 5% миноксидила и 0,01% третиноина (Shin et al, 2007).

Показана возможность применения аналогов простагландина F_{2α} латанопроста и биматопроста в терапии АА. Указанные фармакологические препараты используются в лечении глазной гипертензии и глаукомы, но при этом отмечается побочный эффект в виде активации роста ресниц. Исследование применения 0,1% топического латанопроста у мужчин с АА с начальными стадиями заболевания по классификации Норвуд-Гамильтон показало повышение числа волос после 24 недель лечения (Беречикидзе, 2014). При этом необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности аналогов простагландина при лечении АА.

Инвазивных техники лечения алопеции включают в себя такие процедуры как инъекции аутологичной богатой тромбоцитами плазмы, мезотерапию, Microneedling, карбокситерапию и т.п. (Katzner et al., 2019). Мезотерапия представляет собой внутридермальное введение предварительно разведенных препаратов, часто в виде смеси компонентов и широко применяется в дерматологии. При мезотерапии применяются такие препараты как дутастерид (Saceda-Corralo, et al., 2017), миноксидил, финостерид, биотин и другие витамины, пантенол и т.д. (Azam et al., 2010; Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L., 2017). Данные исследований показывают хорошую эффективность мезотерапии и у женщин (Hunter et al., 2019), и у мужчин (Melo et al., 2020). Однако, безопасность мезотерапии все еще обсуждается. Так, в систематическом обзоре S Marzban et al. (2017) было показано, что безопасности процедуры посвящено достаточно малое число исследований, а некоторые показали отсутствие эффекта по сравнению с плацебо (Sobhy et al., 2013) и развитие нежелательных явлений (El-Кому М,

et al., 2017). Более того, недавно опубликованные руководства не рекомендуют применение мезотерапии при алопеции (Kanti et al., 2018).

Богатая тромбоцитами плазма (PRP - Platelet-rich plasma) используется в дерматологии уже довольно долгое время. Она представляет собой аутологичный продукт, получаемый из крови пациентов методом центрифугирования – дешевым и быстрым способом. Обычно концентрация тромбоцитов в плазме в 2-7 раз превышает их нормальное содержание (или более 1 000 000/мкл) (Stevens&Khetarpal, 2019). Инъекция плазмы с высоким содержанием тромбоцитов приводит к активации основных факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF β 1 и TGF β 2), VEGF, эпидермальный фактор роста (EGF), IGF-1, тромбоцитарный ангиогенный фактор роста (PDAF), фактор роста фибробластов (FGF). Указанные факторы роста накапливаются и секретируются α -гранулами тромбоцитов, играя ключевую роль в заживлении ран и регенеративных процессах, таких как хемотаксис, пролиферация, дифференцировка и ангиогенез. Высвобождение этих факторов инициируется активацией тромбоцитов, которые, в свою очередь, стимулируются такими факторами, как тромбин, хлорид кальция или коллаген. α -гранулы являются также источником цитокинов, хемокинов и белков, в различной степени вовлеченных в стимулирование хемотаксиса, пролиферацию и созревание клеток (Ачкасов и др., 2013; Олисова, Кочергин, Вертиева, 2013; Leo et al., 2015). Следует отметить, что при дегрануляции α -гранул тромбоцитов также выделяются остеокальцин (Oc), остеоонектин (On), фибриноген (Fg), витронектин (Vn), фибронектин (Fn), тромбоспондин-1 (TSP-1) и др. Эти факторы способствуют привлечению недифференцированных клеток во вновь сформированный матрикс и запуску клеточного деления. В результате воздействия богатой тромбоцитами плазмы улучшается микроциркуляция кожи волосистой части головы, клеточный метаболизм, а также происходит повышение местного иммунитета и нормализация тканевого дыхания (Godse, 2014; Липова, Покровский,

Грязева, 2012). Большинство исследований с применением PRP при алопеции показывают ее высокую эффективность и переносимость независимо от пола пациента и вида алопеции (Shapiro et al., 2020; Dubin et al., 2020; Rodrigues et al., 2019).

Карбокситерапия – процедура кожного и подкожного введения стерильного очищенного углекислого газа, который способен усиливать приток крови в место введения и микроциркуляцию, активирует васкуляризацию и синтез коллагена (Brockow et al., 2000). В исследовании Doghaim и соавт. с участием 80 пациентов с алопецией было показано, что данный метод лечения хорошо переносится, безопасен и эффективен по сравнению с плацебо (Doghaim et al., 2018). Однако, авторы отмечают необходимость большого количества сессий и поддерживающей терапии для достижения эффекта. В другом исследовании, при сравнении карбокситерапии и инъекций кортикостероидов пациентам с очаговой алопецией авторы выявили эффективность обоих методов лечения, но самая высокая наблюдалась при комбинации методов (Metwally et al., 2021).

Microneedling это минимально инвазивная процедура, при которой при помощи тонких игл дермароллера или дермапена (DermaPen) делаются проколы кожи глубиной до 2,5 мм. Микроповреждения, вызванные проколами, индуцируют выработку факторов роста и синтез коллагена, экспрессию Wnt белков и, в свою очередь, стимуляцию клеток дермального сосочка и усиление тока крови (Fertig et al., 2018). Данная техника хорошо сочетается с одновременным топическим применением препаратов гиалуроновой кислоты и даже богатой тромбоцитами плазмы (Yeruri&Venkataram, 2021). Данная инвазивная техника показала высокую эффективность при лечении разных видов алопеции, особенно в комбинации с другими техниками лечения или как способ доставки препаратов (Ocampo-Garza et al., 2020).

1.7. Заключение

Таким образом, АА представляет собой один из наиболее распространенных типов облысения, который оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Андрогенная алопеция широко представлена в различных популяциях, но более распространена среди европейцев и встречается во всех возрастных группах больных.

Для клинической оценки АА используется ряд классификаций, из которых к наиболее распространенным относятся классификации Норвуд-Гамильтон, Ludwig и BASP, но наиболее востребованна в настоящее время всё-же классификация Норвуд-Гамильтон.

Среди диагностических методов обследования, находящихся в арсенале врачей-дерматологов, особое место занимают дерматоскопия (трихоскопия), биопсия кожи волосистой части головы, трихограмма и фототрихограмма.

Андрогенная алопеция является полигенным заболеванием, с большим количеством ассоциированных с ним однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms - SNPs) (Marcinińska et al., 2015). Несмотря на генетическую предрасположенность и действие андрогенов, как ключевых этиологических факторов, точные патобиологические механизмы, приводящие к специфическим фенотипическим признакам АА, остаются в значительной степени неизвестными (Heilmann-Heimbach S, 2020).

Риск развития АА в основном связывают с генетическими факторами, при этом нельзя отрицать существенную роль негенетических факторов: гормонов, витаминов и микроэлементов.

Традиционно важная роль в развитии АА приписывается андрогенным гормонам, действующим непосредственно в волосяном фолликуле и подавляющим рост волос на скальпе, но стимулирующим рост бороды, что известно как "андрогенный парадокс" (Randall , 2008). Другая особенность заключается в том, что заболеваемость АА увеличивается с возрастом, т.е. на фоне снижения уровня половых гормонов, и к 80 годам может затрагивать

90% европейского населения (Rossi, 2016). В рамках этой концепции были развиты представления об андроген-зависимом и андроген-независимом паттернах утраты волос с различной значимостью гормональных факторов (Rajendrasingh JR , 2017). Считается, что андроген-зависимый тип выпадения волос напрямую связан с действием ДГТ, количеством, распределением рецепторов и наличием генетической предрасположенности (Lolli F. et al., 2017). В свою очередь, андроген-независимый паттерн выпадения волос может быть связан, по одной из гипотез, с развитием воспаления из-за хронического напряжения скальпа (scalp tension transmitted from the galea aponeurotica) (English Jr, 2018), а также дефицитом необходимых микроэлементов и витаминов (Trüeb, 2016; Guo 2017; Almohanna et al., 2019).

Об ограниченной роли андрогенов в патологической утрате волос свидетельствует и тот факт, что фармакологическая модуляция активности андрогенов, например, финастеридом, показала ограниченную эффективность при терапии АА (Katzner, 2019).

В этой связи увеличивается интерес к негормональным факторам, играющим роль в патогенезе АА, а также их взаимосвязи с показателями гормонального статуса при данном заболевании (Cristina Fortes, 2018).

Предложенные к настоящему времени методы терапии АА основаны на использовании хирургических техник (Rose, 2018; Zito, 2020), востребованных на поздних стадиях этого заболевания, а также разнообразных консервативных терапевтических подходов, направленных на коррекцию патогенетически значимых гормональных и микронутриентных изменений у пациентов с ранними стадиями АА (Yeruri, V..2016; Wolff, H., 2016; Bayer, 2019). Первой линией неинвазивной терапии андрогенной алопеции остаются одобренные FDA перорально финастерид и местно миноксидил (Fields JR, et al., 2020). Частичное восстановление роста волос показано после системного применения микроэлементов (Alhaj, 2007; Park, 2009), витаминов (Beou, 2010) и их комплексного сочетания (Jasquet, 2007; RajputRJ , 2017; Bayer, 2019). Также рассматривается возможность добавки

эссенциальных аминокислот, цинка, кальция, железа, меди, селена, фолиевой кислоты, омега-3 жирных кислот в дополнение к консервативному лечению выпадения волос, но при этом считается, что доказательств их эффективности недостаточно (Mysore et al, 2019).

Вместе с тем, существенная стоимость и трудозатраты на такое лечение не всегда оправдываются, что определяет актуальность дальнейшего изучения значимых в формировании АА генетических и негенетических факторов, поиска ранних информативных предикторов эффективности консервативной терапии, чему и была посвящена данная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Критерии формирования основной и контрольной групп.

Формирование основной группы проводилось из состава пациентов, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России с жалобами на потерю волос, а основным критерием их включения в настоящее исследование являлось соответствие диагнозу «Андрогенная алопеция» по МКБ-10: L64. Критериями невключения в исследование являлись:

1. Иные заболевания волос – гнездная алопеция, рубцующая алопеция, телогенное выпадение волос
2. Наличие эндокринной патологии в анамнезе – сахарный диабет, синдром Иценко-Кушинга, заболевания щитовидной железы
3. Психические заболевания
4. Наружная терапия или проведения внутрикожного введения лекарственных препаратов в кожу волосистой части головы с целью коррекции роста волос за 6 месяцев до включения в исследование
5. Приём пероральных поливитаминовых комплексов за 6 месяцев до включения в исследование

Критериями включения в состав контрольной группы являлись нормальные показатели трихограммы волосистой части головы, отсутствие (на момент исследования) иных дерматологических заболеваний, отсутствие в анамнезе родителей и близких родственников с клинической картиной алопеции, а также нормальные уровни содержания гормона дигидротестостерона (в интервале 250 - 990 пг в 1 мл крови).

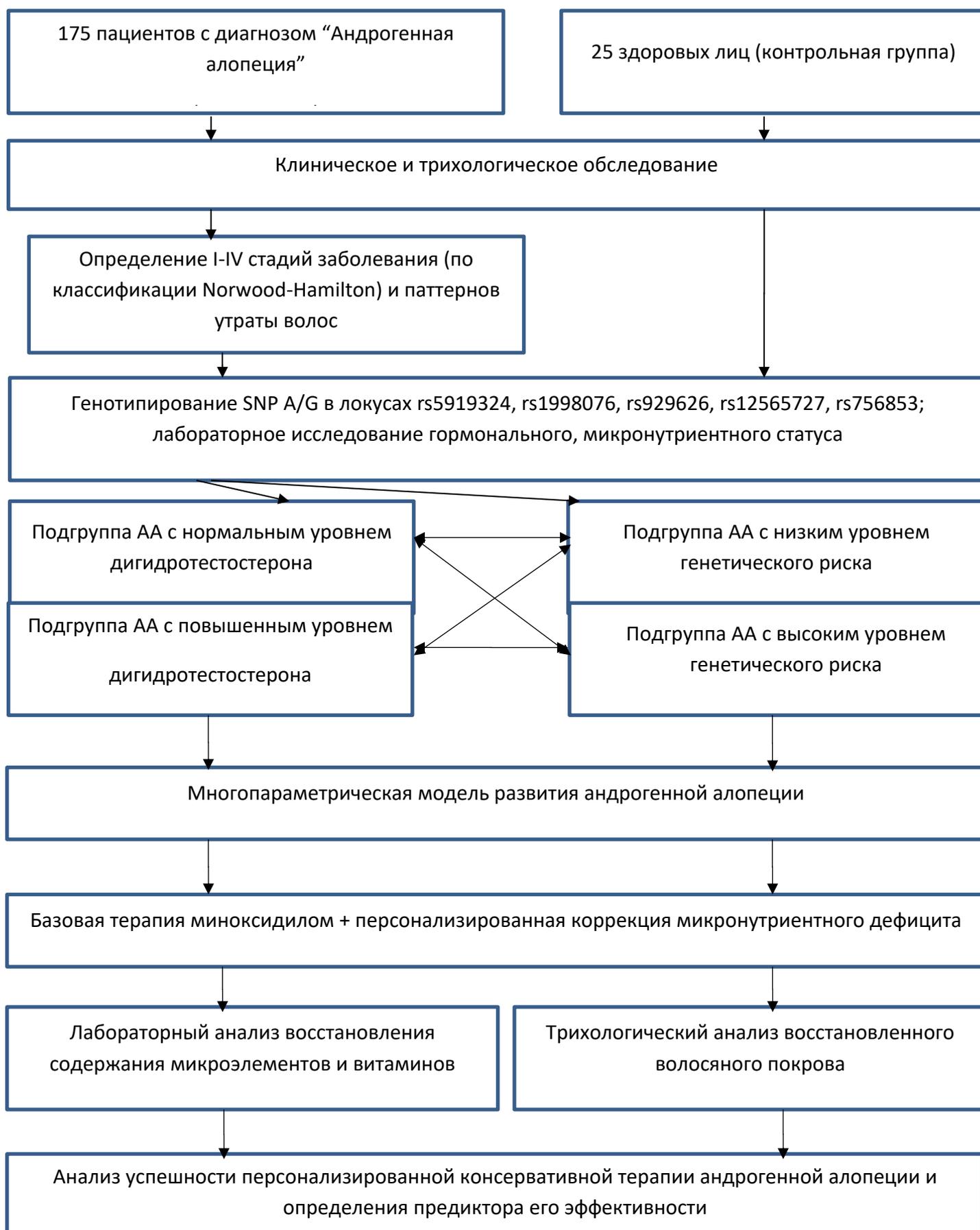


Рисунок 2.1.1. Дизайн исследования

Все лица, включенные в состав основной и контрольной групп, предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с этическими правилами Хельсинкской Декларации 1975 г. (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>) с дополнениями 2013 г.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протокол №7 от 31 октября 2017 года), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

Принципиальный дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1.1

2.2. Методы клинического и трихологического обследования.

В клиническое обследование входили сбор жалоб и осмотр кожи волосистой части головы, оценка видимого изменения качества волос и паттернов их утраты.

Для оценки выраженности клинических проявлений алопеции использовалась классификация Norwood-Hamilton, в исследование включались пациенты с I по IV стадию алопеции, с давностью заболевания не более 6 лет:

I стадия – выпадение волос вдоль лобной линии роста волос;

II стадия – образование двусторонних залысин на лобной зоне и поредение волос на теменной или макушечной области;

III стадия – прогрессирующее выпадение волос в лобной и теменной зоне роста волос;

IV стадия – слияние очагов облысения в лобной и теменной области

Оценка количественных характеристик волосяного покрова проводилась с использованием микрокамеры Aramo SG (Aram HUVIS Co. Ltd., Республика Корея), с последующей обработкой полученных изображений профессиональной компьютерной диагностической программой Trichoscience PRO v. 1.4 (Россия). При помощи объектива ×60 на

участках $0,1 \pm 0,004 \text{ см}^2$ определялось количество волос в андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) зонах. Измерение диаметра стержней волос проводилось с помощью объектива $\times 200$. Перед проведением фототрихограммы выполнялось подбривание волос на длину 0,2–0,3 мм на участках площадью 8–10 мм² в теменной и затылочной зонах, после чего через 48 ч на них наносился красящий состав IgoraBonacrom черного цвета (Schwartzkopf, Германия). После 10-минутной экспозиции краситель смывался спиртосодержащим средством, а прокрашенные участки анализировались с помощью объектива $\times 60$. Подсчет количества волос на 1 см² осуществлялся автоматически.

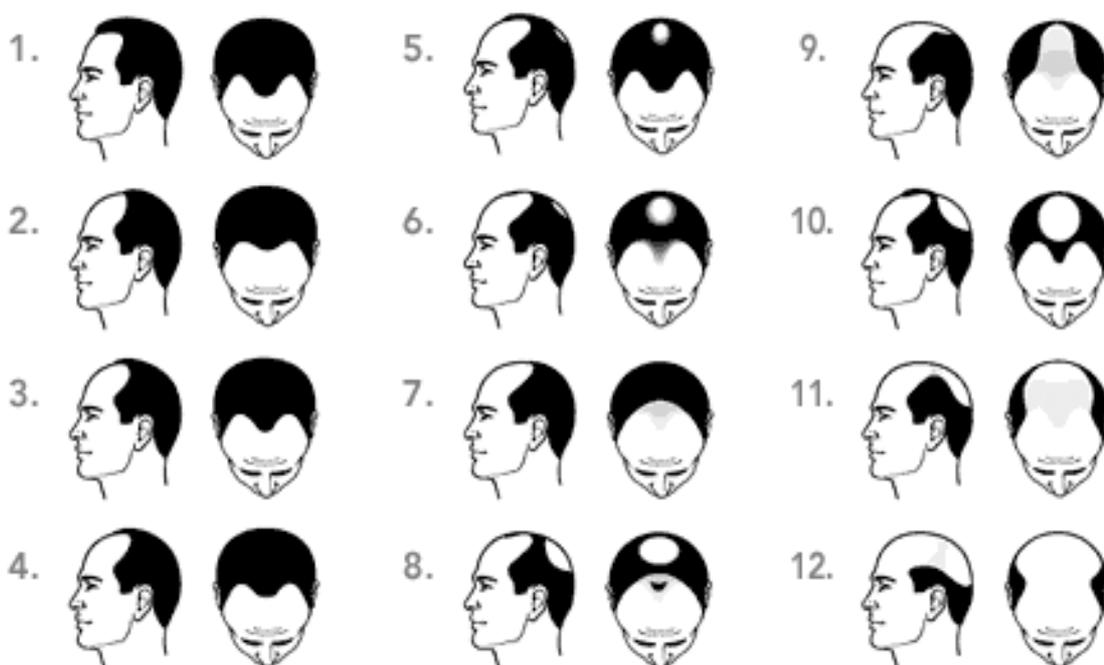


Рисунок 2. 2.1. Стадии АА по классификации Norwood-Hamilton

Постановка диагноза АА осуществлялась на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), раздел № 64, введенной в действие на территории РФ с 01.01.1999, приказ МЗ Российской Федерации №170. Стадии АА были определены в соответствии с международно признаваемой классификацией Norwood-Hamilton (рис. 2.2.1).

2.3. Методы лабораторных исследований.

Для анализа генетических и негенетических факторов, потенциально значимых для возникновения и развития АА, у лиц основной и контрольной групп из кубитальной вены, натошак, в покое, в утренние часы (с 8.30 до 10.00) производился забор периферической крови в вакуумные пробирки Vacuette K3 с ЭДТА (GreinerBio-One, Австрия). Плазму крови отделяли центрифугированием при 3000 g в течение 10 минут на центрифуге «Allegra X-14» (BeckmanCoulter, США), после чего использовали для анализа гормонов, метаболитов, витаминов и микроэлементов. Из лейкоцитарной массы с использованием набора «QIAmpgenomic DNA minikit» (QIAGEN, Германия) выделяли геномную ДНК, в дальнейшем используемую для проведения геномных исследований.

Определение уровней общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тиреотропного гормона и инсулина в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного фотометра MultiscanAscent (ThermoScientific, США) с использованием наборов реагентов производства DRG InstrumentsGmbH (Германия).

Концентрации глюкозы и холестерина в плазме крови определены на биохимическом анализаторе KONELAB 20XTi (ThermoScientific, США) с использованием наборов реагентов «GOD» и «GHOD-PAP» производства АО «ДиаС» (Россия).

Концентрацию макро- и микроэлементов (Mg, Ca, Zn, Cu, Fe), а также железосвязывающего белка ферритина в плазме крови оценивали с помощью прямых колориметрических тестов с использованием биохимического анализатора KONELAB 20XTi (ThermoScientific, США) и соответствующих наборов реагентов, кальциевого микрообъемного электрода 981595 (ThermoScientific, США) для Ca. Уровень ферритина определяли набором

22934 (BioSystemsS.A., Испания). Определение уровней меди базировалось на реакции с 3,5-DiBr-PAESA [4-(3,5-дибромо-2-пиридилазо)-N-этил-N-(3-сульфопропил)-анилин] (Sentinel, Италия); цинка – в реакции с 5-Br-PAPS [(2-5-бромо-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфо-пропиламино) фенол] (Sentinel, Италия); магния – с использованием голубого ксилидила-1 (Sentinel, Италия); кальция – крезолфталеинкомплексным методом (Sentinel, Италия); железа – в реакции с хромазуолом В и цетилтриметиламмоний- бромидом (BioSystemsS.A., Испания).

Для лабораторного контроля качества данных исследований использовались сертифицированные стандартные образцы сыворотки крови человека (ClinChemControl 1, №16150, ClinChemControl 2, №16250; Sentinel, Италия). Уровень Se в плазме крови определяли методом атомно-абсорбционной спектрометрии на платформе AA-7000 (Shimadzu, Япония) в соответствии с инструкцией производителя и с использованием сертифицированного стандартного образца сыворотки крови человека (SeronormTraceElements, SerumLevel 1, 0903106; SeroAS, Норвегия).

Концентрация витаминов В₁₂, D (в форме 25(OH)-D3), Е и фолиевой кислоты определена методами иммуноферментного и иммунолюминесцентного анализа, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на платформе EVOQ TQ MS (BrukerDaltonicsGmbH, Germany).

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов (англ. – single nucleotide polymorphism, SNP) A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 выделенных ДНК проведено методом минисеквенирования.

Выделение ДНК проводилось набором QIAmp genomic DNA mini kit в соответствии с протоколом производителя.

Полученные образцы ДНК были охарактеризованы с помощью спектрофотометра NanoVue Plus UltraSpec 2100 (Harvard Bioscience Inc., USA) по чистоте (отношение спектров УФ-поглощения на длинах волн

260/280) и концентрации. Для проведения мультиплексной ПЦР с последующим минисеквенированием образцы разводят до конечной концентрации 2 нг/мкл. Общая схема проведения анализа с использованием мультиплексной ПЦР с последующим проведением минисеквенирования представлена на рис. 2.3.1.

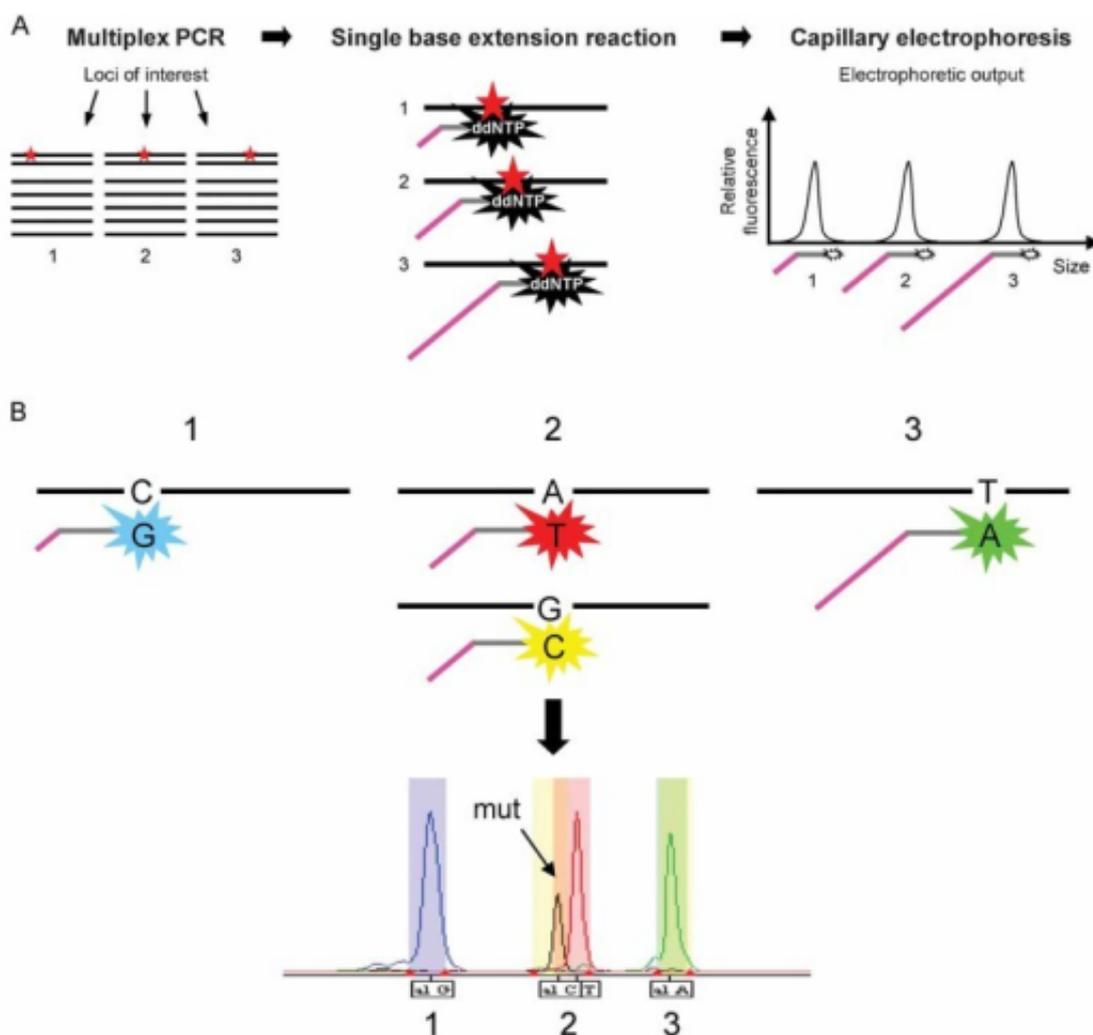


Рис. 2.3.1. Общая схема проведения анализа с использованием мультиплексной ПЦР с последующим проведением минисеквенирования и определения аллельных вариантов трех SNP в генетическом анализаторе фирмы Applied Biosystems 3130.

Данные о последовательностях праймеров, размерах амплифицированного фрагмента и расчетных температурах отжига представлены в таблице 2.3.1.

Таблица 2.3.1. Технические параметры проведения первого этапа мультиплексной ПЦР анализа пяти локусов SNP (R-обратный праймер, F-прямой).

Обозначение.	Наименование	Последовательность 5'-3'	Длина фрагм.	Темп. отжига, °C
rs756853	rs756853_F	TTATGAGGCACAGACCCTTG	83 н.о.	52-58
	rs756853_R	CCCTACGCTTTTCATTTTTGG		50-56
rs5919324	rs5919324_F	AAAGGGCCCATCTCAAAAAT	153 н.о.	48-54
	rs5919324_R	GCGTGGGATTAGATAAAAATGG		51-58
rs12565727	rs12565727_F	TCTGTTTACCTGGGGCATTG	86 н.о.	52-58
	rs12565727_R	ATAACCACATGGTCCAAGGC		52-58
rs1998076	rs1998076_F	TGGCATCTCCAATAGGACAAA	182 н.о.	50-57
	rs1998076_R	GGTTGCCCAAATCAAGCTAA		49-55
rs929626	rs929626_F	AAGAAACGCATACCCAGGTG	245 н.о.	52-58
	rs929626_R	CGTAACCTGCCAAAGCCTTA		52-58

Данные о последовательностях праймеров, размерах амплифицированного фрагмента представлены в табл. 2.3.2

Таблица 2.3.2. Технические параметры проведения второго этапа мультиплексной ПЦР анализа пяти маркеров SNP методом SNaPshot.

Обозн.	Наименование	Последовательность 5'-3' праймера минисеквенирования	Длина фрагм. н.о.
A_ext	rs12565757_EXT	tctctctctctCAAGGCCACCAGCAT	27
B_ext	rss_756853_ext	tctctctctctctctctctGTCACACTTCTGCCT	35
C_ext	rss_929626_ext	tctctctctctctctctctTCATAGGATTGTGAGACTTGGAGA	44
D_ext	rs1998076_EXT	tctctctctctctctctctctctctctctctctctctctTACAGAAGACATCCCC CAGGGCTTGGG	55
E_ext	rss_5919324_ext	ttttttttttttttttttttttTCATAGGATTGTGAGACTTGGAGA	61

Первичные данные, полученные на генетическом анализаторе «ABI 3130 GeneticAnalyser» (AppliedBiosystems, США) после проведения мультиплексной ПЦР с использованием набора SNaPshot, обрабатывали при помощи программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (AppliedBiosystems, США).

2.4. Методы консервативной терапии андрогенной алопеции.

Базовая консервативная терапия АА осуществлялась с использованием 5% раствора миноксидила (местно, 2 раза в день). Персонализированная коррекция выявленного при первичном обследовании микроэлементного и витаминного дефицитов осуществлялась в течение 2-х месяцев доступными фармакологическими формами, содержащими: цинка сульфат 124 мг (1 таб. 2 раза в день, после еды); хелат меди 400 мг (1 таб. в день, после еды); селен 50 мкг (1 таб. 2 раза в день, после еды); железо III гидроксид полимальтозат 357 мг (1 таб. в день, после еды); магния оротатадигидрат 500 мг (1 таб. 2 раза в день, после еды); колекальцферол (витамин Д3) – по 5000 МЕ 1 раз в день; фолиевая кислота 5мг (1 таб. в день, после еды); витамин Е 400 мг 1 раз в день, после еды; витамин В₁₂ – 1 мг в/м через день.

Результативность консервативной терапии АА оценивалась, как косвенным (по изменению содержания микроэлементов и/или витаминов в плазме крови), так и прямым критерием (по изменению количественных характеристик волосяного покрова).

2.5. Методы статистического анализа.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., США), а также языка программирования R и RStudio для MacOS (версия 1.3.1056). Погрупповое сравнение данных выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух групп, а также критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна на множественность сравнений при сравнении более двух групп. Для оценки

достоверности различий показателей трихограммы до и после проведения консервативной терапии использовался критерий Уилкоксона для парных сравнений. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа генетических факторов возникновения АА использовались искусственные нейронные сети, организованные по принципу «многослойного перцептрона» (англ. – multilayer perceptron; MLP). При многопараметрическом исследовании патогенетически значимых факторов развития АА использован алгоритм линейного дискриминантного анализа. При определении прогностической значимости отдельных лабораторных параметров рассчитывались положительные и отрицательные прогностические значения, а также интегральный показатель значимости. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя OR (odds ratio – отношение шансов).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

3.1 Результаты клинико-anamnestического обследования пациентов с андрогенной алопецией

Постановка диагноза «Андрогенная алопеция» осуществлялась в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), введенной в действие на территории Российской Федерации с 01.01.1999 г. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №170. Возраст пациентов с АА на момент обследования варьировал от 18 до 55 ($26,2 \pm 5,3$) лет. Длительность заболевания составляла от 1 года до 6 лет со средней продолжительностью $3,2 \pm 1,1$ года. При этом до 1 года - у 36%, от 1 до 3 лет – у 46%, от 3 до 6 лет – 18%.

Основными предъявляемыми жалобами являлись: усиленное выпадение волос (100%) и их истончение (68%), усиление салоотделения кожи волосистой части головы (75%), зуд (33%), болезненность у корней волос (34%).

Первые клинические проявления заболевания в молодом возрасте (до 25 лет) наблюдалось у 68 % пациентов. Первые проявления заболевания 44% пациента связывали с сильными психо-эмоциональными перегрузками, 26% с приёмом препаратов спортивного питания, активными физическими нагрузками, 18 % с резким снижением калорийности потребляемых в пищу продуктов, 12% пациентов не связывали начало заболевания с конкретной ситуацией.

По анамнестическим данным наследственная предрасположенность была зафиксирована у 119 (68%) пациентов от общего количества наблюдаемых, по линии матери – у 88 (50%), по линии отца – у 18 (10%), по линиям обоих родителей – у 14 (8%).

Более половины всех обследованных пациентов (54%) до обращения к специалистам самостоятельно использовали для перорального приёма

мультикомплексные поливитаминовые и минеральные составы, различные косметические лосьоны и шампуни, народные средства, в виде наружного использования лука, чеснока, перца стручкового и т.п. 46% пациентов не получали никакого лечения до обращения. Отсутствие ожидаемого эффекта от вышеперечисленной терапии зафиксировано у 54% лиц с АА.

Полученные данные позволили оценить самостоятельные попытки восстановления роста волос, как малоэффективные и обосновали необходимость в разработке дифференцированного подхода в лечении данного заболевания.

3.2. Результаты трихологического обследования пациентов с андрогенной алопецией

При осмотре регистрировалось выпадение волос вдоль лобной линии роста волос (I стадия по классификации Norwood-Hamilton), образование двусторонних лобно-височных залысин и поредение волос в теменной или макушечной областях (II стадия), прогрессирующее разрежение волос в лобной и теменной зонах (III стадия) вплоть до полного слияния очагов облысения (IV стадия). По результатам проведенного клинического обследования, I и II стадии АА диагностированы у 81 (46%), III стадия — у 57 (33%), IV — у 37 (21%) пациентов. Примеры стадий и паттернов утраты волос представлены на рисунке 3.2.1. (а-г).

При объективном исследовании с анализом трихограмм и фототрихограмм у пациентов с АА в сравнении с контрольной группой были выявлены множественные статистически значимые отличия по количеству волос, их диаметру, доли волос на стадиях анагена/телогена. В частности, наблюдалось выраженное снижение среднего диаметра волос – на 30% ($p < 0.001$) в лобно-теменной области и на 10 % ($p < 0.001$) в затылочной области. Констатировано уменьшение плотности волос в лобно-теменной области на 37% ($p < 0.001$) и в затылочной области на 21% ($p < 0.001$) по сравнению с контролем. Доля волос в фазе анагена у лиц с АА была снижена

на 27% в лобно-теменной области ($p < 0.001$) и на 10% в затылочной области ($p < 0.001$) по сравнению с контролем, а в фазе телогена – возрасла в 7,5 раз ($p < 0.001$) и в 11 раз ($p < 0.001$), соответственно. Типичные примеры трихограмм и фототрихограмм, соответствующих определенным стадиям АА, представлены на рисунке 3.2.1. (д-м); их количественная характеристика в сравнении с контрольной группой приведена в Таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1.

Показатели трихограмм и фототрихограмм у пациентов основной (андрогенная алопеция) и контрольной групп (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

Зона	Анализируемый параметр	Контрольная группа (n=25)	Пациенты с АА (n=175)
Андроген-зависимая (лобно-теменная область)	Плотность волос [число волос на см ²]	298 (285-310)	188 (150-201)*
	Диаметр волос [мкм]	60 (58-61)	42 (39.5-44.5)*
	Доля волос в фазе анагена, %	96 (93-99)	70 (60-80)*
	Доля волос в фазе телогена, %	4 (1-7)	30 (21-40)*
Андроген-независимая (затылочная) область	Плотность волос [число волос на см ²]	320 (315-350)	252 (207-264)*
	Диаметр волос [мкм]	62 (61-63)	56 (54 -58)*
	Доля волос в фазе анагена, %	99 (96-100)	89 (81-95)*
	Доля волос в фазе телогена, %	1 (0-4)	11 (5-18.6)*
*различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0.001$)			

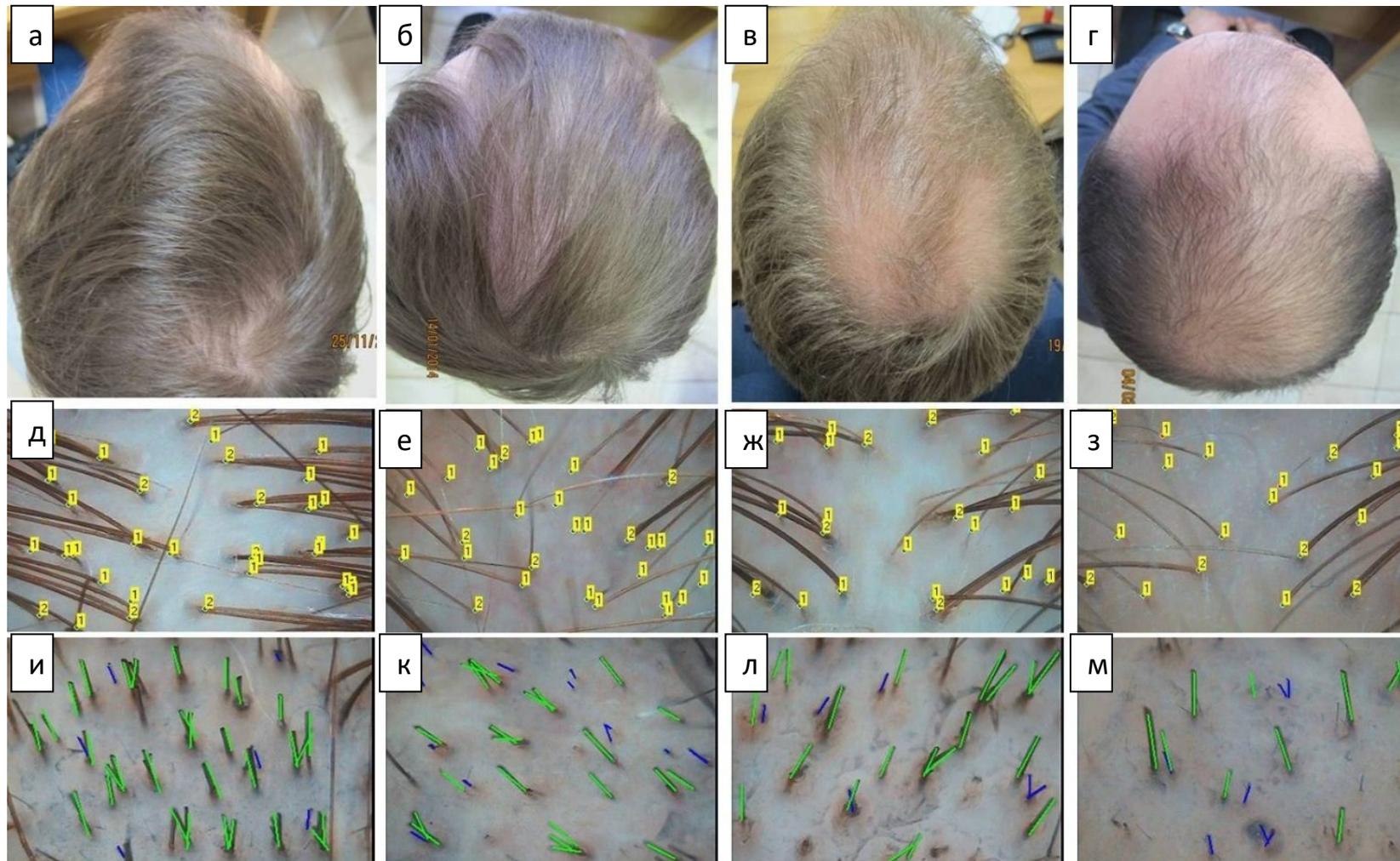


Рисунок 3.2.1. Примеры паттернов утраты волос (а-г), результатов анализа трихограмм (д-з) и фототрихограмм (и-м) теменной зоны у пациентов с I (а,д,и), II (б,е,к), III (в,ж,л) и IV (г,з,м) стадиями андрогенной алопеции по классификации Norwood-Hamilton.

В ряду трихограмм – количество волос на 1 кв. см: 246 (д), 216 (е), 174 (ж), 150 (з) при норме 300-350. В ряду фототрихограмм – доля волос, находящихся в фазе телогена (%): 16,2 (и), 23,1 (к), 35,3 (л), 41,2 (м) при норме 10%.

В то же время сравнение трихограмм и фототрихограмм пациентов с АА, демонстрируя общую тенденцию изменений от I к IV стадии (по классификации Норвуд-Гамильтон), не позволяло указать строгие пороговые значения каждого из анализируемых параметров, по которым можно четко классифицировать стадию развития данного заболевания. Одновременно в качестве наиболее значимого дискриминирующего количественного параметра трихограммы был определен диаметр волос, а фототрихограммы – доля волос в фазе анагена, вносящие наибольший вклад в различие стадий АА. Построенная на данной основе модель корректно отражала стадийность заболевания, но не обнаруживала существенных статистически значимых различий между I и II, а также III и IV стадиями АА (Рисунок 3.2.2), что при выполнении следующих этапов работы делало целесообразным их объединение в одну группу.

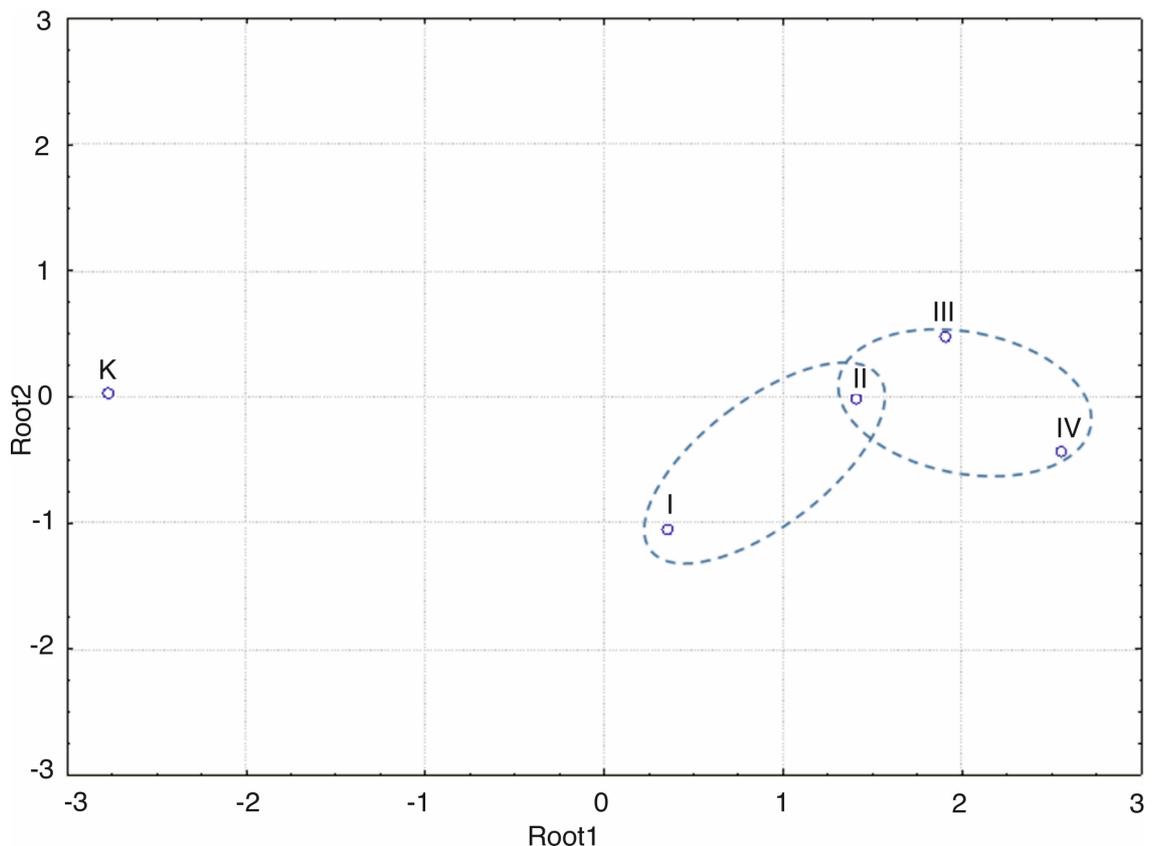


Рисунок 3.2.2. Модель значимости показателей трихограмм и фототрихограмм в определении стадии развития андрогенной алопеции (обозначения на рис.: I; II; III; IV – стадии АА)

Проведенный факторный анализ полученных трихограмм и фототрихограмм с выделением главных компонент – переменных, представляющих сразу несколько переменных, имеющих сходный смысл, позволило определить основные параметры, характеризующие паттерны утраты волос в андрогензависимой (лобно-теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) областях (табл. 3.2.2). При этом наиболее высокие значения факторных нагрузок были установлены для параметра «доля волос в фазе телогена» (0,88; 0,89), а также обратно коррелирующего с ним параметра «доля волос в фазе анагена» (-0,88; -0,89) в соответствующих областях.

Из представленных данных следует, что главными компонентами анализа трихограммы являются доля волос в фазе телогена в теменной и затылочной области. Их коэффициенты корреляции (более 0,8) указывают на их высокую информативность, что является основанием их преимущественного использования в оценке трихограмм.

Таблица 3.2.2

Результаты факторного анализа трихограмм пациентов с АА

Область	Показатели трихограммы	Factor - 1	Factor - 2
затылочная	плотность волос	0,311271	-0,06217
	средний диаметр волос	-0,16009	0,326636
	доля волос в фазе телогена, %	0,413524	0,891441
	доля волос в фазе анагена, %	-0,40922	-0,89195
лобно-теменная	плотность волос	0,128802	-0,22773
	средний диаметр волос	-0,45696	0,364987
	доля волос в фазе телогена, %	0,882596	-0,26207
	доля волос в фазе анагена, %	-0,88411	0,265329

В завершение данного этапа работы для последующего углубленного поиска генетических и негенетических факторов, значимых в возникновении и развитии АА, из состава основной группы методом случайной выборки

была выделена группа из 50 пациентов с АА, возрастная, этническая и клиническая характеристика которых полностью воспроизводила параметры основной группы.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА АНДРОГЕНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Традиционно важная роль в развитии АА приписывается андрогенным гормонам, действующим непосредственно в волосяном фолликуле и подавляющим рост волос на скальпе, но стимулирующим рост бороды, что известно как "андрогенный парадокс" (Randall VA. 2008). При этом заболеваемость АА увеличивается с возрастом, т.е. на фоне снижения уровня половых гормонов (Rossi A. et al. 2016). Компромиссной точкой зрения являются представления о андрогензависимом и андрогеннезависимом паттернах утраты волос с различной значимостью гормональных факторов (Rajendrasingh JR. 2017). Об ограниченной роли андрогенов в патологической утрате волос свидетельствует и тот факт, что фармакологическая модуляция активности андрогенов, например, финастеридом, показала ограниченную эффективность при терапии АА (Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C., 2019).

Анализ содержания андрогенов в крови пациентов с андрогенной алопецией (таблица 4.1) позволил выявить достоверное превышение уровня контрольной группы в отношении ДТС и 17-ОН-прогестерона на 26% и 50% соответственно. Поскольку среди пациентов с АА встречались лица, у которых уровень половых гормонов не отличался от соответствующих показателей контрольной группы, с учетом уровня ДТС все пациенты с АА были разделены на подгруппы с повышенным (n=19) и соответствующим (n=31) группе сравнения (контроль) содержанием этого гормона (Табл.4.2).

Как видно из представленных данных, у пациентов с АА, по отношению к группе сравнения, наблюдалось статистически значимое изменение количественных характеристик волосяного покрова, причем в теменной области они были более выраженными по сравнению с затылочной (снижение плотности и среднего диаметра волос составило 37 и 30% соответственно, против 21 и 10%).

Таблица 4.1.

Уровень андрогенов крови лиц с андрогенной алопецией и контрольной группы (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

	Контрольная группа (n=25)	Андрогенная алопеция (n=50)
Тестостерон общий, нмоль/л	24,0 (18,0–39,0)	16,9 (12,2–30,0)
Тестостерон свободный, пг/мл	20,0 (11,0–23,0)	17,0 (11,0–27,1)
Дигидротестостерон, пг/мл	632,2 (547,1–742,5)	795,5* (562,9–1400,0)
17-ОН-прогестерон, нг/мл	1,0 (0,9–1,5)	1,5*(1,0–1,9)
Андростендион, нг/мл	2,0 (1,0–2,5)	2,0 (1,0–3,1)
ГСПГ, нмоль/мл	36,0 (19,0–55,0)	31,5 (21,0–45,0)

Примечание: * - достоверность отличия от контрольной группы ($p < 0,05$);

ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны

Эта тенденция сохранилась и в подгруппах с повышенным и нормальным уровнем ДГТ, при этом статистически значимых отличий между подгруппами по исследуемым параметрам трихограмм обнаружено не было.

Проведенный корреляционный анализ также не выявил значимых отличий между уровнем ДТС и количественными показателями трихограмм, что хорошо проиллюстрировано на рис. 4.1.

Таблица 4.2.

Показатели трихограммы пациентов с АА с повышенным и нормальным уровнем ДГТ (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

Параметры	Контроль (n=25)	Андрогенная алопеция		
		Общая группа (n=50)	Подгруппа с нормальным уровнем ДГТ (n=31)	Подгруппа с повышенным уровнем ДГТ (n=19)
Плотность волос [число волос на см ²] в лобно-теменной области	298 (285 - 310)	188 (150 - 201) ^a	181 (149 - 201) ^b	192 (181 – 205) ^c
Плотность волос [число волос на см ²] в затылочной области	320 (315 - 350)	252 (206 – 264,5) ^a	255 (204 - 264) ^b	229 (210 - 267) ^c
Средний диаметр волос [мкм] в лобно- теменной области	60 (58 - 61)	42 (39 - 45) ^a	42 (38 - 45) ^b	41,5 (41 - 44) ^c
Средний диаметр волос [мкм] в затылочной области	62 (61 - 63)	56 (54 - 58) ^a	56 (54 - 58) ^b	55,5 (54 - 59) ^c
Примечание: а – p<0,05 при сравнении группы наблюдения и контрольной группы; b – p<0,05 при сравнении подгруппы пациентов с АА с низким уровнем ДГТ и контрольной группы; с – p<0,05 при сравнении подгруппы пациентов с АА с высоким уровнем ДГТ и контрольной группы; d – p<0,05 при сравнении подгруппы пациентов с АА с высоким и низким уровнем ДГТ				

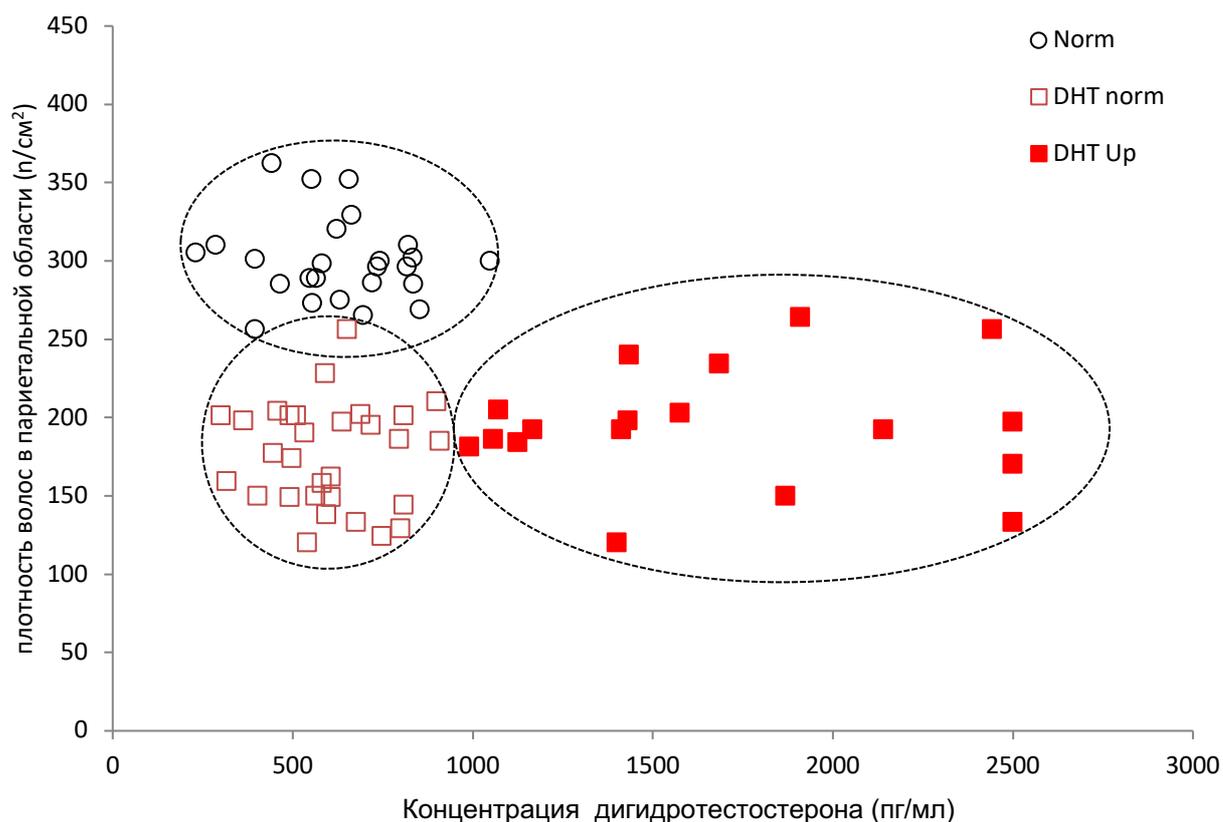


Рисунок 4.1. Корреляция между плотностью волос в затылочной области (n/cm^2) и уровнем ДГТ (пг/мл). Три кластеры обведены кружками и обозначают три группы: Norm - контрольная группа; DHT norm - подгруппа AA с с нормальным уровнем ДТС; DHT Up - подгруппа AA с повышенным уровнем ДТС.

Таким образом, несмотря на различные уровни ДГТ, степень алопеции не различалась между подгруппами, что позволило говорить о наличии более сложных механизмов развития данного состояния. Это положение подтверждает и работа Pirastu с соавт., где AA рассматривается как заболевание, возникающее только при сочетании факторов генетического риска и особенностей реализующих его метаболических путей (Pirastu N. et al. 2017). Так же литературные данные свидетельствуют, что в значительном проценте случаев развитие андрогенной алопеции возможно и при нормальном уровне андрогенов крови (Randall VA. , 2010). С учетом значимости генетического фактора в развитии AA (Marcinińska M et al., 2015;

Lolli F, et al., 2017), следующим этапом исследования явилась оценка однонуклеотидных полиморфизмов в локусах, имеющих высокую степень корреляции с данным заболеванием.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ АНДРОГЕННЫМ СТАТУСОМ

Результаты исследования однонуклеотидных полиморфизмов пяти наиболее значимых в развитии АА локусов (Marcínska M et al., 2015), а именно rs5919324 (выше AR гена в X хромосоме, кодирующий рецептор к андрогенам), rs1998076 (в 20p11 локусе 20 хромосомы – на сегодняшний день не содержит распознанных генов и расположен между геном PAX1, который кодирует белок PAX-1, и FOXA2, который кодирует forkhead box protein A2), rs929626 (в гене EBF1 5-й хромосомы и кодирует транскрипционный фактор COE1), rs12565727 (в гене TARDBP 1-й хромосомы кодирующий белок TDP-43) и rs756853 (в гене HDAC9 7-й хромосомы и кодирующий гистондеацетилазу 9), представлены в табл. 5.1. Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга для всех SNP за исключением rs5919324: нулевое значение гетерозиготы по SNP rs5919324 было связано с выборкой мужчин.

При сравнении частот встречаемости аллелей у пациентов с АА в данном исследовании по сравнению с данными Marcínska et al. (2105) не было выявлено статистически значимых различий. Анализ различий между тремя группами в этом исследовании, основанный как на точном критерии Фишера между отдельными генотипами SNP, так и на частоте встречаемости аллелей, не показал различий между группами АА и здоровыми людьми.

Аналогичная картина была выявлена с помощью анализа отношения шансов (OR) для частот минорных аллелей (таблица 5.2), за исключением достоверных различий в SNP rs5919324 между подгруппами АА с повышенным уровнем ДГТ и здоровыми людьми.

Таблица 5.1.

Распределение генетических полиморфизмов, потенциально значимых для развития андрогенной алопеции.

Сравниваемые группы	Выявляемые генотипы и аллельные варианты	Частота встречаемости в участках генома				
		rs12565727	rs756853	rs929626	rs1998076	rs5919324
Здоровые доноры (n=25)	A/A	0,64	0,36	0,32	0,24	0,88
	G/A	0,32	0,56	0,64	0,4	0,04
	G/G	0,04	0,08	0,04	0,36	0,08
	Аллель G	0,2	0,36	0,36	0,56	0,1
Пациенты с андрогенной алопецией (n=50)	A/A	0,62	0,34	0,24	0,16	0,88
	G/A	0,32	0,48	0,48	0,5	0
	G/G	0,06	0,18	0,28	0,34	0,12
	Аллель G	0,22	0,42	0,52	0,59	0,12
Вероятность совпадения распределений генотипов в сравниваемых группах (тест Фишера)		0,93	0,5	0,05	0,62	0,32

Таблица 5.2.

Оценка шансов влияния аллелей (отношение шансов для частоты минорных аллелей).

	rs12565727 (G)	rs756853 (G)	rs929626 (G)	rs1998076 (A)	rs5919324 (G)
Локализация в гене	TARDBP	HDAC9	EBF1	20p11 локус	выше AR гена
AA	1,0	1,04	0,85	1,08	0,64
95% ДИ	0,43-2,23	0,52-2,08	0,43-1,68	0,54-2,15	0,19-2,09
Вероятность	0,59	0,52	0,39	0,47	0,33
AA с нормальным уровнем ДГТ	1,04	1,13	0,75	0,83	1,26
95% ДИ	1,4-2,66	0,52-2,43	0,35-1,58	0,4-1,77	0,3-5,31
Вероятность	0,55	0,45	0,28	0,39	0,52
AA с повышенным уровнем ДГТ	0,94	0,92	1,05	1,7	0,32
95% ДИ	1,33-2,66	0,39-2,16	0,45-2,45	0,7-4,1	0,09-1,17
Вероятность	1,55	0,51	0,54	0,17	0,07

Прямое сравнение частот генотипов между подгруппами AA с нормальным и повышенным уровнями ДГТ выявило различия на низком уровне значимости для SNP ($p = 0,1$) и SNP rs5919324, ($p = 0,12$). Учитывая важность взаимосвязи рецептора андрогенов с развитием AA, как было показано в большинстве других исследований (Brockschmidt et al., 2010; Cobb

et al., 2010; Heilmann-Heimbach et al., 2016, 2017; Hillmer et al., 2005; Marcińska et al., 2015; Pirastu et al., 2017; Prodi et al., 2008) можно предположить, что эта связь относится к пациентам с высоким уровнем ДГТ, тогда как другие лица с АА, вероятно, имеют другие генетические взаимосвязи.

Для интегрального анализа результатов генетического исследования была задействована технология искусственных нейронных сетей, широко используемых для поиска ассоциаций и построения моделей прогнозирования некоторых заболеваний (Zhang Z. et al., 2018), в том числе полигенной природы (Tomita Y. et al. 2004). Данные генотипа для каждого изученного SNP использовались в качестве входных данных для искусственной нейронной сети. Следует отметить, что в данных SNP имеется 3 генотипа на локус. В соответствии с этим было предоставлено 3 входа для каждого SNP, имеющего два аллеля: AA для гомозиготы одного из аллелей, AG для гетерозиготы и GG для гомозиготы другого аллеля. В случае SNP rs5919324, который расположен на X-хромосоме и, следовательно, имеет у мужчин только гомозиготы, было использовано только два входа. Для адаптации диагностических данных к работе нейронной сети они были преобразованы в числовые данные: 1 – наличие алопеции; 0 - отсутствие алопеции.

Для прогнозирования развития АА использовалась вероятностная модель, основанная на подходе многоуровневого перцептрона для автоматизированных нейронных сетей Statistica (справка STATISTICA, 2018 [Интернет]). Структура модели представлена на рис. 5.1. Данная модель была сконструирована для трех групп сравнения: здоровые люди из контрольной группы против пациентов с АА независимо от уровня ДГТ и здоровые люди из контрольной группы против пациентов с АА с нормальным и повышенным уровнями ДГТ, соответственно.

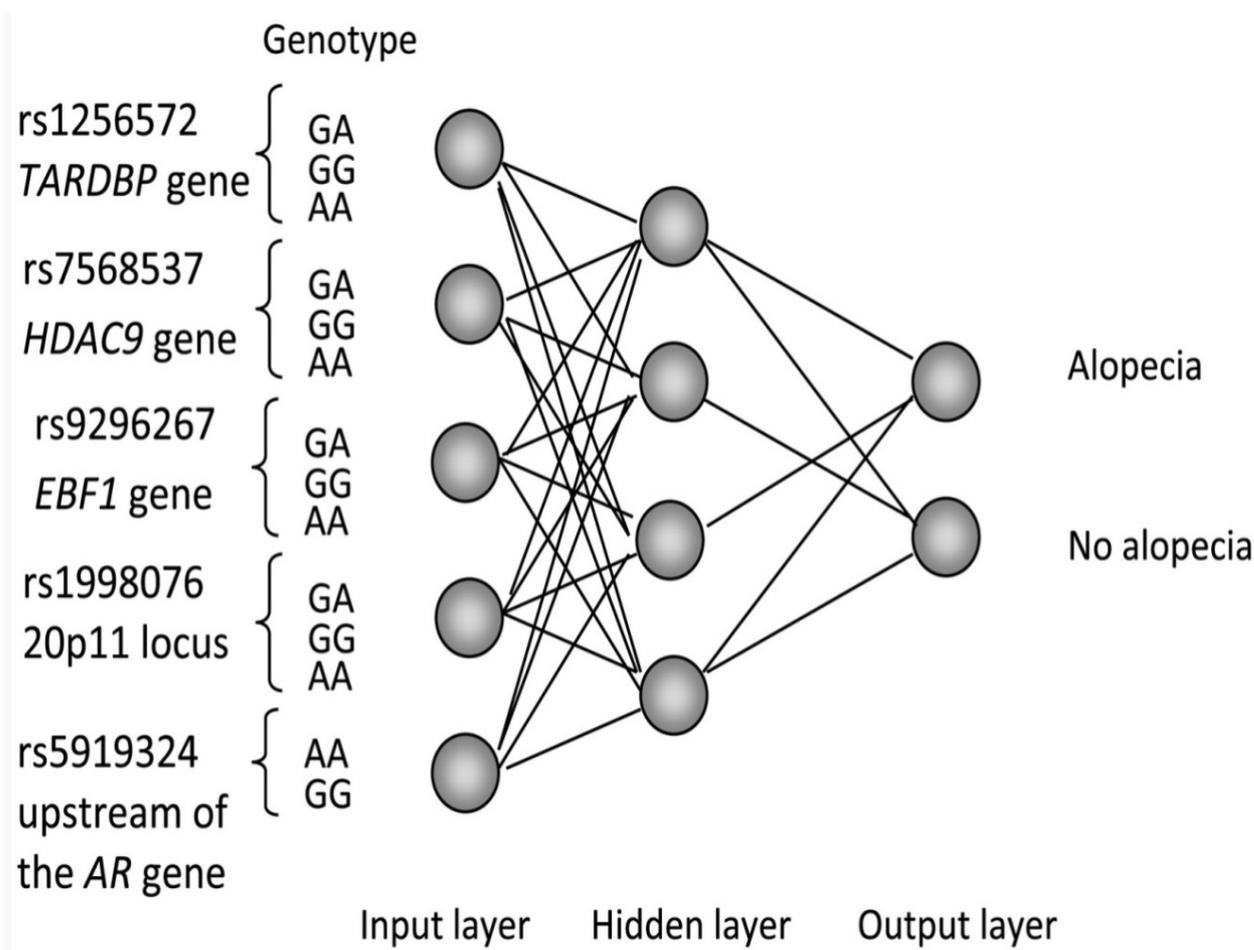


Рисунок 5.1. Структура искусственной нейронной сети. Для анализа 5 SNP были предоставлены 14 единиц входного слоя. Количество единиц скрытого слоя было изменено с 5 до 20, расчет производился по реализованному алгоритму в автоматизированной нейронной сети Statistica, а мощность искусственной нейронной сети использовалась для оптимизации архитектуры искусственной нейронной сети. Выходной слой имел 2 единицы (алопеция; отсутствие алопеции).

Для оценки прогностической способности применяемых нейронных сетей был применен метод ROC кривых (от англ. - receiver operating characteristic), позволяющий оценить точность предсказаний модели. При этом полная площадь под данной ROC-кривой является важным статистическим показателем, представляющим собой вероятность правильного прогноза в отношении исследуемого состояния, в данном случае – вероятность развития АА. Количественную интерпретацию ROC даёт

показатель площади под ROC-кривой - AUC (от англ. - area under ROC curve), ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. При этом, что чем значение выше диагонали кривой, тем лучше модель описывала набор данных.

Несмотря на низкую прогностическую ценность каждого из сравниваемых SNP, модели прогнозирования АА, основанные на многослойных перцептронных нейронных сетях, адекватно описывали набор данных, что подтверждалось их значениями AUC (площади под ROC-кривой) (табл. 5.3). Наилучшее прогностическое значение было показано для SNP rs12565727 (который расположен близко к гену, кодирующему ДНК-связывающий белок TAR) при сравнении здоровых людей и АА, независимо от подразделения пациентов на подгруппы по ДГТ. Высокая прогностическая ценность была определена для других SNP в зависимости от сравнения групп. Таким образом, при сравнении здоровых людей с пациентами с АА и разным уровнем ДГТ, SNP rs1998076 имел такое же прогностическое значение, как и SNP rs12565727 (ген TARDBP); SNP rs5919324 (выше области гена AR) обладал высокой прогностической ценностью при сравнении здоровых людей и пациентов АА и повышенными уровнями ДГТ; а rs929626, расположенный в интроне гена EBF1 (кодирующего фактор транскрипции COE1), показал ту же прогностическую ценность, что и SNP rs12565727 (ген TARDBP) при сравнении контрольной группы и пациентами с АА и нормальным уровнем ДГТ. При этом, связь сайта рецептора андрогенов с повышенным уровнем ДГТ логична, как и участие гена TARDBP в развитии АА. TDP-43 является продуктом экспрессии TARDBP и, как было показано, связывает как ДНК, так и РНК и выполняет множество функций в репрессии транскрипции, сплайсинге пре-мРНК и регуляции трансляции (Национальный центр биотехнологической информации, 2018 [Интернет]). SNP rs756853 (расположенный в интроне HDAC9, кодирующем гистондеацетилазу 9) использованный в модели

Marcińska et al. (2015) для прогнозирования АА также влиял на точность прогнозирования.

Таблица 5.3

Прогностические значения исследуемых SNP

	Сравнение групп		
	Контрольная группа против пациентов с АА независимо от уровня ДГТ	Контрольная группа против пациентов с АА с нормальным уровнем ДГТ	Контрольная группа против пациентов с АА с повышенными уровнями ДГТ
AUC Площадь под ROC-кривой	0,8	0,85	0,7
Искусственная нейронная сеть (многослойный перцептрон) для ROC анализа	MPL 14-8-2	MPL 14-11-2	MPL 14-8-2
Прогностическое значение SNP			
rs12565727	0,62	0,55	0,61
rs756853	0,54	0,53	0,50
rs929626	0,53	0,55	0,55
rs1998076	0,62	0,49	0,57
rs5919324	0,55	0,52	0,59

Следует отметить, что каждый из сравниваемых SNP в модели прогнозирования АА по отдельности показал низкую прогностическую ценность. При этом анализ SNP всех 5-ти исследованных rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 с использованием многовариативной логистической регрессии в исследовании Marcińska M. et

al., составил 0,762, что практически соответствовало аналогичному показателю AUC 0,8 для группы сравнения с АА (табл. 5.3). Более того, разделение группы АА на две подгруппы в соответствии с уровнями ДТС привело к увеличению значения AUC до 0,85 в случае нормального уровня ДТС, тогда как AUC в случае лиц с АА с повышенным уровнем ДТС было существенно ниже даже уровня общей группы, что свидетельствовало о высокой прогностической значимости данной модели именно в отношении лиц с АА с нормоанрогенемией и сниженной прогностической значимости у лиц с повышенным уровнем ДТС.

Во многих исследованиях часто подчеркивается полигенная природа АА (Heilmann-Heimbach et al., 2017; Marcińska et al., 2015; Pirastu et al., 2017), но точный характер наследования и прогностические возможности геномных исследований не до конца определены (Yar и др., 2018). Полученные результаты согласуются с мнением Pirastu с соавт. (2017) о том, что АА является скорее полигенным признаком, чем комплексным, с небольшим вкладом окружающей среды и предлагает использовать искусственный интеллект для частичного решения этой проблемы.

Следует отметить, что проведенное генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 с последующим сравнением частоты их встречаемости в группе пациентов с андрогенной алопецией относительно контрольной группы показало существование аллелей риска (G), хотя ни один из исследованных однонуклеотидных полиморфизмов в отдельности не позволял достоверно дифференцировать названные группы ($p > 0,05$).

Построенная на основе многослойного перцепетрона прогностическая модель возникновения АА показала наилучшую дифференцирующую эффективность (ROC) в случае алгоритма MLP-14-6-2 (рис. 5.2.).

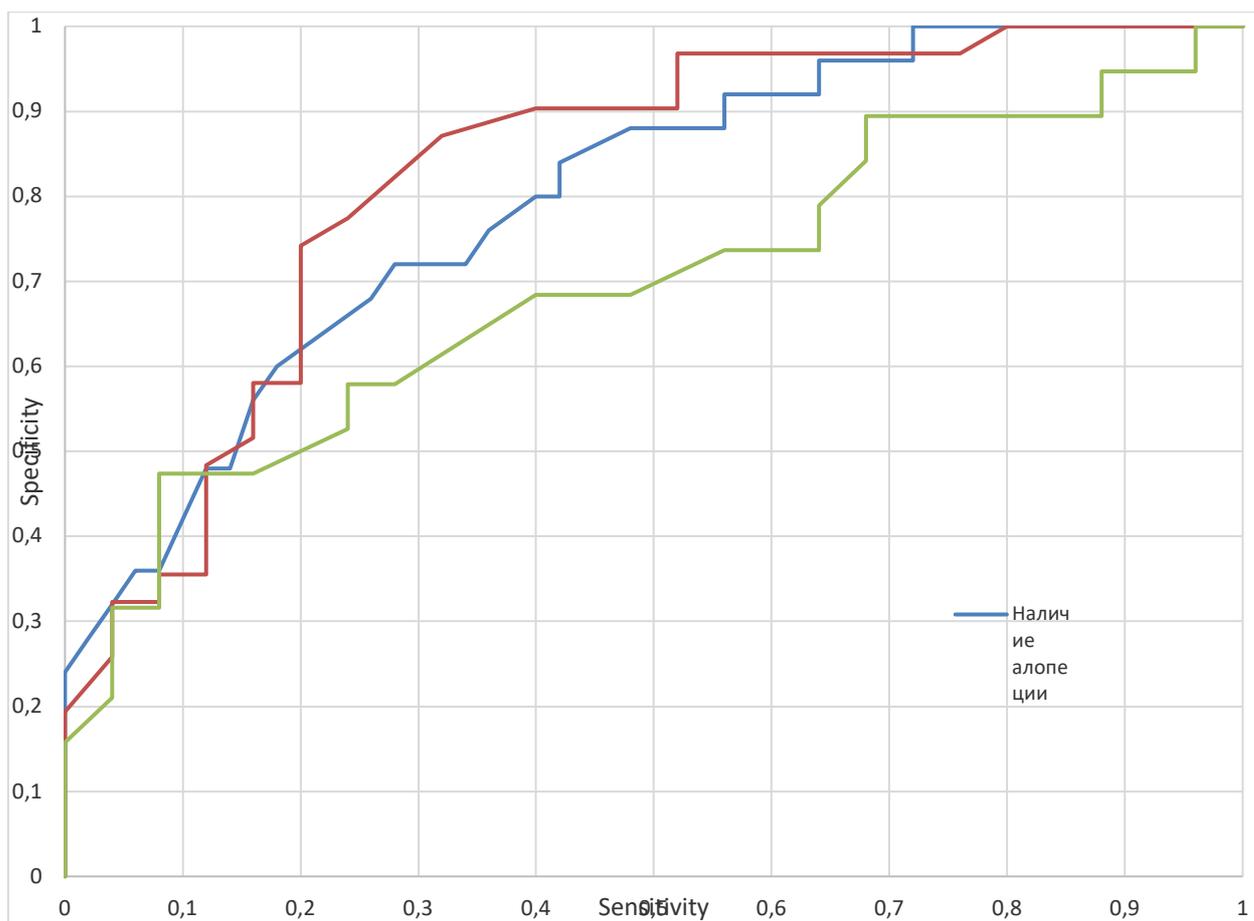


Рисунок 5.2. Характеристики моделей прогнозов, построенных с использованием автоматизированной нейронной сети Statistica: то есть кривые ROC-анализа для исследуемых групп

Использование подобного подхода позволило объяснить возникновение АА у 47 из 50 обследованных пациентов, что характеризовало чувствительность предложенной модели величиной 94,0%. При этом значения критерия «уровни доверия» для отдельных индивидуальных прогнозов имели биномиальное распределение в диапазоне от 0,51 до 1,0 (рис. 5.3), что свидетельствовало об объективном присутствии в группе АА двух равновеликих подгрупп по 25 пациентов в каждой с низким ($\leq 0,75$) и высоким ($> 0,75$) генетическим риском возникновения этого заболевания. Ограничениями предложенной модели оказались относительно низкая специфичность (44,0%), приводящая интегральную точность к значению

77,3%, а также невозможность дифференциации ранних и выраженных стадий АА по классификации Norwood–Hamilton.

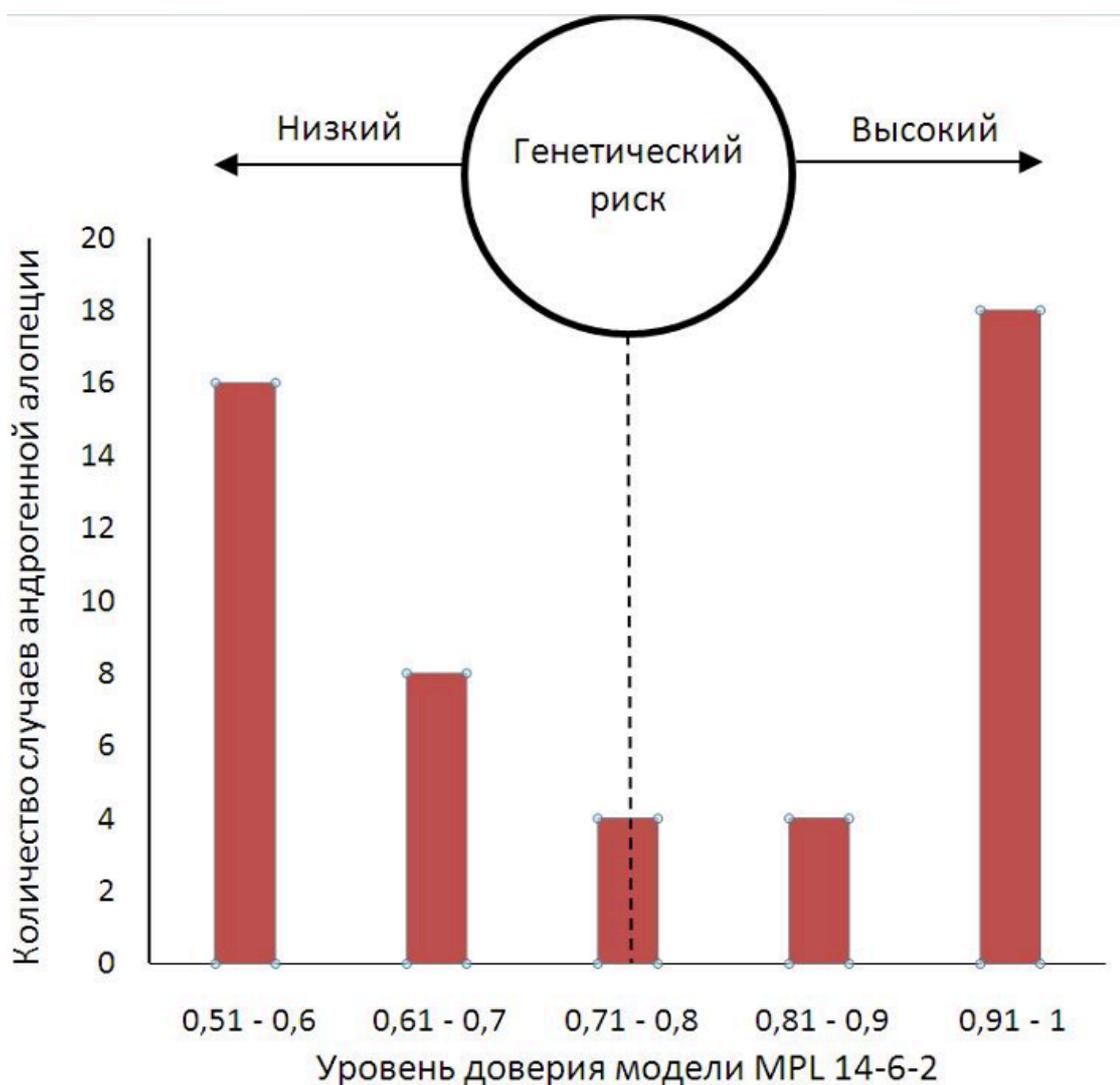


Рисунок 5.3. Принцип деления группы пациентов с АА на подгруппы низкого и высокого генетического риска развития данного заболевания.

Биномиальное распределение степени генетического риска у лиц с АА позволило высказать предположение о различной значимости гормонального фактора в развитии данного заболевания. В соответствии с полученными результатами последующий анализ негенетических факторов, потенциально значимых в патогенезе АА, был проведен как в общей группе

наблюдения (n=50), так и в подгруппах с низким (n=25) и высоким (n=25) уровнем генетического риска развития данного заболевания.

Таблица 5.4.

Уровень андрогенов крови лиц с андрогенной алопецией с различным уровнем генетического риска развития заболевания. Данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля)

	Контрольная группа (n=25)	Подгруппа с низким уровнем генетического риска n=25	Подгруппа с высоким уровнем генетического риска n=25
Тестостерон общий, нмоль/л	24,0 (18,0–39,0)	16,9 (8,9–27,0)	17,9 (13,5–32,0)
Тестостерон свободный, пг/мл	20,0 (11,0–23,0)	12,0 (6,0–22,0)	20,5 (15,0–35,0)
ДТС, пг/мл	632,2 (547,1–742,5)	795,6* (589,9–1413,4)	759,1 (533,7–1166,7)
17-ОН-прогестерон, нг/мл	1,0 (0,9–1,5)	1,6* (1,0–2,0)	1,4 (1,0–1,7)
Андростендион, нг/мл	2,0 (1,0–2,5)	2,1 (1,1–3,9)	2,0 (1,0–3,0)
ГСПГ, нмоль/мл	36,0 (19,0–55,0)	32,5 (25,0–51,7)	29,1 (19,0–45,0)

Примечание: * - достоверность отличия от контрольной группы (p<0,05);

ДТС – дигидротестостерон; ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны

Анализ уровня андрогенов крови лиц с различным уровнем генетического риска развития АА показал статистически значимое отличие уровней ДГТ и 17-ОН-прогестерона на 26 ($p=0,021$) и 60% ($p=0,012$) от уровня контрольной группы только в подгруппе с низким уровнем генетического риска развития заболевания (табл. 5.4.). Таким образом, в данной группе был подтвержден гормонозависимый характер развития АА. Т.е. наиболее вероятным механизмом утраты волос является воздействие дигидротестостерона и других стероидных гормонов через андрогенный рецептор с последующим связыванием комплекса лиганд-рецептор с генетическими элементами отклика на андрогены, располагающимися в промоторах генов-мишеней (Panda S., 2016).

Следует отметить, что отсутствие статистически значимого повышения концентрации гормона дигидротестостерона у пациентов с высоким уровнем генетического риска развития АА, свидетельствует о том, что развитие данного заболевания у них, вероятно, определяется гормоннезависимыми нарушениями функционирования волосяного фолликула, требующими дальнейшего изучения. С этой точки зрения значительный интерес представляют такие факторы, как микроэлементы и витамины, дефицит которых оказывает воздействие на трофику придатков кожи и связанную с этим продолжительность стадий телогена и анагена волосяных фолликулов (Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. 2017; Fawzi MM. et al., 2016; Mahmood L., 2014).

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ АНДРОГЕННЫМ СТАТУСОМ

В продолжение исследований негенетических факторов было проведено попарное сопоставление содержания микроэлементов и витаминов в крови общей группы пациентов с АА, подгруппах с нормальным и повышенным уровнем ДГТ и контрольной группы. Как видно из данных, представленных в таблице 6.1, во-первых, пациенты с АА имели более высокие уровни ДГТ, в среднем на 22,1% ($p=0,029$), по сравнению с контролем, во-вторых, у пациентов с АА, независимо от уровня ДГТ, наблюдается относительная недостаточность микроэлементов и витаминов в сравнении с группой сравнения - здоровыми лицами. Так содержание цинка было снижено на 21.4% ($p=0,003$), меди на 42.1% ($p<0,001$), магния на 10% ($p=0,005$), селена на 30% ($p=0,0024$), витамина В₁₂ на 15.5% ($p=0,012$), витамина Д на 53.3% ($p<0,001$). На этом фоне достоверных различий по определенным микроэлементам и витаминам между группами с нормальным и высоким уровнями ДГТ у лиц с АА выявлено не было. Единственным исключением являлось значимое различие уровней фолиевой кислоты, которое не только в целом было снижено у пациентов с АА, но и было более выраженным у пациентов с повышенным уровнем ДГТ (66%, $p=0,034$), против (39%, $p=0,047$) в подгруппе с нормальным уровнем ДГТ по сравнению с контролем. По содержанию Са, Fe и ферритина сравниваемые группы и подгруппы не различались, как между собой, так и от контроля.

Исследование взаимосвязи между количественными показателями трихограмм и содержанием микроэлементов и витаминов в крови пациентов с АА показало, что на фоне выраженных качественных различий по содержанию Zn, Mg, Se, витаминов В₁₂, Е, D и ФК между контрольной группой и пациентами с АА, ни один из этих микронутриентов не показал связи с выраженностью процесса утраты волос, оцененного по

количественным показателям трихограммы и соответствующего прогрессированию АА от I к IV стадиям по шкале Норвуд-Гамильтон.

Таблица 6.1

Показатели содержания микроэлементов и витаминов в крови пациентов с АА с повышенным и нормальным уровнем ДГТ (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

Параметры	Контроль (n=25)	Андрогенная алопеция		
		Общая группа (n=50)	Подгруппа с нормальным уровнем ДГТ (n=31)	Подгруппа с повышенным уровнем ДГТ (n=19)
Дигидротестостерон, пг/мл	632,2 (547,1 - 742,5)	771,7 (541 - 1413,4) ^a	589,9 (491,7 - 718)	1575 (1166,7 - 2347) ^{cd}
Zn, мкмоль/л	14 (12 - 15)	11 (9 - 14) ^a	11,5 (9 - 14) ^b	10,6 (9 - 13,9) ^c
Cu, мкмоль/л	19 (17 - 20)	11 (9,9 - 13,3) ^a	10,2 (9,3 - 13) ^b	11,5 (10 - 13,4) ^c
Mg, ммоль/л	1 (0,9 - 1)	0,9 (0,8 - 1) ^a	0,8 (0,7 - 1) ^b	0,9 (0,8 - 1) ^c
Ca, ммоль/л	2,4 (2,3 - 2,5)	2,4 (2,3 - 2,5)	2,3 (2,3 - 2,4)	2,4 (2,4 - 2,5) ^{cd}
Fe, мкмоль/л	26 (19 - 28)	21,4 (18 - 28,6)	22,7 (18 - 29)	20,6 (15,5 - 25)
Ferretin, нг/мл	198 (125 - 265)	160 (98 - 230)	168,5 (98 - 285)	153 (76,9 - 200)
Se, мкмоль/л	1 (0,9 - 1)	0,7 (0,5 - 1) ^a	0,7 (0,6 - 1) ^b	0,6 (0,5 - 1) ^c
Витамин B ₁₂ , пг/мл	369 (290 - 741)	312 (199 - 403) ^a	315 (200 - 403) ^b	294 (165 - 409) ^c
Витамин E, мкг/мл	9 (8 - 13)	5,4 (4 - 10,5) ^a	6,5 (4,9 - 11) ^b	4,2 (4 - 10) ^c
Витамин D, нг/мл	45 (35 - 59)	21 (19 - 35) ^a	20,5 (18 - 32) ^b	24 (19 - 37,8) ^c
Фолиевая кислота, нг/мл	10 (9 - 12)	4,7 (3 - 9) ^a	6,1 (3 - 11) ^b	3,4 (3 - 6) ^{cd}

Примечание: а – $p < 0,05$ при сравнении группы наблюдения и группы сравнения (контроль); б – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы пациентов с АА с низким уровнем ДГТ и контроля; в – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы пациентов с АА с высоким уровнем ДГТ и контроля; г – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы пациентов с АА с высоким и низким уровнем ДГТ.

В противоположность этому незначимые при различении лиц с АА и контроля параметры метаболизма железа (Fe и его переносчик – ферритин) продемонстрировали положительную корреляционную взаимосвязь с некоторыми количественными параметрами трихограммы. Так, при анализе взаимосвязи параметров трихограммы в гормон-нечувствительной (затылочной) области была выявлена положительная корреляция между «количество волос – Fe» ($r=0.36$; $p<0.05$) (рис. 6.1.А) и «диаметр волос – ферритин» ($r=0.39$; $p<0.05$) (рис. 6.1.Б) у всех пациентов с АА. При этом оба параметра метаболизма железа положительно коррелировали между собой ($r=0.37$; $p<0.05$) и, дополнительно, с содержанием фолиевой кислоты ($r=0.40$; $p<0.05$) и ($r=0.32$, $p<0.05$), соответственно. Это косвенно указывает на более высокую значимость описанного эффекта в подгруппе с нормальным содержанием ДГТ, поскольку существует отрицательная корреляция – между ФК и уровнем ДГТ ($r=-0.43$, $p<0.05$), соответствующая двум подгруппам, описанным в таблице 6.1.

При этом зависимость показателей трихограммы от содержания Fe и ферритина была статистически значима в обеих подгруппах пациентов с алопецией независимо от уровня ДГТ, что указывает на универсальную роль Fe и ферритина на рост волос в затылочной области.

В свою очередь, в андроген-зависимой лобно-теменной области некоторые характеристики трихограммы (в первую очередь – диаметр волос) демонстрировали взаимосвязь с содержанием в крови Си.

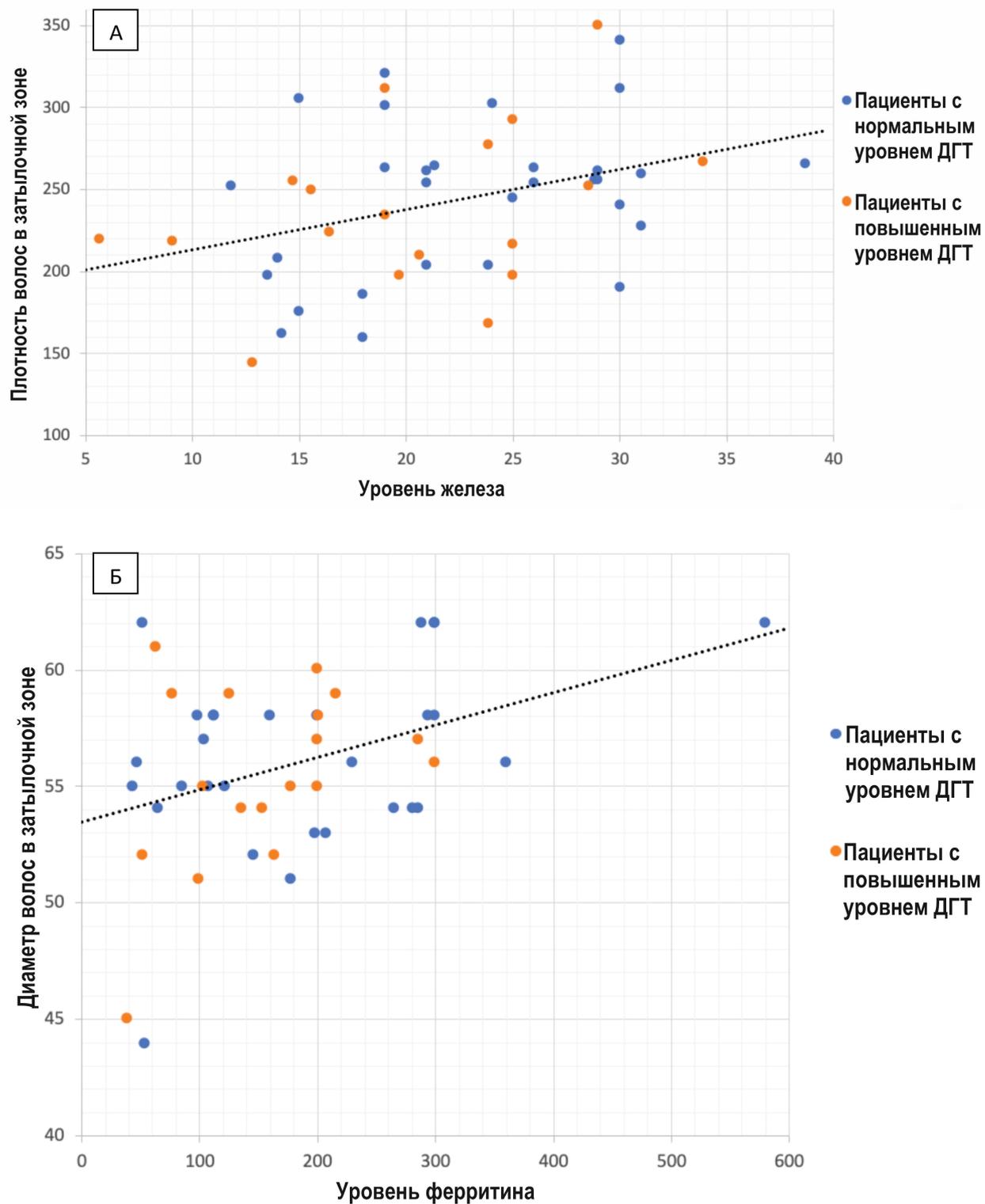


Рисунок 6.1. Зависимость между уровнем железа и плотностью волос (А), уровнем ферритина и диаметром волос (Б) в затылочной зоне

Интересно, что во всей анализируемой выборке зависимость между содержанием Cu и диаметром волос являлась положительной ($r = 0,44$): больше меди – толще волосы. В случае же АА эта зависимость инвертировалась и становилась отрицательной ($r = -0,39$; $p < 0,05$), т.е. больше меди – тоньше волосы, а наиболее выражена эта инверсия была у пациентов с повышенным уровнем ДГТ ($r = -0,65$; $p < 0,05$) (Рис. 6.2) при также отрицательном, но менее значимом коэффициенте в подгруппе АА с нормальным уровнем ДГТ ($r = -0,29$).

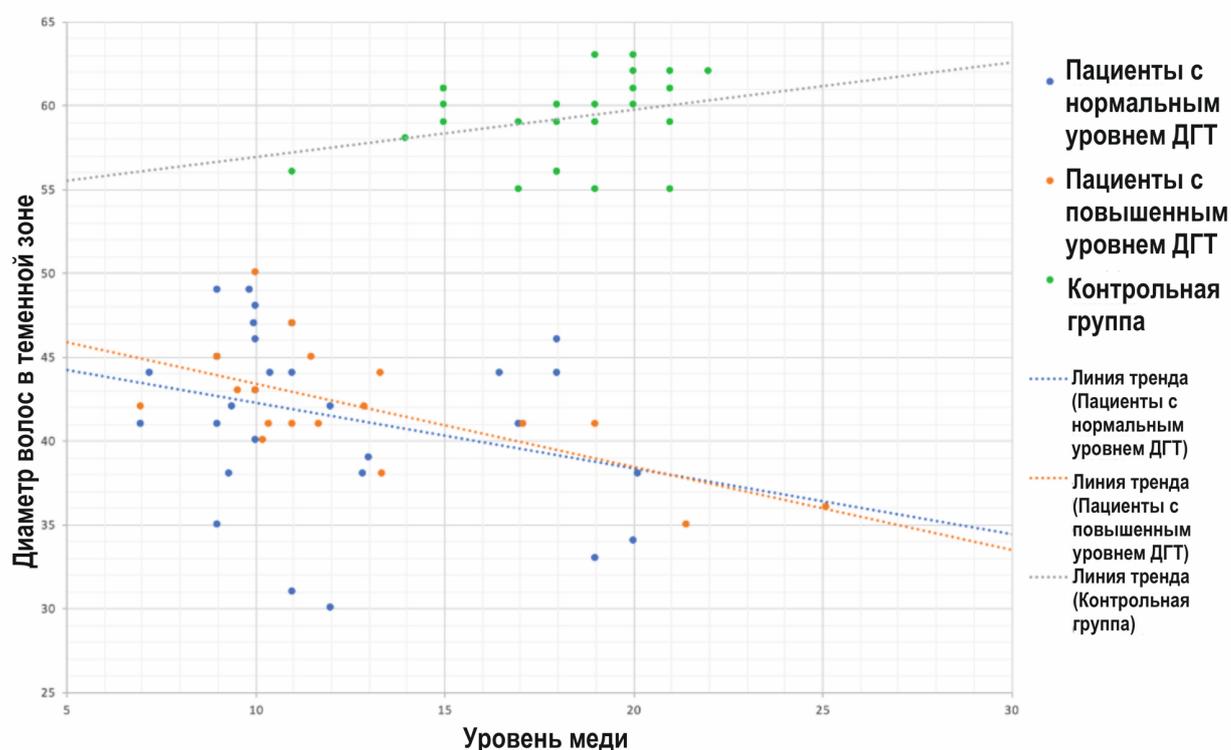


Рисунок 6.2. Зависимость между уровнем меди и диаметром волос в лобно-теменной зоне

Проведенный факторный анализ позволил определить два ведущих клинико-лабораторных паттерна утраты волос в затылочной и теменной областях у пациентов с АА. Первый из них со значением более 3,0, объясняющий 12,17% дисперсии анализируемой выборки, был охарактеризован как «паттерн утраты волос в затылочной области» (Factor 1) (Рис.6.3.А).

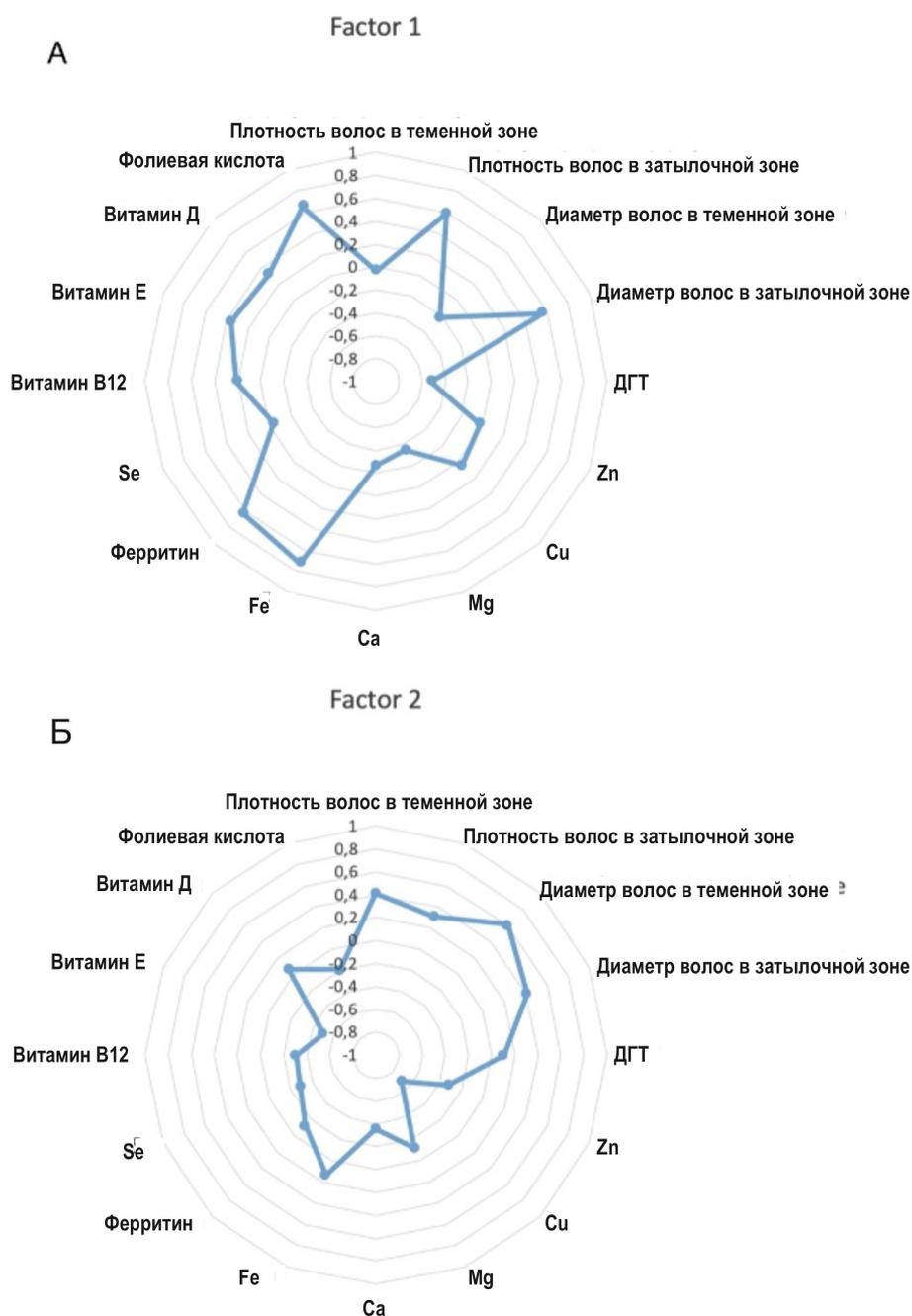


Рисунок 6.3. Диаграмма, показывающая вклад различных показателей в паттерны утраты волос у пациентов с АА. * А) Factor 1 – паттерн утраты волос в затылочной области; Б) Factor 2 – паттерн утраты волос в теменной области

Наибольший вклад в его формирование, оцениваемый значениями «факторных нагрузок» несли соответствующие показатели трихограммы

(число и диаметр волос в затылочной области), содержание Fe, ферритина и фолиевой кислоты. Одновременно он обратно связан с ДГТ: значение факторной нагрузки – (минус) -0,52431, что характеризует этот паттерн как андроген-независимый.

Таким образом, анализ микронутриентного статуса пациентов с АА с различным уровнем ДТС показал, что возникновение и прогрессирование АА, вне зависимости от уровня ДГТ, происходит на фоне множественного дефицита таких МЭ и витаминов, как цинк, медь, магний, селен, витамин В₁₂, Е, Д, ФК. Важно отметить, что проведенный корреляционный и факторный анализ парадоксально выявили только слабые взаимосвязи между множественным дефицитом МЭ и витаминов при АА со значимым изменением количественных характеристик волосяного покрова, как в затылочной, так и в лобно-теменной области.

Данный факт, а также то, что, несмотря на различные уровни ДГТ, степень алопеции не различалась между подгруппами, позволяет говорить о наличии более сложных механизмов развития данного состояния и существенной роли негормональных факторов.

Об этом свидетельствуют и работы N. Pirastu с соавт., характеризующие андрогенную алопецию как заболевание, возникающее только при сочетании факторов генетического риска и особенностей реализующих его метаболических путей (Pirastu N. et al., 2017).

ГЛАВА 7. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ И РАЗВИТИИ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Для оценки генетического риска возникновения и развития АА была использована двухэтапная модель с использованием нейросети (для генетических факторов) и пошагового линейного дискриминантного анализа (для негенетических факторов). Генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 с последующим сравнением частоты их встречаемости в группе пациентов с АА относительно контрольной группы показал существование аллелей риска (G), хотя ни один из исследованных однонуклеотидных полиморфизмов в отдельности не позволял достоверно дифференцировать названные группы ($p > 0,05$). Для интегрального анализа результатов генетического исследования была задействована технология искусственных нейронных сетей, среди которых наилучшую дифференцирующую эффективность показал алгоритм MLP-14-6-2, как было уже показано выше. Использование подобного подхода позволило объяснить возникновение андрогенетической алопеции у 47 из 50 обследованных пациентов, что характеризовало чувствительность предложенной модели величиной 94,0%. При этом значения критерия «уровни доверия» для отдельных индивидуальных прогнозов имели биномиальное распределение в диапазоне от 0,51 до 1,0, что свидетельствовало об объективном присутствии в группе андрогенной алопеции двух равновеликих подгрупп по 25 пациентов в каждой с низким ($\leq 0,75$) и высоким ($> 0,75$) генетическим риском возникновения этого заболевания. Ограничениями предложенной модели оказались относительно низкая специфичность (44,0%), приводящая интегральную точность к значению 77,3%, а также невозможность дифференциации ранних и выраженных стадий андрогенной алопеции по классификации Норвуд-Гамильтон.

В соответствии с полученными результатами, последующий анализ негенетических факторов, потенциально значимых в патогенезе андрогенной алопеции, был проведен как в общей группе наблюдения ($n=50$), так и в подгруппах с низким ($n=25$) и высоким ($n=25$) уровнем генетического риска развития данного заболевания. При этом, если в группе пациентов с АА относительно контрольной группы наблюдалось статистически значимое повышение концентрации ДГТ ($p=0,029$) и 17-ОН-прогестерона ($p=0,022$), при разделении пациентов на подгруппы высокого и низкого генетического риска развития АА, подобная картина сохранялась только в подгруппе «низкий уровень генетического риска» ($p=0,021$ и $p=0,012$, соответственно), в то время как показатели гормонального статуса в подгруппе высокого генетического риска и контрольной группе оказывались статистически незначимыми ($p>0,05$). Следует отметить, что показанное ранее значимое снижение по сравнению с контролем в крови лиц с АА уровней Mg, Cu и Se сохранялось и при дифференцировке на подгруппы высокого и низкого генетического риска. При этом характерный для общей группы пациентов с алопецией относительный дефицит Zn оказался значимым только в подгруппе с низким уровнем генетического риска. Витаминный статус пациентов с АА характеризовался относительным дефицитом D, E и фолиевой кислоты, подтверждаемым при анализе групп и подгрупп, в то время как достоверное снижение содержания витамина B₁₂ было показано только в объединенной группе и подгруппе высокого генетического риска.

Выявленные факторы были использованы для построения многопараметрической модели возникновения и развития АА, основанной на учете значимых негенетических параметров в подгруппах с разной степенью генетического риска (табл.7.1).

При этом в рамках линейного дискриминантного анализа был осуществлен дополнительный анализ сопряженности значимых негенетических факторов с пошаговым отбором наиболее информативных параметров. Проведение подобной процедуры в подгруппе низкого

генетического риска позволило сократить количество учитываемых факторов с 10 до 3, сохранив в качестве параметров с наибольшей дискриминирующей значимостью содержание в плазме крови ФК, а также двух микроэлементов: Mg и Cu ($p < 0,001$).

Таблица 7.1.

Значения нормирующих коэффициентов и констант, используемых в многопараметрической модели андрогенной алопеции

Учитываемые параметры	Дифференцируемые состояния		
	Отсутствие алопеции (A ₀)	Ранние стадии алопеции (A _{I-II})	Выраженные стадии алопеции (A _{III-IV})
При низком генетическом риске развития заболевания			
Фолиевая кислота (a ₁)	2,431	1,6448	1,7859
Cu (a ₂)	1,2013	0,7911	0,9532
Mg (a ₃)	97,479	82,2709	86,5415
Поправочная константа (b)	-70,4829	-44,8113	-52,2931
При высоком генетическом риске развития заболевания			
Витамин D (a ₁)	0,3063	0,1775	0,1644
Cu (a ₂)	2,1684	1,2912	1,7636
Поправочная константа (b)	-27,5057	-10,4727	-17,245

В свою очередь среди 8 параметров, отличающих подгруппу пациентов с высоким генетическим риском развития АА от контрольной

группы, наибольшая дискриминирующая значимость была констатирована для Cu и витамина D ($p < 0,001$).

Разработанная на этой основе система классификационных уравнений (отдельно для случаев низкого и высокого генетического риска) имела общий вид:

$$A_x = a_1(F_1) + \dots + a_n(F_n) + b,$$

где A_x – классификационное решение; F_1-F_n – лабораторно определенные значения отобранных негенетических параметров; a_1-a_n – коэффициенты, характеризующие вклад каждого из них в дискриминации подгрупп; b – поправочная константа (табл.7.1). Рассчитываемое с их использованием максимальное значение классификационной функции указывало на принадлежность к определенной группе (подгруппе) наблюдения, соответствующей отсутствию андрогенной алопеции (A_0), ранним (A_{I-II}) или выраженным (A_{III-IV}) стадиям данного заболевания. Важным результатом использования предложенной многопараметрической модели явилась правильная классификация всех контрольных случаев, что свидетельствовало о 100% специфичности подобного анализа. Использование модели в подгруппе низкого генетического риска позволило правильно классифицировать 81,2% случаев с ранними (I-II) стадиями андрогенной алопеции при 14,3% правильных заключений в отношении выраженных (III-IV) стадий данного заболевания. Аналогичные значения в группе высокого генетического риска составили 87,5% и 16,7%, соответственно. В целом же интегральная точность разработанной модели характеризовалась значениями 81,2% в подгруппе пациентов низкого генетического риска и 85,1% в подгруппе высокого генетического риска развития андрогенной алопеции.

Полученные результаты позволили развить представления о многофакторности патогенеза АА, возникающей при сочетании генетической предрасположенности, гормональных изменений и микронутриентных нарушений. Показанная неидентичность перечня негенетических факторов,

действующих у пациентов с низким и высоким уровнем генетического риска данного заболевания, безусловно, свидетельствует в пользу вариативности патогенетических путей, ведущих к патологической утрате волос.

Тем самым полученные результаты подтвердили взгляд на АА как заболевание, возникающее только при суперпозиции факторов генетического риска и реализующих его негенетических (средовых) факторов.

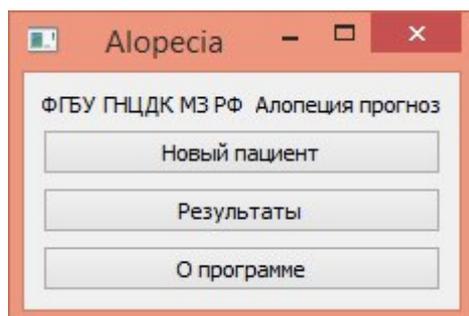
Для комплексного учета и интерпретации результатов исследования основных генетических и негенетических факторов, значимых в возникновении и развитии АА у мужчин была разработана программа: «Многопараметрический анализ генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин».

Программа позволяет вводить индивидуальные данные, включающие однонуклеотидные полиморфизмы в наиболее информативных участках генома и результаты лабораторного исследования гормонального фона, метаболических маркеров, витаминного и микроэлементного статуса. В результате анализа с использованием модуля нейросетевого анализа определяется генетический риск возникновения АА, а следующий за ним модуль дискриминантного анализа по выборочной совокупности негенетических параметров, информативных при различных степенях генетического риска, позволяет рассчитать ожидаемую стадию АА у конкретного пациента.

Алгоритм работы программы проиллюстрирован рис. 7.1.

Вкладка «Новый пациент» позволяет внести информацию о ФИО и возрасте пациента, номере его истории болезни (амбулаторной карты), а также результаты проведенных анализов.

Информация о результатах генетического исследования вводится путем выбора возможных аллельных вариантов (АА, АG или GG) анализируемых однонуклеотидных полиморфизмов; для локуса rs5919324, находящегося на X-хромосоме, результаты вводятся путем выбора вариантов А или G.



ФГБУ ГНЦДК МЗ РФ Алопеция прогноз

Id: ФИО: Дата: 06/27/19

rs5919324 GG rs1998076 GG rs929626 GG rs12565727 GG rs756853 GG

Тестостерон Общий	<input type="text" value="13.0"/>	нмоль/л	Цинк	<input type="text" value="13.5"/>	мкмоль/л
Тестостерон Свободный	<input type="text" value="34.7"/>	пг/мл	Медь	<input type="text" value="13.6"/>	ммоль/л
Дигидротестостерон	<input type="text" value="739.1"/>	пг/мл	Магний	<input type="text" value="0.8"/>	ммоль/л
Глобулин, связывающий половые гормоны	<input type="text" value="36.7"/>	нмоль/мл	Кальций общий	<input type="text" value="2.5"/>	Ммоль/л
17-Гидроксипрогестерон	<input type="text" value="0.9"/>	нг/мл	Железо	<input type="text" value="19.2"/>	мкмоль/л
Андростендион	<input type="text" value="2.7"/>	нг/мл	Магний	<input type="text" value="150.0"/>	ммоль/л
Тиреотропный гормон	<input type="text" value="3.7"/>	мкМЕ/мл	Ферритин	<input type="text" value="0.9"/>	нг/мл
Глюкоза	<input type="text" value="5.1"/>	ммоль/л	Селен	<input type="text" value="318.4"/>	мкг/л
Инсулин	<input type="text" value="6.4"/>	мкЕДмл/мл	Витамин B12	<input type="text" value="10.6"/>	пг/мл
Холестерин общий	<input type="text" value="4.9"/>	Ммоль/л	Витамин D	<input type="text" value="54.2"/>	пг/мл
Простатоспецифический антиген (ПСА общий)	<input type="text" value="0.3"/>	нг/мл	Фолиевая кислота	<input type="text" value="8.7"/>	нг/мл

Домой След. пациент Отчет

Alopecia

ФГБУ ПНЦДК МЗ РФ Алопеция прогноз

Дата: 06/27/19

rs5919324 GG rs1998076 GG rs929626 GG rs12565727 GG rs756853

Тестостерон Общий	13.0	нмоль/л	Цинк	13.5
Тестостерон Свободный	34.7	пг/мл	Медь	13.6
Дигидротестостерон	739.1	пг/мл	Магний	0.8
Глобулин, связывающий половые гормоны	36.7	нмоль/мл	Кальций общий	2.5
17-Гидроксипрогестерон	0.9	нг/мл	Железо	19.2
Андростендион	2.7	нг/мл	Магний	150.0
Тиреотропный гормон	3.7	мкМЕ/мл	Ферритин	0.9
Глюкоза	5.1	ммоль/л	Селен	318.4
Инсулин	6.4	мкЕДмл/мл	Витамин B12	10.6
Холестерин общий	4.9	Ммоль/л	Витамин D	54.2
Простатоспецифический антиген (ПСА общий)	0.3	нг/мл	Фолиевая кислота	8.7

Домой След. пациент Отчет

June, 2019

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
26	27	28	29	30	31	1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	1	2	3	4	5	6

Alopecia

Параметр	Нижний порог P3	Верхний порог P3	Пациент
1 Тестостерон Общий	7.95	51.95	13.0
2 Тестостерон Свободный	5.5	42	34.7
3 Дигидротестостерон	250	990	739.1
4 Глобулин, связывающий половые гормоны	13	71	36.7
5 17-Гидроксипрогестерон	0.5	2.1	0.9
6 Андростендион	0.6	3.1	2.7
7 Тиреотропный гормон	0.4	4	3.7
8 Глюкоза	3.9	6.4	5.1
9 Инсулин	2.6	25	6.4
10 Холестерин общий	3.6	6.7	4.9
11 Простатоспецифический антиген (ПСА общий)	0.16	1.5	0.3
12 Цинк	10	16	13.5
13 Медь	11	22	13.6
14 Магний	0.66	1.07	150.0
15 Кальций общий	2.15	2.57	2.5
16 Железо	11.6	31.3	19.2
17 Магний	28	365	150.0
18 Ферритин	0.63	1.2	0.9
19 Селен	193	982	318.4
20 Витамин B12	5	18	10.6
21 Витамин D	20	70	54.2
22 Фолиевая кислота	3	17	8.7

Рисунок 7.1. Скриншоты алгоритмов работы программы «Многопараметрический анализ генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин».

Информация о показателях гормонального фона, метаболических маркерах, витаминном и микроэлементном статусе указывается путем введения цифровых значений в соответствующие ячейки. Следует отметить, что размерность вводимых показателей должна выражаться в нмоль/; пг/мл и т.д.). При выражении определяемых величин единицами иной размерности они должны быть приведены к указанным путем пересчета с соответствующими коэффициентами. Сохранение данных осуществляется нажатием кнопки «Новый пациент».

Вкладка «Архив» позволяет сохранять введенную информацию об обследованных пациентах, представляя её в табличном формате (строка – пациент, колонки – учитываемые и анализируемые факторы).

Вкладка «Результат» представляет заключения об индивидуальной степени генетического риска развития андрогенной алопеции и ожидаемой стадии данного заболевания у обследуемого пациента. Указанный результат достигается путем последовательного использования модуля нейросетевого анализа для определения генетического риска возникновения андрогенной алопеции с последующим использованием модуля дискриминантного анализа для определения наиболее вероятной стадии заболевания по выборочной совокупности негенетических параметров, информативных при различных степенях генетического риска. Кроме того, на вкладке «Результат» в табличном формате отображаются результаты анализа генетических полиморфизмов, а также в табличном и графическом формате - результаты анализа негенетических факторов, соотнесенные с их референсными (нормальными) значениями.

Сравнение заключений, полученных в результате использования программы, с наблюдаемыми врачом показателями трихограммы пациента позволяет оценить индивидуальный прогноз возникновения и развития андрогенной алопеции, а анализ учитываемых при её использовании факторов формирует основу для разработки персонализированной терапии данного заболевания.

Следует отметить, что разработанная в процессе исследования двухэтапная многопараметрическая модель возникновения АА имела высокий уровень соответствия текущему статусу пациента, что позволило на её основе разработать и применить схему персонализированной терапии андрогенной алопеции, учитывающую первоначально выявленный дефицит витаминов и микроэлементов.

ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЛИЦ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Положительный эффект топического применения миноксидила (2, 4-пиримидинодиамин-6-(1-пиперидинил)-3-оксид) известен довольно давно (Suchonwanit P., Thammarucha S., Leerunyakul K., 2020), однако дополнение стандартной терапии исследованиями и коррекцией уровней микроэлементов и витаминов конкретного пациента происходят не всегда. Чаще используют стандартные схемы биологически-активных препаратов, не учитывая текущий микронутриентный статус пациента (Rajendrasingh R. R., 2018).

С учетом результатов лабораторного исследования о наличии относительного моно- или полимикронутриентного дефицита (по отношению к группе сравнения – контроль) у 46 из 48 пациентов с АА (95,8%): дефицит Cu выявлен у 33 (68,8%), Zn - у 28 (58,3%), Se - у 25 (52,1%), Mg - у 10 (20,8%), Fe - у 5 (10,4%); витамина D – у 32 (66,7%); ФК – у 30 (62,5%); витамина E - у 25 (52,1%); витамина B₁₂ – у 15 (31,3%), в дополнение к 5% раствору миноксидила местно были включены фармакологические формы микроэлементов и витаминов, направленные на персонализированную коррекцию выявленных дефицитов.

Исход консервативной терапии АА оценивался косвенным критерием (по изменению содержания микроэлементов или витаминов в плазме крови) и прямым критерием (по изменению количественных характеристик волосяного покрова).

Косвенным результатом применения фармакологических форм микроэлементов при проведении консервативной терапии АА стало статистически значимое повышение содержания в плазме крови Se (на 82% от исходного уровня; $p=0,001$), Fe (на 78%; $p=0,001$), Mg (на 31%; $p=0,008$) и Zn (на 18,3%; $p=0,001$). При этом уровень контрольной группы был достигнут в отношении Se, Fe и Mg (рис. 8.1).

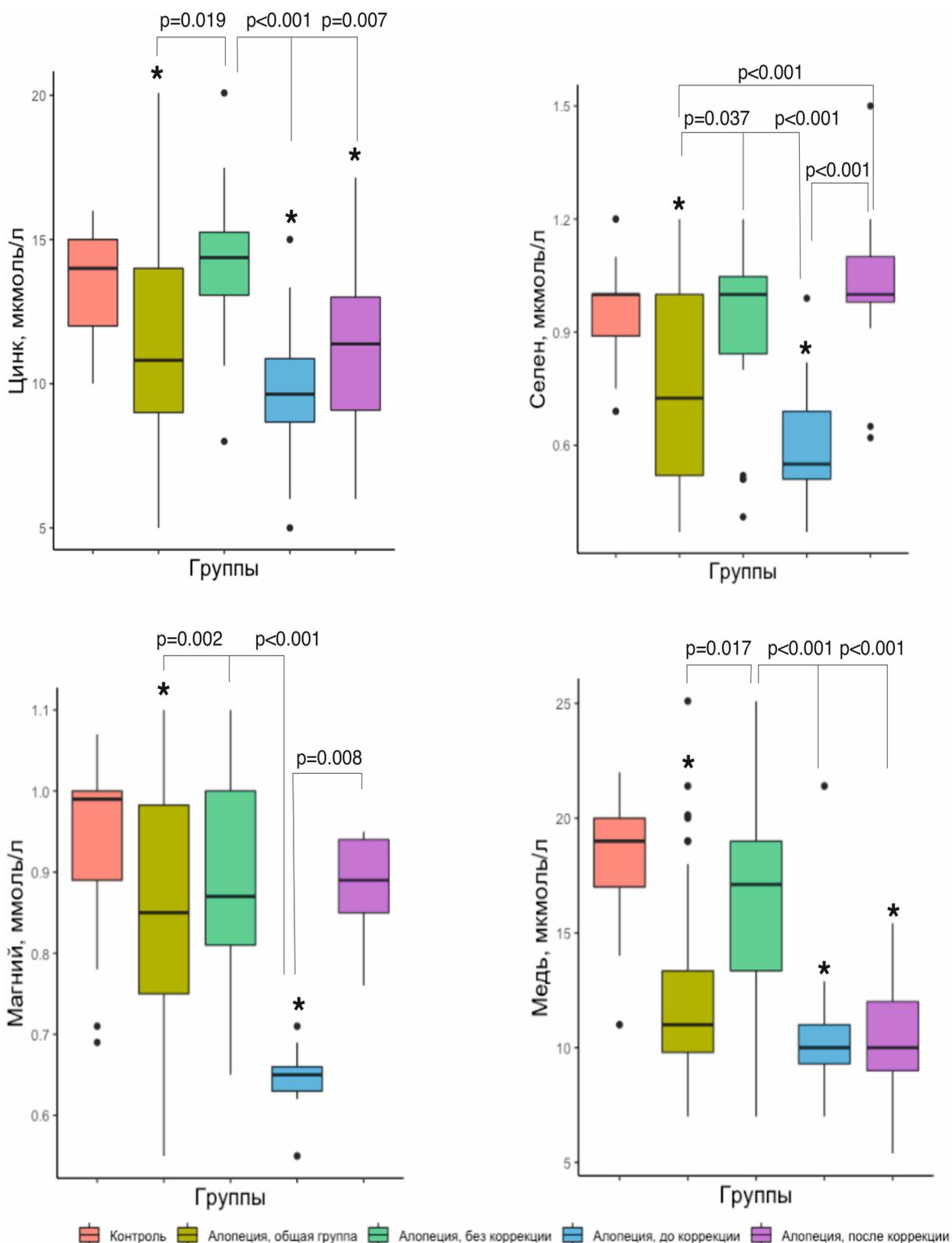


Рисунок 8.1. Количественное содержание микроэлементов в плазме крови пациентов с АА и контрольной группы до и после проведения персонализированной коррекции выявленных микронутриентных относительных дефицитов (* - достоверность отличия от контроля)

В то же время проведенная коррекция дефицита Cu не сопровождалась значимым изменением уровня названного микроэлемента в плазме крови. Коррекция витаминного статуса также сопровождалась статистически значимым повышением содержания в плазме крови витаминов D, E и фолиевой кислоты (на 53%, 89,3%, и 147%, соответственно). При этом достичь уровня контрольной группы у пациентов с АА удалось только в отношении витамина E и B_{12} (рис. 8.2.). При этом, несмотря на 62% повышение уровня витамина B_{12} после коррекции, оно было статистически не значимым.

Оценка исхода 4-х месячной консервативной персонализированной терапии по основному критерию – количественным и качественным показателям трихограммы, позволила выявить лиц с позитивным эффектом («+») терапии с улучшением анализируемых показателей трихограммы (32 пациента; 67%) и отсутствие эффекта («-») (16 пациентов; 33%), у которых значимых комплексных изменений трихограммы до и после лечения не зафиксировано (табл. 8.1.). Следует отметить, что исходные качественные и количественные показатели волос как в андрогензависимой, так и андрогеннезависимой областях в данных подгруппах не отличались.

Примеры достигнутых эффектов консервативной терапии пациентов с «+» эффектом и «-» эффектом проиллюстрированы на рисунке 8.3.

Для оценки значимости генетических показателей в прогнозе эффективности применяемой консервативной терапии пациентов с АА был проведен анализ SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 в группах «+» эффект и «-» эффекта (табл. 8.2.).

Интересно, что у пациентов с отсутствием эффекта лечения достоверно не было обнаружено присутствие GG (rs12565727) ($p=0,002$). В целом, частота встречаемости данного SNP составила всего 9,4%, что свидетельствовало о невозможности его использования в качестве информативного предиктора.

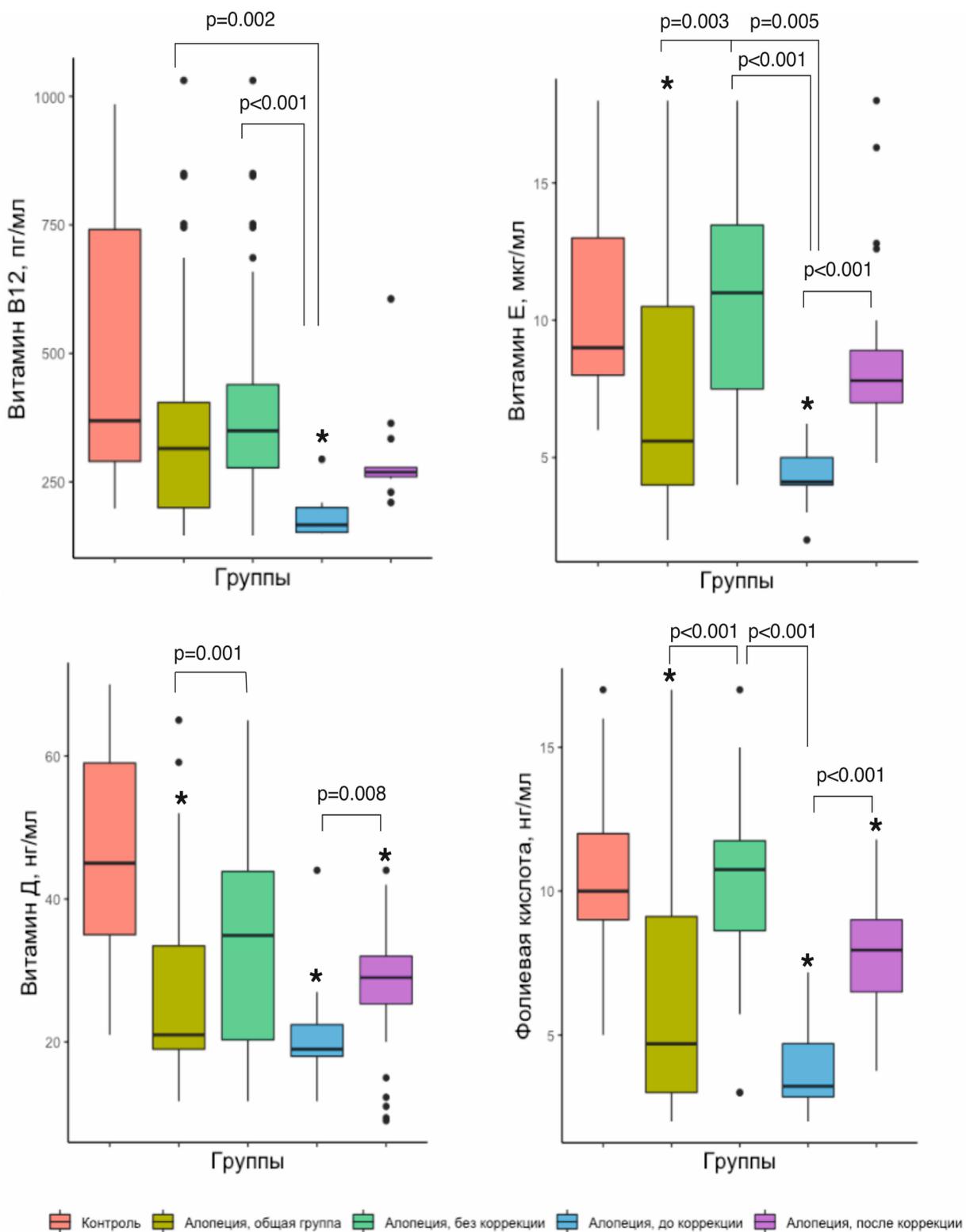


Рисунок 8.2. Количественное содержание витаминов в плазме крови пациентов с АА и контрольной группы до и после проведения персонализированной коррекции выявленных микронутриентных относительных дефицитов (* - достоверность отличия от контроля)

Таблица 8.1

Показатели трихограммы: исходные и через 4 месяца консервативной терапии в подгруппах с наличием («+») и отсутствием («-») эффекта лечения андрогенной алопеции (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

Локализация	Параметры	Исходно			Через 4 месяца терапии		
		«+» эффект n=32	«-» эффект n=16	p	«+» эффект n=32	«-» эффект n=16	p
Андрогензависимая зона (лобно-теменная область)	Кол-во волос на см ²	190 (170-201)	188 (131-199,5)	0,285	220 (200-242,5)	170 (125-197)	<0.001
	Анагеновые волосы, %	70 (62-80)	69,5 (60-76,5)	0,115	85 (80-88)	70 (62,5-80)	<0.001
	Телогеновые волосы, %	30 (20-37)	30 (23,5-40)	0,544	15 (12-20)	30 (20-37,5)	<0.001
	Средний диаметр волоса [мкм]	43 (40-45)	41,5 (35-43)	0,568	48,5 (45-51)	40 (35-45)	<0.001
Андрогеннезависимая зона (затылочная область)	Кол-во волос на см ²	250 (204-263)	261 (217,5-306,5)	0,336	256 (230-287,5)	265 (215-305)	0,614
	Анагеновые волосы, %	89 (81-93)	90 (84-96)	0,483	91,5 (87,5-95)	90 (85-95)	0,713
	Телогеновые волосы, %	11 (6-18,5)	10 (4-16)	0,229	8,5 (5-12,5)	10 (5-15)	0,721
	Средний диаметр волоса [мкм]	55 (54-58)	57 (54-58,5)	0,482	57 (55,5-59,5)	57 (55-60)	0,991

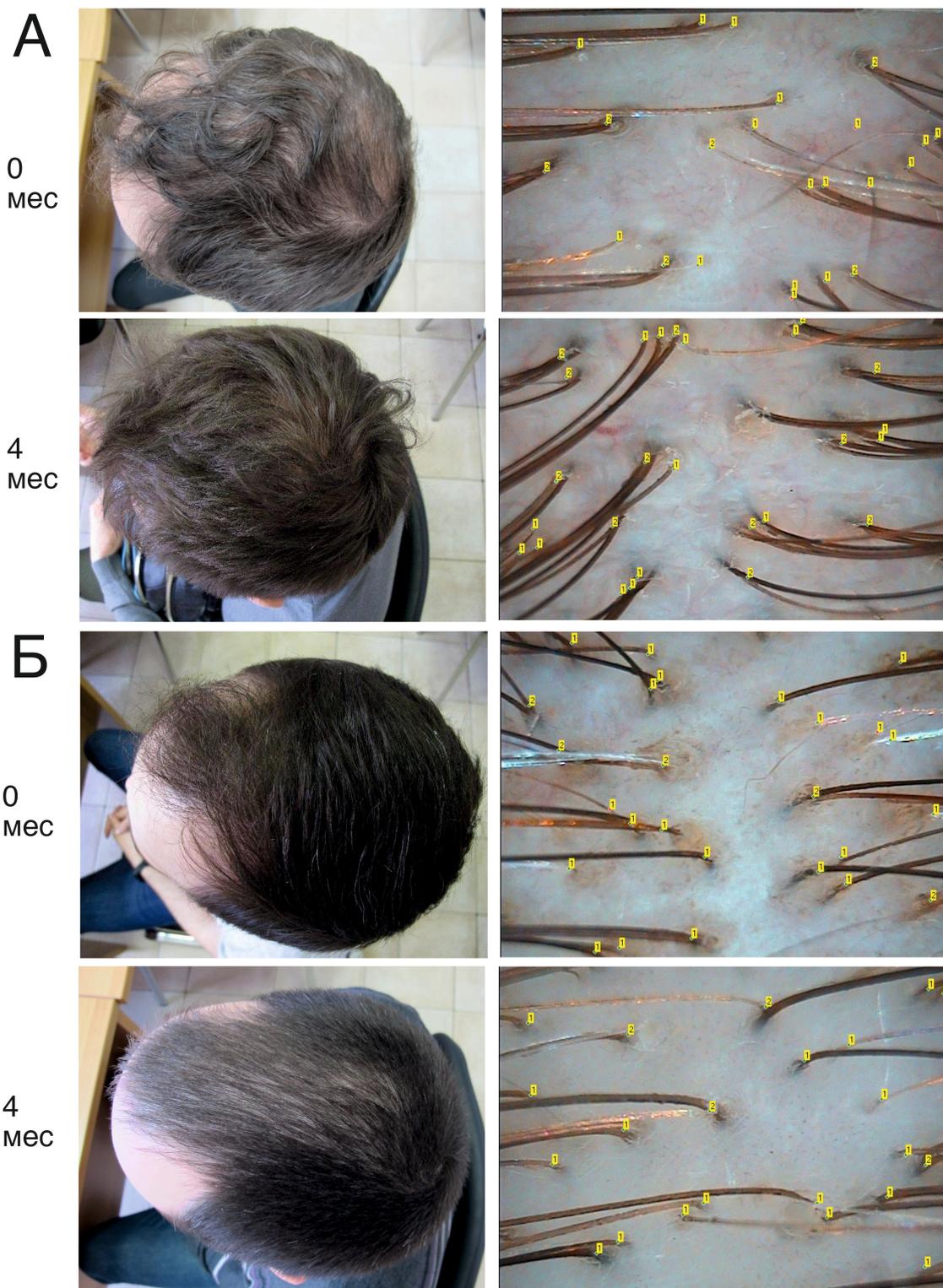


Рисунок 8.3. Макро- и микрофотографии волос пациентов с АА исходно и через 4 месяца консервативной терапии (А – положительный эффект; В – отсутствие эффекта)

Таблица 8.2.

Частота встречаемости SNP A/G у пациентов с позитивным и негативным эффектом консервативной терапии андрогенной алопеции

	Частота встречаемости, %		χ^2 p<0,05
	Позитивный эффект	Отсутствие эффекта	
GG (rs12565727)	9,375	0	0,0022
GA (rs12565728)	28,125	37,5	0,24716
AA (rs12565729)	62,5	62,5	1
GG (rs756853)	21,875	12,5	0,109819
GA (rs756854)	46,875	56,25	0,35591
AA (rs756855)	31,25	31,25	1
GG (rs929626)	31,25	18,75	0,0771
GA (rs929627)	43,75	56,25	0,2113
AA (rs929628)	25	25	1
GG (rs1998076)	37,5	31,25	0,450982
GA (rs1998077)	43,75	56,25	0,2113
AA (rs1998078)	18,75	12,5	0,263552
GG (rs5919324)	12,5	12,5	1
AA (rs5919325)	87,5	87,5	1
Низкий генетический риск	46,875	43,75	0,74271
Высокий генетический риск	53,125	56,25	0,765087

Не было выявлено никаких различий между подгруппами с «+» и «-» эффектом терапии и по расчетному интегральному показателю

«генетический риск» АА, что также свидетельствовало о невозможности применения разработанного в данном исследовании алгоритма расчета генетического риска развития АА применительно к эффективности проводимой консервативной терапии. В связи с этим был осуществлен поиск специфического алгоритма прогноза эффективности лечения АА на основании SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 путем построения различных вариантов искусственных нейронных сетей с отбором наиболее производительных (Рис. 8.4.).

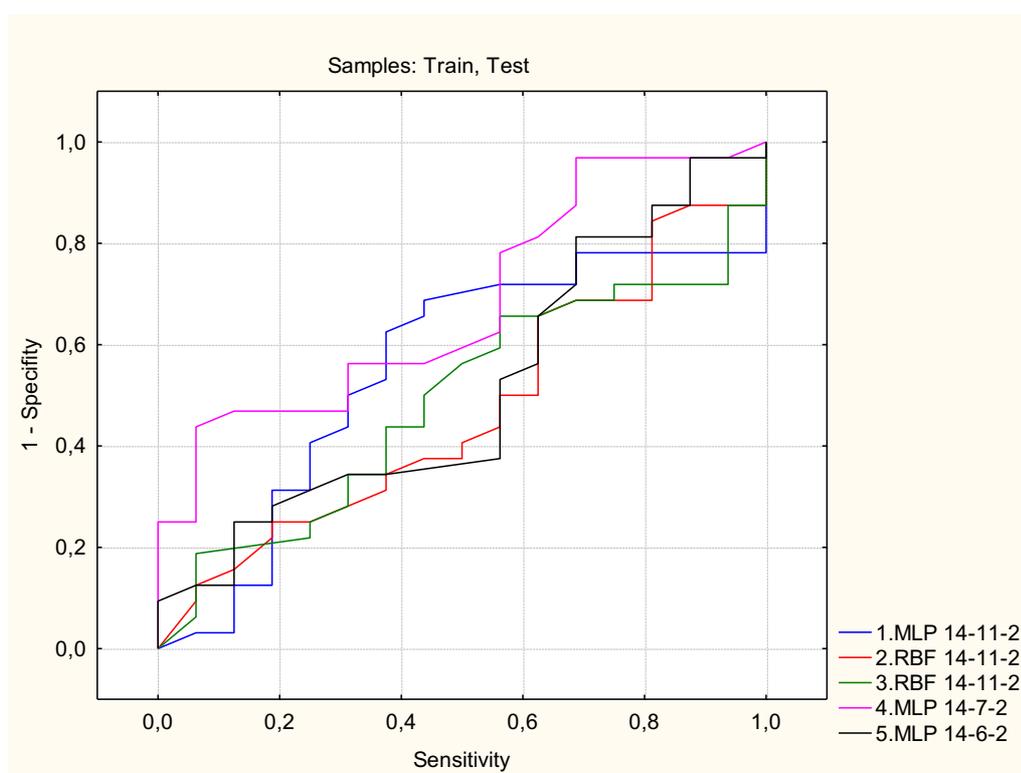


Рисунок 8.4. Варианты искусственных нейронных сетей прогноза эффективности лечения АА на основании SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853

Результаты построения показали наилучшую классификацию у MLP 14-7-2 модели (площадь под ROC-кривой = 0,682617) с чувствительностью

модели 90,6%, но очень низкой специфичностью - 31,25%, что свидетельствовало о недостаточной информативности SNP данных локусов для построения алгоритма прогноза чувствительности пациентов к консервативной терапии.

Таким образом, несмотря на то, что риск развития АА в основном связывают с генетическими факторами (Marcinińska, 2015; Rhie A, 2019), в настоящем исследовании не удалось выявить взаимосвязь генетического риска развития андрогенной алопеции и восприимчивости к проводимой консервативной терапии. Более того, при оценке SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853, показавших высокую информативность при расчете генетического риска развития АА, с помощью искусственных нейронных сетей была показана минимальная информативность этих локусов в прогнозе восприимчивости к консервативной терапии. Данный факт свидетельствует о том, что, несмотря на многочисленные данные о более высоком риске развития АА у лиц с определенными SNP (Marcinińska, 2015), применительно к прогнозу эффективности консервативной терапии они могут быть малоинформативны.

С учетом значимости негенетических факторов (гормонов, витаминов, микроэлементов) в формировании АА, в зависимости от эффекта лечения было проведено погрупповое сравнение исходных биохимических и микронутриентных параметров сыворотки крови. Как видно из данных, представленных в табл. 8.3, статистически значимых различий между группами «+» и «-» эффект терапии в биохимических показателях не было выявлено. Из всех исследуемых микронутриентов (Zn, Cu, Mg, Ca, Fe, Se, B₁₂, E, D, ФК) статистически значимые различия между подгруппами были выявлены только для Zn.

Таблица 8.3.

Исходные биохимические и микронутриентные показатели сыворотки крови у пациентов с АА, показавших различный ответ на консервативную терапию (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

	«+» эффект n=32	«-» эффект n=16	p value
Тестостерон, нмоль/л	16,4 (10,95-24,95)	20,3 (12,75 - 36,5)	0,361
Свободный тестостерон, пг/мл	16,76 (12,02-25,56)	16 (9,5 - 26,5)	0,696
Дигидротестостерон, пг/мл	703,68 (571,9- 1250,5)	850,14 (516,4 - 1406,7)	0,831
ГСПГ, нмоль/л	29,05 (21.0-45.0)	34,25 (23 - 47,8)	0,887
17-ОН-прогестерон, нг/мл	1,5 (1,02-2.0)	1,38 (1.0- 2.0)	0,859
Андростендион, нм/мл	2,06 (1,06-3,11)	1,81 (0,94 - 3,3)	0,477
ТТГ, мкМЕ/мл	2,42 (2.0-3.0)	2 (1,7 - 2,7)	0,245
Инсулин, мкМЕ/мл	4,63 (4,25-5.0)	4,97 (3.0 - 10)	0,627
ПСА, нг/мл	8,69 (3.0-12,65)	0,84 (0,64 - 1)	0,222
Холестерол, ммоль/л	4,35 (3,72-5,07)	4 (3,98 - 5)	0,803
Глюкоза, ммоль/л	0,61 (0,33-1.0)	4,99 (4 - 5)	0,878
Ферритин, нг/мл	148.0 (70,95.0- 204.0)	200 (118,5 - 287)	0,162
Zn, мкмоль/л	12,32 (10.0-14,4)	9,1 (8,5 - 10,6)	0,034*
Cu, мкмоль/л	10,7 (9,7-13,2)	11,5 (9,5 - 17,5)	0,749
Mg, ммоль/л	0,85 (0,76-0,97)	0,82 (0,75 - 1)	0,785
Ca, ммоль/л	2,4 (2,3-2,5)	2,33 (2,3 - 2,4)	0,173
Fe, мкмоль/л	19,4 (15.0-27,3)	24,5 (21.0– 29.0)	0,081
Se, мкг/л	0,77 (0,55-1.0)	0,67 (0,51 - 1)	0,484

В ₁₂ , пг/мл	319,5 (189,5-414.0)	275.0 (200.0–362.0)	0,74
Е, мкг/мл	6,7 (4,2-11.0)	4,6 (4 - 7,5)	0,255
Д, нг/мл	24,15 (19.0-34,9)	20,5 (18 - 32,5)	0,286
Фолиевая кислота, нг/мл	4,9 (3.0-9.0)	3,69 (3 - 9,8)	0,545
* значения достоверны между исследуемыми группами в соответствии с тестом Манна-Уитни			

Сопоставление различий (Δ) содержания анализируемых микронутриентов в плазме крови пациентов с АА до и после завершения персонализированной консервативной терапии и достигнутых у них количественных изменений трихограмм позволило установить существование единичных статистически значимых взаимосвязей (рис. 8.5).

Наиболее выраженный вклад в восстановление волосяного покрова вносило повышение уровня фолиевой кислоты: Δ данного витамина в плазме крови положительно коррелировала с увеличением доли волос в фазе анагена ($r=0,41$; $p=0,024$). Другой положительный коэффициент корреляции связывал Δ витамина Е с достигаемым увеличением плотности волос ($r=0,37$), достоверность которого находилась возле порога статистической значимости ($p=0,073$). На этом фоне обращала на себя внимание статистически значимая отрицательная корреляция между Δ Se и изменением доли волос в фазе анагена ($r=-0,43$; $p=0,037$), сопровождаемая существованием отрицательной корреляции ($r=-0,45$; $p=0,028$) между Δ Se и изменением плотности волос, что, в совокупности, характеризовало терапевтический эффект от применения названного микроэлемента как негативный.

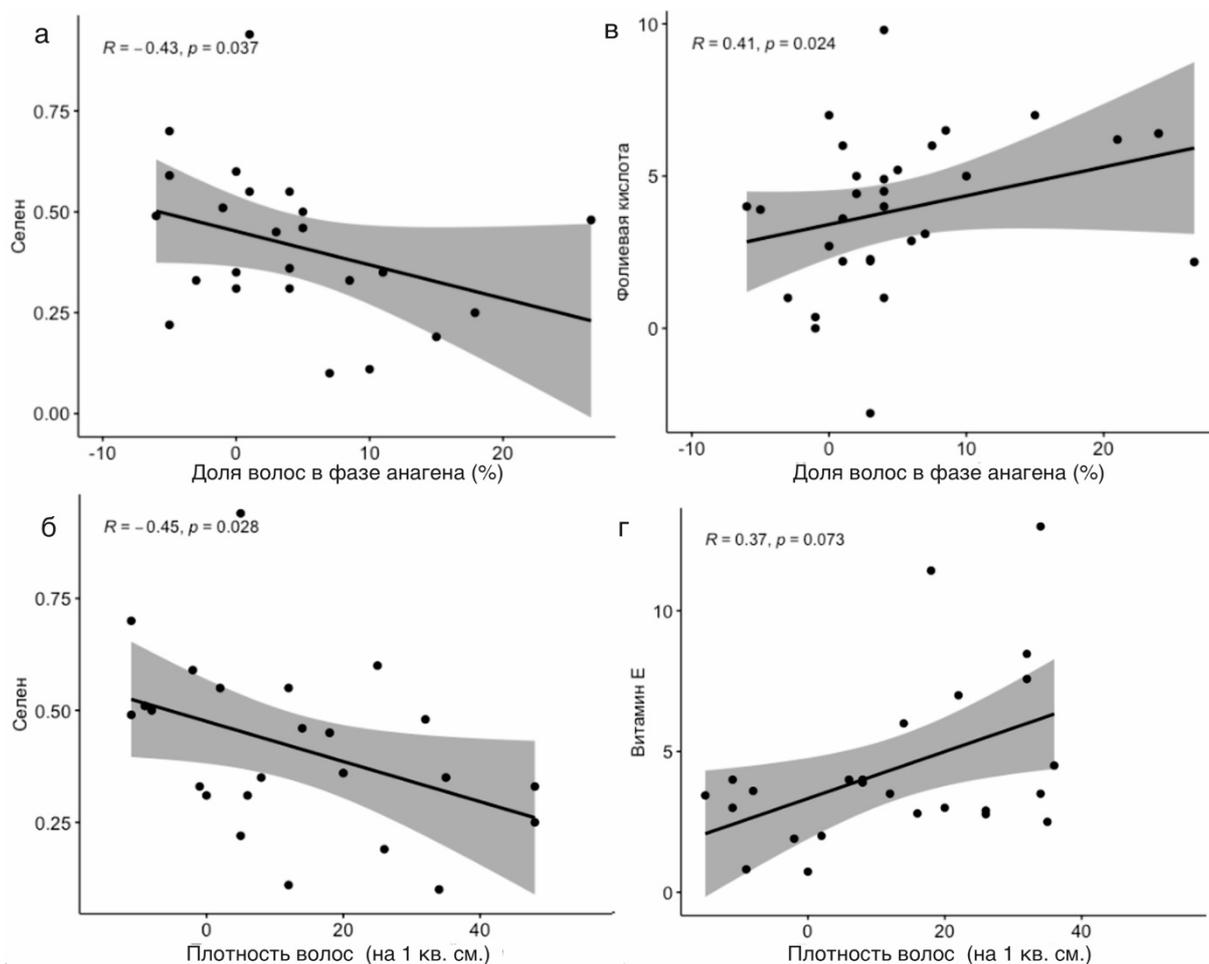


Рисунок 8.5. Корреляционные зависимости, связывающие изменения доли волос в фазе анагена (а, в) и плотности волос (б, г) после проведения персонализированной консервативной терапии АА с достигнутым повышением содержания в плазме крови фолиевой кислоты (в), витамина Е (г) и Se (а, б).

Таким образом, с позиций доказательной медицины обоснована необходимость персонализированного подхода к коррекции выявляемых дефицитов микроэлементов (Mg, Zn, Cu, Se, Fe) и витаминов (B₁₂, D, E, фолиевая кислота) у пациентов с АА. Полученные данные свидетельствуют о том, что системное применение фармакологических форм микроэлементов в большинстве случаев позволяет ликвидировать соответствующие дефициты (Se, Mg и Fe), однако в отношении некоторых из них процесс восстановления идет недостаточно активно (Zn) или оказывается неэффективным (Cu).

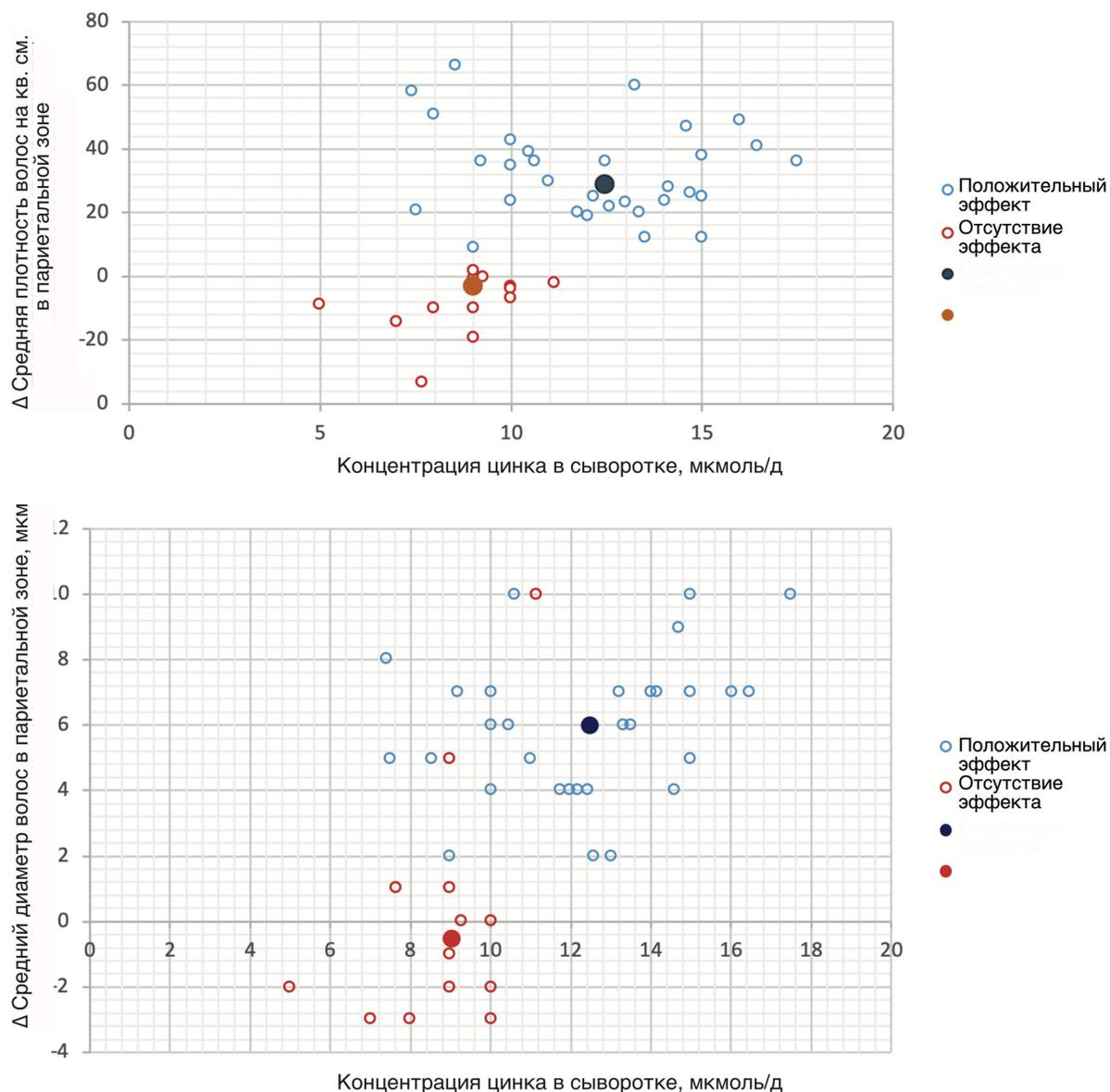


Рисунок 8.6. Сывороточный уровень Zn в сравнении с Δ плотности волос (А) и Δ среднего диаметра волос в париетальной области

Примечание: ● ● - центроиды

При этом, учитывая важную роль Си в возникновении и развитии данного заболевания, относительный неуспех проведенной коррекции требует модификации используемого подхода, в том числе путем увеличения дозировок и сроков использования соответствующих фармакологических форм микроэлементов. Проведенная коррекция также в значительной степени позволила восстановить витаминный статус пациентов с АА с

достижением уровня контрольной группы по содержанию витамина E и существенным прогрессом по содержанию витамина D и фолиевой кислоты. В свою очередь наименее выраженные изменения зафиксированы в отношении витамина B₁₂, содержание которого оставалось в коридоре исходных значений.

Следует отметить, что, несмотря на общий положительный косвенный результат персонализированной терапии, заключающийся в существенном повышении или нормализации содержания большинства микроэлементов и витаминов в плазме крови пациентов с АА, их связь с изменением инструментально регистрируемых параметров волосяного покрова в значительном числе случаев (для Mg, Zn, Cu, Fe, витаминов B₁₂, D) не удалось продемонстрировать.

Как уже отмечалось выше, погрупповое сравнение исходных микронутриентных параметров сыворотки крови между группами пациентов с положительным эффектом («+») и отсутствием эффекта («-») терапии позволило выявить статистически значимые различия между подгруппами только в отношении Zn. Сопоставление исходно определенного уровня Zn с последующей динамикой, в процессе 4-х месячного консервативного лечения, трихограмм, показало наиболее значимые изменения вновь в лобно-теменной области, где уровень Zn статистически значимо коррелировал с последующим изменением (Δ) плотности волос у всех пациентов с АА ($r=0.290$, $p<0.05$) и в группе «-» ($p=0.51$, $r<0.05$) и Δ диаметра волос ($r=0.403$, $p=0.06$) у всех пациентов с АА. Выявленные зависимости проиллюстрированы на рис.8.6.

Полученные результаты позволили говорить о возможной прогностической значимости цинка в оценке восприимчивости пациентов с АА к проводимой консервативной терапии. При этом наилучшее разделение подгрупп с «-» эффект терапии по сравнению с подгруппой «+» эффект терапии достигалось при установлении пограничной концентрации Zn в 10 мкмоль/л. С использованием порога ≤ 10 мкмоль/л для «-» эффекта и > 10

мкмоль/л для «+» эффекта были рассчитаны позитивный и негативный прогноз проводимой терапии, составившие 88% и 55%, соответственно. Рассчитанный с учетом этих показателей интегральный показатель значимости Zn в прогнозе эффективности или неэффективности проводимой консервативной терапии составил 72,3%.

Для анализа возможных механизмов влияния Zn на восстановление волосяного покрова был проведен корреляционный анализ взаимосвязи исходного уровня микроэлементов и витаминов в подгруппах с их динамикой после проведенного лечения. Было выявлено наличие отрицательной корреляции между исходным уровнем цинка и Δ селена ($r=-0.762$, $p<0.05$) в подгруппе «-» эффект и общей группе АА ($r=-0.436$, $p<0.05$), при этом в подгруппе «+» эффект значимой корреляции между исходным уровнем микроэлементов и их динамикой обнаружено не было.

Анализ взаимосвязи исходного уровня Zn с динамикой микронутриентных показателей позволил выявить, что, во-первых, как в общей группе АА, так и группах «+» эффект и «-» эффект исходный уровень Zn у лиц, у которых возникла необходимость в коррекции Se, был существенно ниже уровня контроля (14,0 (12,0–15,0) мкмоль/л) и составлял 9,2 (9,0–10,0) ($\downarrow 34\%$), 9,6 (9,0–13,0) ($\downarrow 31\%$) и 9,0 (9,0–10,0) ($\downarrow 36\%$) мкмоль/л соответственно. Следовательно, более низкий уровень Zn у лиц с АА может свидетельствовать о возможном сочетанном дефиците Se. Во-вторых, исходно высокое содержание Zn в плазме крови лиц с АА сопровождалось более выраженным приростом витамина E ($r=-0,299$).

После коррекции выявленного пониженного уровня Zn у пациентов с АА после 4-х месяцев консервативной терапии его сывороточный уровень в группах «+» эффект и «-» эффект практически не отличался (11,56 и 11,34 мкмоль/л, соответственно). Выявленный в нашем исследовании факт выравнивания уровня Zn в группах «+» эффект и «-» эффект по завершении консервативного лечения, свидетельствует прежде всего о прогностической значимости исходного уровня Zn в отношении эффективности проводимой

консервативной терапии, но никак не о его решающей роли в реализации позитивного эффекта лечения.

Таким образом, продемонстрирован полиэтиологический характер мужской АА, включающей в себя генетические, гормональные, метаболические и микронутриентные параметры, степень и особенности корреляции которых индивидуальны, что позволило, с одной стороны, разработать алгоритм прогноза возникновения данного заболевания, а с другой стороны – коррегируя выявленные отклонения в микронутриентном статусе, проводить высокоэффективную лично ориентированную терапию с предсказанием её эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Волосы имеют большое социальное и культурное значение для людей, и их выпадение может вызвать серьезную тревогу у мужчин и женщин (Roller L., Gowan J., 2020), существенно снизить качество жизни, что требует изучения патогенетических механизмов развития данного состояния, в том числе и при андрогенной алопеции у мужчин.

Проведенное исследование подтвердило значимость пяти однонуклеотидных полиморфизмов, предварительно выбранных из числа 50 хромосомных маркеров (Marcinińska M. et al., 2015) и в дальнейшем использованных для построения нейросети, ориентированной на оценку риска возникновения андрогенной алопеции. Как уже отмечалось, искусственные нейронные сети широко используются для поиска ассоциаций и создания моделей прогнозирования некоторых заболеваний (Zhang et al., 2018), в том числе полигенных (Tomita et al., 2004), и были использованы в данном исследовании для поиска ассоциаций SNP исследованных локусов с АА. С учетом отсутствия существенных различий между частотами аллелей и генотипов в группе пациентов с АА и группе сравнения, представленной здоровыми лицами, была применена многослойная нейронная сеть перцептрон, позволившая создать модель прогнозирования мужской АА с использованием SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853. Более того, впервые было показано, что для эффективного применения данных SNP в модели прогнозирования мужской АА необходимы различные модели прогнозирования в зависимости от уровня ДТС в плазме крови пациентов с андрогенной алопецией. Разделение группы АА на подгруппы в соответствии с уровнем ДТС и их сравнение с контролем привело к увеличению AUC многослойной сети перцептрона до 0,85, что свидетельствовало об усилении влияния геномной изменчивости на развитие мужской андрогенной алопеции именно при нормальных уровнях ДТС.

Подобный подход продемонстрировал высокую чувствительность, позволив объяснить генетическую природу заболевания у большинства пациентов с диагностированной андрогенной алопецией, но характеризовался относительно низкой специфичностью, определяемой констатацией генетического риска утраты волос примерно у половины включенных в исследование здоровых добровольцев. Тем самым полученный результат является еще одним аргументом в пользу взгляда на андрогенную алопецию как заболевание, возникающее только при суперпозиции факторов генетического риска и реализующих его негенетических (средовых) факторов (Pirastu N. et al., 2017). Это положение подтверждают и данные S.Heilmann-Heimbach, свидетельствующие, что, несмотря на генетическую предрасположенность и действие андрогенов, как ключевых этиологических факторов, точные патобиологические механизмы, приводящие к специфическим фенотипическим признакам АА, остаются, в значительной степени, неизвестными (Heilmann-Heimbach S., 2020).

Важно отметить, что биномиальное распределение степени генетического риска в обследуемой группе пациентов с андрогенной алопецией позволило не только идентифицировать ряд негенетических факторов, значимых в патогенезе данного заболевания, но и впервые показать их неполную идентичность в выделенных подгруппах. Так, важным наблюдением представляется отсутствие значимости гормонального фактора (в том числе отсутствие статистически значимого повышения концентрации гормона дигидротестостерона) у пациентов с высоким уровнем генетического риска, развитие заболевания у которых, вероятно, определяется гормоннезависимыми нарушениями функционирования волосяного фолликула. В свою очередь гормонозависимый характер данного заболевания подтвержден у пациентов с низким уровнем генетического риска, у которых наиболее вероятным механизмом утраты волос является воздействие дигидротестостерона и других стероидных гормонов через взаимодействие с андрогенным рецептором с последующим связыванием

комплекса лиганд-рецептор с генетическими элементами отклика на андрогены, располагающимися в промоторах генов-мишеней (Panda S., 2016).

В качестве другого важного негенетического фактора, принимающего участие в возникновении и развитии андрогенной алопеции, результаты проведенного исследования позволяют назвать микронутриентную относительную недостаточность, определяемую множественными относительными дефицитами (по отношению к группе сравнения - контроль) витаминов и микроэлементов, что позволило включить их в построение прогностической модели развития данного заболевания. После устранения мультиколлинеарности в качестве универсального дефицитного микроэлемента идентифицирован Cu, что согласуется с формирующимися представлениями о нем как одном из ключевых факторов развития андрогенной алопеции (Skalnaya MG., 2014).

При этом роль Cu в патогенезе данного заболевания может объясняться его присутствием в активном центре металлоферментов, принимающих участие в клеточном дыхании, синтезе коллагена, допамина, меланина и защите от окислительного стресса (Abdel Fattah NSA. et al., 2016; Rajendrasingh JR., 2017; Latorre M., et al., 2019), а также участием в дифференциации и пролиферации клеток сосочка волосяного фолликула, предотвращении их апоптоза (Pyo HK, 2007; Madaan A, Verma R, Singh AT, Jaggi M., 2018). С другой стороны, RM. Trüeb предположил, что тяжелые металлы, включая медь, могут ослабить способность организма образовывать стержни волос посредством образования ковалентных связей с сульфгидрильными группами в кератине (Trüeb RM., 2010). Поэтому как относительная недостаточность, так и относительная избыточность меди могут вносить негативный вклад в функционирование клеток волосяного фолликула. При этом роль меди в патогенезе АА до настоящего времени остаётся не до конца ясной.

Исследования о взаимосвязи обмена меди и потери волос в целом немногочисленны. Однако при болезни Менкеса, X-сцепленном рецессивном наследственном заболевании, характеризующимся дефицитом меди в организме из-за мутации в гене *ATP7A*, помимо других симптомов наблюдаются выраженные аномалии строения волос, что может говорить о наличии взаимосвязи между обменом меди и физиологии фолликула (Uriu-adams, Keen, 2005).

В нашем исследовании была выявлена зависимость между уровнем меди и параметрами трихограммы, причем положительная зависимость выявлена у здоровых лиц – больше меди – толще волос. У пациентов с АА данная зависимость была отрицательной (больше меди – тоньше волосы), а наиболее выражена эта инверсия была у лиц с повышенным уровнем ДГТ.

Однозначного объяснения этого парадокса нет, но с учетом того, что медь играет важную роль в оксидантных и прооксидантных системах (Abdel Fattah NSA. et al., 2016), а окислительный стресс, как одна из причин выпадения волос доказан множеством исследований (Prie В.Е., 2016; Upton, 2015), можно объяснить инверсию зависимости показателей трихограммы от содержания *Cu* при АА дисбалансом прооксидантные/антиоксидантные процессы. У здоровых лиц, где уровень свободно-радикальных процессов находится на физиологическом уровне, *Cu* реализует свой позитивный, антиоксидантный эффект. При АА, с учетом наличия окислительного стресса, на фоне повышенного ДГТ реализуется прооксидантный эффект меди, поскольку, являясь металлом с переменной валентностью, он может привести к образованию активных форм кислорода (M. Valko, 2005), особенно на фоне показанного нами снижения микроэлементов и витаминов, обладающих антиоксидантной активностью.

Другим микроэлементом, наиболее значимым при построении модели прогноза АА в группе пациентов низкого генетического риска, явился *Mg*, являющийся кофактором более 300 ферментных систем, связанных, в том числе, с биосинтезом нуклеотидов и транспортом витамина D (Almohanna

HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A., 2019). В свою очередь дефицит витамина D, универсально регистрируемый при андрогенной алопеции, оказался наиболее значимым при построении модели прогноза AA в группе высокого генетического риска, где его вовлеченность в развитие андрогенной алопеции традиционно объясняется его активирующим взаимодействием с VDR-рецептором на клетках волосяного фолликула, находящегося в фазе анагена (Randall VA., 2010; Lolli F., et al., 2017; Pirastu N., et al., 2017). На этом фоне дефицит фолиевой кислоты оказался наиболее значим в подгруппе низкого генетического риска, где обусловленные дефицитом данного витамина нарушения биосинтеза нуклеотидов и эпигенетической регуляции (Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB., 2012; Hochfeld LM. et al., 2017) могут вести к нарушениям цитодифференцировки клеток волосяного фолликула, независимо от значимых аллельных вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (Madaan A, Verma R, Singh AT, Jaggi M., 2018). Следует отметить, что полученные результаты позволили создать двухэтапную многопараметрическую модель, наиболее полно описывающую индивидуальные причины возникновения и развития андрогенной алопеции. При этом суть подобного подхода заключалась в первоначальной оценке степени генетического риска развития данного заболевания (с использованием нейросети) и последующем анализе совокупности негенетических факторов, наиболее значимых в подгруппах низкого и высокого генетического риска (с использованием дискриминантного анализа). Предложенная модель продемонстрировала высокие показатели специфичности, позволяя четко дифференцировать случаи отсутствия заболевания, а также с высокой эффективностью описывала его ранние формы, что характеризует учитываемые негенетические факторы (микроэлементы, витамины) как важные триггеры, реализующие генетические риски развития андрогенной алопеции.

Проведенное исследование позволило обосновать существование двух паттернов патологической утраты волос в андрогензависимой (теменной) и

андрогеннезависимой (затылочной) зонах скальпа. Важно отметить, что количественные показатели трихограммы в андрогеннезависимой затылочной области показывали положительную зависимость от метаболизма железа в парах «количество волос – Fe» и «диаметр волос – ферритин». В свою очередь в андрогензависимой теменной области диаметр волос демонстрировал обратную зависимость от содержания в крови Cu, наиболее выраженную у пациентов с высоким уровнем дигидротестостерона.

Следует отметить, что андрогензависимый тип выпадения волос напрямую связан с действием ДГТ, количеством, распределением рецепторов и наличием генетической предрасположенности (Lolli F. et al., 2017). В свою очередь, андрогеннезависимый паттерн выпадения волос может быть связан, по одной из гипотез, с развитием воспаления из-за хронического напряжения скальпа (*scalp tension transmitted from the galea aponeurotica*) (English Jr., 2018), а также дефицитом необходимых микроэлементов и витаминов.

Результаты проведенного факторного анализа подтвердили эту концепцию, показав наибольший вклад в формирование утраты волос в андрогеннезависимой затылочной области для содержания Fe, ферритина и фолиевой кислоты. В то же время роль некоторых МЭ оказывалась значимой и для утраты волос преимущественно в андрогензависимой теменной области, где количественные характеристики трихограммы обратно зависели от уровня меди. Этот факт подтверждает предположение о наличии более сложных механизмов развития андрогенной алопеции у мужчин и существенной роли негормональных факторов, действующих в сочетании с гормональными и факторами генетического риска (Pirastu N, 2017; He, A., 2018).

Железо и его переносчик ферритин рассматриваются как значимые факторы при АА в большом количестве работ (Kantor J. et al., 2003; Shetty et al., 2019; Ullah I. et al., 2019). Еще одним фактором, оказывающим влияние на количественные параметры трихограммы в андрогеннезависимой затылочной области, являлась фолиевая кислота, корреляция которой с

содержанием железа и ферритина частично может определяться их совместным участием в процессе кроветворения и определяемым этим доступом кислорода к волосяным фолликулам (Zittoun J, 1993; Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM, 2009). Другим механизмом, реализующим улучшение кислородного обеспечения волосяного фолликула ФА и ее активным метаболитом 5-метилтетрагидрофолатом, может быть улучшение биодоступности оксида азота (NO) за счет увеличения активности эндотелиальной NO-синтазы и продукции NO, а также путем непосредственного удаления супероксидных радикалов, что, в конечном итоге, улучшает кровоснабжение и кислородное обеспечение интенсивно функционирующих тканей (Stanhewicz A.E., Kenney W.L., 2017). Другим процессом, значимым для развития волосяного фолликула и требующего участия фолиевой кислоты, является репликация ДНК (Fenech M., 2020), а так же активирующее влияние ФА на PARP (single-strand break DNA repair enzyme), фермент репарации одноцепочечной ДНК (Fusco R. et al., 2019). Третьим вероятным механизмом вовлечения фолата в патогенез АА является реализация фолиевой кислотой и ее активной формой прямой и непрямой антиоксидантных активностей (Stanger, 2012). В частности, на модели фетальных недифференцированных клеток применение ФК снижало уровень митохондриальных АФК, влияло на гены, регулирующие морфологию и активность митохондрий, повышало образование АТФ (Zhang et al., 2019). Последнее обстоятельство может объяснять и обнаруженный нами более выраженный дефицит ФК у пациентов с АА с повышенным уровнем ДГТ, поскольку действие ДГТ может быть заблокировано антиоксидантами за счет снижения продукции ROS-mediated синтеза TGF- β 1 (Shin H. et al., 2013), а по существующим представлениям при АА андрогены стимулируют секрецию факторов, ингибирующих рост волос, таких как трансформирующий фактор роста β 1 и 2 (TGF- β 1/ β 2) и DKK-1 (T. Hibino, T. Nishiyama, 2004, Kwack et al., 2012).

Несмотря на то, что риск развития АА в основном связывают с генетическими факторами (Marcinińska, 2015, Rhie A, 2019), в настоящем исследовании не было показано взаимосвязи генетического риска развития АА и восприимчивости к проводимой консервативной терапии. Более того, при оценке SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853, показавших высокую информативность при расчете генетического риска развития андрогенной алопеции, с помощью искусственных нейронных сетей была показана минимальная информативность этих локусов в прогнозе восприимчивости к проводимой терапии. Данный факт свидетельствует о том, что, несмотря на многочисленные данные о более высоком риске развития АА у лиц с определенными SNP (Marcinińska, 2015), применительно к прогнозу эффективности консервативной терапии они могут быть малоинформативны. Хотя необходимо отметить, что имеются работы, демонстрирующие наличие генетических вариаций, позволяющих предположить ответ на проводимую терапию, например, связанных с ответом к дутастериду при лечении мужчин с андрогенной алопецией (Rhie A, 2019). Безусловно, поиск регионов кандидатов, ассоциированных с ответом на проводимую терапию необходимо осуществлять в дальнейших исследованиях. При этом нельзя забывать о роли нутриентных факторов в обеспечении деятельности клеток всех органов и систем организма человека, в том числе и волосяного фолликула.

Полученные результаты позволили констатировать, что практически у всех пациентов с АА выявляется относительный моно- или полидефицит микронутриентов. Это согласуется с литературными данными (Almohanna H. M., et al., 2019) о роли витаминов и микроэлементов в нарушении роста волос. Проводимая коррекция моно- и/или полимикронутриентной недостаточности позволила достичь уровня контроля в отношении Se, Mg и Fe, при этом уровень Zn и Cu статистически значимо оставался ниже уровня контроля. С учетом показанной нами значимости Zn в прогнозе эффективности консервативной терапии и Cu в возникновении и развитии

АА (Skalnaya MG., 2014), сохраняющийся дефицит этих МЭ может, в какой-то мере, лежать в основе отсутствия терапевтического эффекта у 32% пациентов с АА.

Важным моментом исследования явилось то, что, прирост селена отрицательно коррелировал в отношении плотности волос и количества волос в стадии анагена в затылочной области и положительно с процентом волос, находящихся в стадии телогена. Т.е. его применение было негативно связано с эффектом лечения. Тем самым полученные данные возвращают нас к вопросу об эссенциальности или токсичности Se. Показано, что Se играет важную и сложную роль в модуляции передачи сигналов инсулина и, следовательно, позитивно влияет на углеводный и липидный обмен (Steinbrenner H., 2013), что очень важно для роста волос, поскольку волосяной фолликул, требует адекватной доступности, как субстратов для биосинтеза, так и микроэлементов и витаминов, обеспечивающих соответствующую активность ферментов метаболических путей (Trüeb RM., 2016). При этом показано, что хотя физиологические уровни Se могут оказывать инсулино-миметический эффект, супрафизиологические высокие дозы Se нарушают синтез инсулина и вызывают инсулинорезистентность (Mita, Y. et al., 2017). Объяснить этот феномен можно тем, что диапазон оптимального потребления Se довольно узок, что показывает U-образная его связь со здоровьем человека (Mita, Y. et al., 2017). Более того, показано, что хроническое чрезмерное воздействие малых доз Se может утяжелять течение диабета (Zhou J.C. et al., 2018), сердечно-сосудистых заболеваний (Vinceti M. et al., 2014), способствовать нейродегенерации (Vinceti M., Filippini T., Rothman K.J., 2018). Так же нельзя не учитывать и влияние селена на активность андрогеновых рецепторов или выработку андрогенов (Minutoli L. et al., 2013), играющих важную роль в патогенезе АА. В целом, это позволяет рекомендовать крайне осторожное использование препаратов селена при АА, даже в случае его диагностированного относительного дефицита. Положительные корреляции ФК и вит Е с позитивными

изменениями трихологических характеристик позволяют обратить внимание на коррекцию прежде всего этих микронутриентов при лечении АА, в случае выявления их дефицита. Как уже отмечалось, адекватное потребление фолиевой кислоты жизненно важно для обмена веществ, клеточного гомеостаза и синтеза ДНК (Stanhewicz A.E., Kenney W.L., 2017). ФК и ее активный метаболит 5-метилтетрагидрофолат улучшают биодоступность оксида азота (NO) за счет увеличения эндотелиального сочетания NO-синтазы и продукции NO, а также путем непосредственного удаления супероксидных радикалов, что, в конечном итоге, улучшает кровоснабжение волосяного фолликула. Интересно, что позитивный эффект миноксидила также реализуется, в основном, посредством улучшения кровоснабжения клеток волосяного фолликула (Meisheri KD, Johnson GA, Puddington L. , 1993; Messenger A.G., Rundegren J. , 2004; Rathnayake, Sinclair, 2010). Т.е. в данном случае мы наблюдаем синергический эффект ФК и миноксидила.

Позитивный клинический эффект от коррекции дефицита витамина E может быть объяснен его участием в защите клеток от свободно-радикального повреждения (Ali Nesari, 2019; Sadiq M. et al., 2019), важная роль которого в патогенезе АА является хорошо документированным фактом (Upton J.H. et al., 2015).

Таким образом, результаты данного исследования открывают дискуссию о целесообразности сложившейся практики массированного применения микроэлементов и витаминов в трихологии и косметологии. При этом корректный подход к назначению соответствующих фармакологических форм не должен исчерпываться выявлением определенных микронутриентных дефицитов, но базироваться на объективных доказательствах достижения положительного клинического эффекта. Частным результатом проведенного исследования является обоснование подобных рекомендаций по персонализированной коррекции дефицитов ФК и витамина E, а также возможный отказ от использования препаратов Se при проведении консервативной терапии начальных стадий АА у мужчин.

В целом, совокупность полученных данных позволила продемонстрировать полиэтиологический характер мужской АА, включающей в себя генетические, гормональные, метаболические и микронутриентные параметры, степень и особенности корреляции которых индивидуальны, что позволило, с одной стороны, разработать алгоритм прогноза возникновения данного заболевания, а с другой стороны – корректируя выявленные отклонения в микронутриентном статусе, проводить высокоэффективную лично ориентированную терапию с предсказанием её эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью в консультативно-диагностический центр «Здоровые волосы» ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, наибольшую долю (68 %) составляют мужчины с начальными и умеренно выраженными клиническими проявлениями андрогенной алопеции (L64 по МКБ-10), соответствующими 1-4 стадиям заболевания по классификации Норвуд-Гамильтон. Наиболее часто регистрируемым (64,3%) является лобно-теменной андрогензависимый паттерн утраты волос, в то время как на долю затылочного андрогеннезависимого паттерна приходится 36,7 % от общего количества выявляемых случаев андрогенной алопеции.

2. У пациентов с начальными стадиями андрогенной алопеции (I-IV по классификации Норвуд-Гамильтон) патогенетически значимыми факторами развития заболевания являются генетическая предрасположенность, множественный дефицит микронутриентов, а также метаболические изменения. В 61,25 % случаев заболевание протекает при повышенном содержании мужских половых гормонов, в то время как у 38,75 % пациентов андрогенная алопеция не связана с изменениями гормонального фона.

3. Однонуклеотидные генетические полиморфизмы rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 значимы в оценке генетического риска возникновения андрогенной алопеции. Более высокая значимость анализируемых факторов генетического риска наблюдается при нормальном уровне мужских половых гормонов (андрогенов).

4. В возникновении и развитии андрогенной алопеции значимую роль играют относительный моно- и/или полидефицит микроэлементов (Zn, Cu, Mg, Se) и витаминов (B₁₂, E, D, фолиевая кислота). Прогрессирование заболевания в андрогеннезависимой затылочной области связано с нарушением метаболизма железа (Fe и ферритин), в то время как паттерн

утраты волос в андрогензависимой лобно-теменной области демонстрирует обратную зависимость от содержания Си, наиболее выраженную у пациентов с повышенным уровнем дигидротестостерона.

5. Разработанная двухэтапная модель развития андрогенной алопеции у пациентов мужского пола с учетом генетических и негенетических факторов характеризуется 81,2% и 85,1% точностью в подгруппах низкого и высокого генетического риска развития андрогенной алопеции, соответственно.

6. Разработанная персонализированная схема терапии андрогенной алопеции с использованием миноксидила, комплекса микроэлементов и витаминов обеспечивает эффективное восстановление волосяного покрова у 67 % пациентов с начальными и умеренно выраженными клиническими проявлениями данного заболевания. В случае выявления микронутриентной недостаточности проведение персонализированной коррекции дефицитов ФК и витамина Е оказывает позитивный, а использования препаратов Se негативный эффект на результат консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции. Интегральным предиктором эффективности подобной консервативной терапии выступает исходное содержания Zn (>10 мкмоль/л) в плазме крови пациентов с андрогенной алопецией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке диагноза «Андрогенная алопеция» у пациентов мужского пола рекомендуется использовать программу для ЭВМ «Программа многопараметрического анализа генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин», позволяющую получать максимально подробные представления о регистрируемой стадии заболевания, а также индивидуальных факторах риска его возникновения и развития.

2. Рекомендуется у лиц с андрогенной алопецией определять микронутриентный статус с соответствующим контролем его динамики в процессе консервативного лечения и коррекции выявленной на начальном этапе обследования относительной микронутриентной недостаточности

3. В случае выявляемого относительного дефицита Se у лиц с андрогенной алопецией не рекомендуется его коррекция

4. В зависимости от исходного уровня Zn в плазме крови пациентов с андрогенной алопецией определять прогноз планируемой консервативной терапии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BASP - basic and specific classification

FDA - Food and Drug Administration

FGF - fibroblast growth factors (фактор роста фибробластов)

HDD - Hair Diameter Diversity (разнообразие диаметра волос – анизотрихоз)

HGF - Hepatocyte Growth Factor (фактор роста гепатоцитов)

NO - монооксида азота

PARP - Poly (ADP-ribose) polymerase (поли-АДФ-рибозо-полимераза)

PDGF - Platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)

PDAF - Platelet-derived angios growth factor (тромбоцитарный фактор роста кровеносных сосудов)

PRP - Platelet-rich plasma (богатая тромбоцитами плазма)

ROC - receiver operating characteristic

SALT - Severity of Alopecia Tool

SNP - single nucleotide polymorphisms (однонуклеотидный полиморфизм)

TGF- β 1 - transforming growth factor-beta 1 (трансформирующий фактор роста β -1)

VDR - vitamin D receptor (рецептор витамина Д)

VEGF - Vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

АА – андрогентическая алопеция

АР - андрогеновый рецептор

АТФ - аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

ГА – гиперандрогения

ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны

ДГТ – дигидротестостерон

ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон сульфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛГ – лютеинизирующий гормон

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МЭ - микроэлементы

ОНП - однонуклеотидный полиморфизм

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СОД - супероксиддисмутаза

ТТГ – тиреотропный гормон

Т – тестостерон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФК – фолиевая кислота

17-ОН прогестерон – 17 - гидроксипрогестерон

1,25(OH)₂D - 1,25-дигидроксивитамин D

Список литературы

1. Abdel Fattah NSA, Atef MM, Al-Qaradaghi SMQ. Evaluation of serum zinc level in patients with newly diagnosed and resistant alopecia areata. *Int J Dermatol.* 2016; 55:24–29. DOI: 10.1111/ijd. 12769
2. Alevizaki M. et al. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2003. T. 59. C. 749–755.
3. Alhaj E.; Alhaj N.; Alhaj N.E. Diffuse Alopecia in a Child due to Dietary Zinc Deficiency. *SKINmed: Dermatology for the Clinician*, 2007; 6: 199-200. <https://doi.org/10.1111/j.1540-9740.2007.05881.x>
4. Almohanna, H. M., Ahmed, A. A., Tsatalis, J. P., &Tosti, A. The role of vitamins and minerals in hair loss: a review. *Dermatology and therapy*, 2019; 9(1),:51-70
5. Al-refu K. *Skin Biopsy - Diagnosis and Treatment* / под ред. S. Fernando. : InTech, 2013.
6. Aoi N. et al. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ modulates the hair-inductive capacity of dermal papilla cells: therapeutic potential for hair regeneration. // *Stem Cells Transl. Med.* 2012. T. 1. № 8. C. 615–26.
7. Arca E. et al. An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia // *Dermatology*. 2004. T. 209. C. 117–125.
8. Ashique, S., Sandhu, N.K., Haque, S.N. *et al.* A Systemic Review on Topical Marketed Formulations, Natural Products, and Oral Supplements to Prevent Androgenic Alopecia: A Review. *Nat. Prod. Bioprospect.* 10, 345–365 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00267-9>

9. Avital Y.S. et al. Study of the International Epidemiology of Androgenetic Alopecia in Young Caucasian Men Using Photographs From the Internet. // *Indian J. Dermatol.* 2015 Jul-Aug; 60(4): 419
10. Azam MH, Morsi HM. Comparative study between 2% minoxidil topical spray vs. Intradermal Injection (Mesotherapy) for treatment of androgenetic alopecia in female. Patients: a controlled, 4-month randomized Trial. *Egyptian. Dermatol Online J.* 2010;6(2):5.
11. Bayer M., Gahrtz M., Voss W., Schlippe G., Whitfield T. The Effect of a Food Supplement and a Hair Lotion on the Progression of Androgenetic Alopecia. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications.* 2019, 9, 292-304. <https://doi.org/10.4236/jcdsa.2019.94026>
12. Bas Y. et al., Prevalence and types of androgenetic alopecia in north Anatolian population: A community-based study. // *J. Pak. Med. Assoc.* 2015. T. 65. № 8. C. 806–9.
13. Bathish N. et al. A study of serial vertical sectioning of scalp biopsies to increase the histological diagnostic yield in alopecias // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* 2010. T. 24. C. 709–715.
14. Batista R. L., di Santi Rodrigues A., Nishi M. Y. et al. A recurrent synonymous mutation in the human androgen receptor gene causing complete androgen insensitivity syndrome. *J of Ster Bioch and Mol Biol*, 2017;174:14-16
15. Batrinos M.L. The endocrinology of baldness. // *Hormones (Athens).* 2014a. T. 13. № 2. C. 197–212.
16. Batrinos M.L. The endocrinology of baldness. // *Hormones (Athens).* 2014b. T. 13. № 2. C. 197–212.
17. Bhat YJ, Manzoor S, Khan AR, Qayoom S. Trace element levels in alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009;75:29-31.

18. Beek C.H. A Study on Extension and Distribution of the Human Body-Hair // *Dermatology*. 1950. T. 101. № 6. C. 317–331.
19. Beckett G.J. and Arthur, J.R. (2005) Selenium and Endocrine Systems. *Journal of Endocrinology* , 184, 455-465. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05971>
20. Beoy LA, Woei WJ, Hay YK. Effects of tocotrienol supplementation on hair growth in human volunteers. *Trop Life Sci Res*. 2010;21(2):91–9
21. Blume-Peytavi U. et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. // *Br. J. Dermatol*. 2011. T. 164. № 1. C. 5–15.
22. Blume-Peytavi U., Whiting D.A., Trüeb R. *Hair Growth and Disorders*. : Springer Science & Business Media, 2008.
23. Blumeyer A. et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. // *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2011. T. 9 Suppl 6. C. S1–57.
24. Böer A., Hoene K. Transverse sections for diagnosis of alopecia? // *Am. J. Dermatopathol*. 2005. T. 27. C. 348–352.
25. Brinkmann A.O. *Androgen Physiology: Receptor and Metabolic Disorders* // 2013.
26. Brockow T, Hausner T, Dillner A, Resch KL. Clinical evidence of subcutaneous CO₂ insufflations: a systematic review. *J AlternComple- mentMed*. 2000;6:391-403.
27. Brockschmidt F.F., Hillmer A.M., Eigelshoven S., Hanneken S., Heilmann S., Barth S., Herold C., Becker T., Kruse R., Nöthen M.M. Fine mapping of the human AR/EDA2R locus in androgenetic alopecia. *Br. J. Dermatol.*, 2010; 162 (4): 899-903

28. Buttigieg C.F. Minoxidil experience in Australia 1974-1980 // *Med. J. Aust.* 1981. T. 1. C. 477–478.
29. Cerman A. A., Solak S.S, Altunay K.I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1299–304.
30. Chang C. *Androgens and Androgen Receptor: Mechanisms, Functions, and Clinical Applications.* : Springer Science & Business Media, 2012.
31. Chakrabarty S, Hariharan R, Gowda D, Suresh H. Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population. *Int J Trichology.* 2014;6(2):50-53
32. Choi J.-W. et al. Relation between treatment efficacy and cumulative dose of 3% topical minoxidil in male pattern baldness. // *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 66 (1) : e10–2.
33. Cipriani R. et al. Sex hormone-binding globulin and saliva testosterone levels in men with androgenetic alopecia // *Br. J. Dermatol.* 1983. T. 109. № 3. C. 249–252.
34. J.E. Cobb, S.J. White, S.B. Harrap, J.A. Ellis. Androgen receptor copy number variation and androgenetic alopecia: a case-control study. *PLoS One*, 2009; 4: Article e5081
35. Courtois M. et al., Hair cycle and alopecia. // *Skin Pharmacol.* 1994. T. 7. № 1-2. C. 84–9.
36. Crabbe P. et al. Part of the interindividual variation in serum testosterone levels in healthy men reflects differences in androgen sensitivity and feedback set point: contribution of the androgen receptor polyglutamine tract polymorphism. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. T. 92. № 9. C. 3604–10.
37. Krista S. Crider, Thomas P. Yang, Robert J Berry, Lynn B. Bailey, Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role, *Advances in Nutrition*, Volume 3, Issue 1, January 2012, Pages 21–38, <https://doi.org/10.3945/an.111.000992>

38. Cwynar A, Olszewska-Słonińska DM, Czajkowski R. The impact of oxidative stress in androgenic alopecia in women. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(1):119-120. doi:10.5114/ada.2019.81685
39. D'Amico A. V, Roehrborn C.G. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. // *Lancet. Oncol.* 2007. T. 8. № 1. C. 21–5.
40. Dallob AL, Sadick NS, Unger W. et al. The effect of finasteride, a 5 α -reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79 : 703-706
41. Daroach M. et al. Correlation of vitamin D and vitamin D receptor expression in patients with alopecia areata: a clinical paradigm. *Int J of Dermatology*, 2018;57(2):217-222
42. Dejager S. et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. T. 87. C. 3893–3901.
43. Deloche C. et al. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia // *Arch. Dermatol. Res.* 2004. T. 295. C. 422–428.
44. DeLacharriere O, Deloche C, Misciali C, et al. Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization. *Arch Dermatol.* 2001;137(5):641–646.
45. DeMuro-Mercon C. et al. Male-pattern hair loss in Norwegian men: a community-based study. // *Dermatology.* 2000. T. 200. № 3. C. 219–22.
46. Ding D. et al. Effect of a Short CAG (Glutamine) Repeat on Human Androgen Receptor Function // *Prostate.* 2004. T. 58. C. 23–32.
47. Ding D. et al. Effect of GGC (glycine) repeat length polymorphism in the human androgen receptor on androgen action // *Prostate.* 2005. T. 62. C. 133–139.

48. Dinh Q.Q., Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. // Clin. Interv. Aging. 2007. T. 2. № 2. C. 189–99.
49. Doghaim N. N., El-Tatawy R. A., Neinaa Y. M. E. H., & Abd El-samd M. M. Study of the efficacy of carboxytherapy in alopecia. Journal of cosmetic dermatology, 2018; 17(6): 1275-1285.
50. Drake L. et al. The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia. Journal of the American Academy of Dermatology, 1999;41(4): 550-554
51. Dubin D. P., Lin M. J., Leight H. M., Farberg A. S., Torbeck R. L., Burton W. B., Khorasani H. The effect of platelet-rich plasma on female androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology, 2020; 83(5): 1294-1297.
52. Durusoy C, Ozenli Y, Adiguzel A, Budakoglu IY, Tugal O, Arikan S, Uslu A, Gulec AT . The role of psychological factors and serum zinc, folate and vitamin B12 levels in the aetiology of trichodynia: a case-control study. Clin Exp Dermatol., 2009; 34(7):789-92
53. Edwards A. et al. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. // Genomics. 1992. T. 12. C. 241–253.
54. Eicheler W., Dreher M, Hoffmann R., Happle R., Aumüller G. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 α -reductase isoenzymes in human skin. BJD, 1995;133(3):371-376
doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb02663.x
55. El-Domyati M. et al. Androgenetic alopecia in males: a histopathological and ultrastructural study. // J. Cosmet. Dermatol. 2009. T. 8. № 2. C. 83–91.
56. El-Komy M, Hassan A, Tawdy A, Solimon M, Hady MA. Hair loss at injection sites of mesotherapy for alopecia. J Cosmet Dermatol. 2017;16(4):e28–30. doi: 10.1111/jocd.12320.

57. Ellis J. A., Stebbing M., Harrap St. B. Genetic Analysis of Male Pattern Baldness and the 5 α -Reductase Genes. *Journal of Investigative Dermatology*, 1998;110(6):849-853
58. Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness // *J. Invest. Dermatol.* 2001a. T. 116. C. 452–455.
59. Ellis J.A., Stebbing M., Harrap S.B. Male pattern baldness is not associated with established cardiovascular risk factors in the general population. // *Clin. Sci. (Lond)*. 2001b. T. 100. № 4. C. 401–4.
60. El-Esawy, F.M., Hussein, M.S. and Mansour, A.I. (2019) Serum Biotin and Zinc in Male Androgenetic Alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology* , 18, 1546-1549. <https://doi.org/10.1111/jocd.12865>
61. Elston D.M. et al. A comparison of vertical versus transverse sections in the evaluation of alopecia biopsy specimens // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. T. 53. C. 267–272.
62. Elston D.M. Vertical vs. transverse sections: both are valuable in the evaluation of alopecia. // *Am. J. Dermatopathol.* 2005. T. 27. № 4. C. 353–6.
63. English Jr, R. S. A hypothetical pathogenesis model for androgenic alopecia: clarifying the dihydrotestosterone paradox and rate-limiting recovery factors. *Medical hypotheses*, 2018:111;73-81
64. English R, Ruiz S. Conflicting Reports Regarding the Histopathological Features of Androgenic Alopecia: Are Biopsy Location, Hair Diameter Diversity, and Relative Hair Follicle Miniaturization Partly to Blame?. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:357-365. doi:10.2147/CCID.S306157
65. Esfandiarpour I, Farajzadeh S, Abbaszadeh M. Evaluation of Serum Iron and Ferritin Levels in Alopecia Areata. *Dermatology Online Journal.* 2008; 14

66. Faydaci G, Bilal E, Necmettin P, Fatih T, Asuman O, Ugur K. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels. *Aging Male*, 2008; 11:189–192. doi.org/10.1080/13685530802400995
67. Fawzi MM, Mahmoud SB, Ahmed SF. et al. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):318–323
68. Feldman D, J Malloy P. Mutations in the vitamin D receptor and hereditary vitamin D-resistant rickets. *Bonekey Rep*. 2014;3:510. doi:10.1038/bonekey.2014.5
69. Fenech M. The Role of Nutrition in DNA Replication, DNA Damage Prevention and DNA Repair. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics. Fundamentals of Individualized Nutrition*, 2020:, 27-32. doi.org/10.1016/B978-0-12-804572-5.00004-5
70. Fertig RM, Gamret AC, Cervantes J, Tosti A. Microneedling for the treatment of hair loss? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:564–9.
71. Fields JR, Vonu PM, Monir RL, Schoch JJ. Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review. *Dermatologic Therapy*. 2020;33:e13202. doi.org/10.1111/dth. 13202
72. Frishberg D.P., Sperling L.C., Guthrie V.M. Transverse scalp sections: a proposed method for laboratory processing. // *J. Am. Acad. Dermatol*. 1996. T. 35. C. 220–222.
73. Fortes C., Mastroeni S., Mannooranparampil T., Abeni D., Panebianco A. Mediterranean diet: fresh herbs and fresh vegetables decrease the risk of Androgenetic Alopecia in males. *Archives of Dermatological Research*, 2018; 310(1) : 71–76.
74. Fu D., Huang J., Li K. et al. Dihydrotestosterone-induced hair regrowth inhibition by activating androgen receptor in C57BL6 mice simulates androgenetic alopecia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021; 137:111247

75. Fusco R., Siracusa R., D'Amico R. et al. Melatonin Plus Folic Acid Treatment Ameliorates Reserpine-Induced Fibromyalgia: An Evaluation of Pain, Oxidative Stress, and Inflammation. *Antioxidants*, 2019; 8(12): 628. doi:10.3390/antiox8120628
76. Galliker N.A., Trüeb R.M. Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. // *Int. J. Trichology*. 2012. T. 4. № 1. C. 19–22.
77. Gade VKV, Mony A, Munisamy M, Chandrashekar L, Rajappa M. An investigation of vitamin D status in alopecia areata. *Clin Exp Med*. 2018; 18(4):577–84
78. Garza L.A. et al. Bald scalp in men with androgenetic alopecia retains hair follicle stem cells but lacks CD200-rich and CD34-positive hair follicle progenitor cells. // *J. Clin. Invest*. 2011. T. 121. № 2. C. 613–22.
79. Gelmann E.P. Molecular biology of the androgen receptor. // *J. Clin. Oncol*. 2002. T. 20. № 13. C. 3001–15.
80. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma Use in Androgenetic Alopecia Compared with Minoxidil[®], Finasteride[®], and Adult Stem Cell-Based Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(8):2702. <https://doi.org/10.3390/ijms21082702>
81. Glynis A. A double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of an oral supplement in women with self-perceived thinning hair. *J ClinAesthetDermatol*. 2012;5(11):28–34
82. Godse K. Platelet Rich Plasma in Androgenic Alopecia: Where do we Stand? // *J. Cutan. Aesthet. Surg*. 2014. T. 7. № 2. C. 110–1.
83. Goh C., Kabir Y. Androgenetic alopecia: update on epidemiology, pathophysiology, and treatment // *J. Egypt. Women's Dermatologic Soc*. 2013. T. 10. № 3. C. 107–116.

84. Goh C., Zippin J.H. Androgenetic alopecia: diagnosis and treatment with a focus on recent genetic implications. // *J. Drugs Dermatol.* 2009. T. 8. № 2. C. 185–92.
85. Goldberg, L.J. and Lenzy, Y.L. Nutrition and Hair. *Clin. Dermatol.*, .2010; 28: 412-419. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.038>
86. Gonul M, Cakmak S, Soylu S. et al. Serum vitamin B12, folate, ferritin, and iron levels in turkish patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75:552–2. DOI: 10.4103/0378-6323.55430
87. Gonzalez M.E., Cantatore-Francis J., Orlow S.J. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients // *Br. J. Dermatol.* 2010. T. 163. № 2. C. 378–385.
88. Gordon K.A., Tosti A. Alopecia: evaluation and treatment. // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2011. T. 4. C. 101–6.
89. Grino P.B. , Griffin J.E. , Wilson J.D. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone. *Endocrinology*, 1990;126: 1165-1172
90. Grover S. A study of patterns of androgenetic alopecia in men: an Indian perspective. // *Br. J. Dermatol.* 2005. T. 152. № 3. C. 572–4.
91. Guarrera M. et al. Reliability of hamilton-norwood classification. // *Int. J. Trichology.* 2009. T. 1. C. 120–122.
92. Guo EL, Katta R. Diet and hair loss: Effects of nutrient deficiency and supplement use. *DermatolPract Concept.* 2017;7:1–10. doi: 10.5826/dpc.0701a01
93. Gupta A.K., Foley K.A. 5% Minoxidil: treatment for female pattern hair loss. // *Skin Therapy Lett.* 2014. T. 19. № 6. C. 5–7.
94. Gupta A. K., Venkataraman M., Talukder M., Bamimore M. A. Finasteride for hair loss: a review. *Journal of Dermatological Treatment*, 2021; DOI: 10.1080/09546634.2021.1959506

95. Hagensars S. P., Hill W. D., Harris S. E. et al. Genetic prediction of male pattern baldness. *PLOS Genet.* 2017, 13, e1006594, doi.org/10.1371/journal.pgen.1006594
96. Hajheydari Z. et al. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2009. T. 75. № 1. C. 47–51.
97. Hamilton J.B. Male Hormone Stimulation is a Prerequisite and Incitant in Common Baldness1 // *J. Invest. Dermatol.* 1942. T. 5. № 6. C. 473–474.
98. Hamilton J.B. Patterned loss of hair in man; types and incidence. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1951. T. 53. № 3. C. 708–28.
99. Headington J.T. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. // *Arch. Dermatol.* 1984. T. 120. № 4. C. 449–56.
100. Heilmann S., Amy K. Kiefer, Nadine Fricker, et al. Androgenetic Alopecia: Identification of Four Genetic Risk Loci and Evidence for the Contribution of WNT Signaling to Its Etiology. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013; 133(6):1489-1496, doi.org/10.1038/jid.2013.43.
101. S. Heilmann-Heimbach, L.M. Hochfeld, R. Paus, M.M. Nöthen
Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp. Dermatol.*, 2016; 25 (4): 251-257
102. S. Heilmann-Heimbach, C. Herold, L.M. Hochfeld, et al. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness. *Nat. Commun.*, 2017; 8: 14694
103. Heilmann-Heimbach S., Hochfeld L. M. Henne K. Nöthen M. M. Hormonal regulation in male androgenetic alopecia—Sex hormones and beyond: Evidence from recent genetic studies. *Exper.Dermatology*, 2020;29(9):814-827, doi.org/10.1111/exd.14130

104. Hillmann K., Blume-Peytavi U. Diagnosis of Hair Disorders // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2009. T. 28. C. 33–38.
105. Hillmer A.M. et al. Genetic variation in the human androgen receptor gene is the major determinant of common early-onset androgenetic alopecia. // *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77(1): 140–148.
106. Hillmer A.M. et al. Genome-wide scan and fine-mapping linkage study of androgenetic alopecia reveals a locus on chromosome 3q26. // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. T. 82. № 3. C. 737–43.
107. Hochfeld, L.M., Anhalt, T., Reinbold, C.S. et al. Expression profiling and bioinformatic analyses suggest new target genes and pathways for human hair follicle related microRNAs. *BMC Dermatol*, 2017; 17(3). <https://doi.org/10.1186/s12895-017-0054-9>
108. N. Hunt, S. McHale The psychological impact of alopecia *BMJ*, 2005; 331 (7522): 951-953.
109. Hunter I., Hay C. W., Esswein B. et al. Tissue control of androgen action: The ups and downs of androgen receptor expression. *Mol and Cell Endocrin*, 2018; 465:27-35
110. Hunter N., Sayed K., Abdel Hay R., Allam R., & Hussein, N. Comparing the efficacy of mesotherapy to topical minoxidil in the treatment of female pattern hair loss using ultrasound biomicroscopy: A randomized controlled trial. *Acta DermatovenerologicaCroatica*, 2019; 27(1): 1-1.
111. Hsiao P.W., Chang C. Isolation and characterization of ARA160 as the first androgen receptor N-terminal-associated coactivator in human prostate cells // *J. Biol. Chem.* 1999. T. 274. C. 22373–22379.
112. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride.* 1997

113. Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, et al., Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982; 54:931–941
114. Iyanda, A. A. Serum elements status of androgenetic alopecia subjects exposed to cigarette smoke or alcohol. *Journal of Emerging Trends in Engineering and Applied Sciences*, 2012; 3(4), 702-707
115. Inui S. Trichoscopy for common hair loss diseases: algorithmic method for diagnosis. // *J. Dermatol.* 2011. T. 38. № 1. C. 71–5.
116. Inui S., Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla // *J. Dermatol. Sci.* 2011. T. 61. C. 1–6.
117. Ioannides D., Tosti A. *Alopecias - Practical Evaluation and Management.* : Karger Medical and Scientific Publishers, 2015.
118. Ishino A. et al., Progressive decrease in hair diameter in Japanese with male pattern baldness. // *J. Dermatol.* 1997. T. 24. № 12. C. 758–64.
119. Jain N., Doshi B., Khopkar U. Trichoscopy in alopecias: diagnosis simplified. // *Int. J. Trichology.* 2013. T. 5. № 4. C. 170–8.
120. Jacquet, A., Coolen V., & Vandermander J. Effect of dietary supplementation with INVERSION® femme on slimming, hair loss, and skin and nail parameters in women. *Advances in therapy*, 2007; 24(5): 1154-1171
121. Jaworsky C., Kligman A.M., Murphy G.F. Characterisation of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implication for pathogenesis. *Br. J. Dermatol.*, 1992; 127 : pp. 239-246
122. Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: a meta-analysis. *J Dermatol.* 2017;44(5):588–591
123. Kaliyadan F., Nambiar A., Vijayaraghavan S. Androgenetic alopecia: an update. // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013. T. 79. C. 613–25.

124. Kandeel AH, Khashaba SA, Esawy AM, El- Fattah NRA. Red Blood Cells Folate Level in Patients with Alopecia Areata. *J Clin Investigat Dermatol*. 2017; 5(1): 4
125. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):11–22. doi: 10.1111/jdv.14624.
126. Kantor J., Kessler L.J. , Brooks D.G. , Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol*, 2003; 121: 985-988.
127. Karashima T. et al. Oral zinc therapy for zinc deficiency-related telogen effluvium. *Dermatologic Therapy*, 2012; 25(2):210-213. doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01443.x
128. Kaufman K.D. et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia // *J. Am. Acad. Dermatol*. 1998. T. 39. C. 578–589.
129. Kaufman K.D. Androgens and alopecia // *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2002. C. 89–95.
130. Kaufman K.D. et al. Long-term treatment with finasteride 1 mg decreases the likelihood of developing further visible hair loss in men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss) // *Eur. J. Dermatology*. 2008. T. 18. C. 400–406.
131. Katzer T, Leite Junior A, Beck R, da Silva C. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and antiandrogens. *Dermatologic Therapy*, 2019; e13059. <https://doi.org/10.1111/dth.13059>
132. Keene S., Goren A. Therapeutic hotline. Genetic variations in the androgen receptor gene and finasteride response in women with androgenetic alopecia mediated by epigenetics. // *Dermatol. Ther*. 2011. T. 24. № 2. C. 296–300.
133. Khumalo N.P. et al., Hairdressing and the prevalence of scalp disease in African adults. // *Br. J. Dermatol*. 2007. T. 157. № 5. C. 981–8.

134. Khumalo N.P., Gumedze F. The adapted classification of male pattern hair loss improves reliability. // *Dermatology*. 2012. T. 225. № 2. C. 110–4.
135. Kil, M.S., Kim, C.W. and Kim, S.S. (2013) Analysis of Serum Zinc and Copper Concentrations in Hair Loss. *Annals of Dermatology* , 25, 405-409. <https://doi.org/10.5021/ad.2013.25.4.405>
136. Kim B.J. et al., Androgenetic alopecia in adolescents: a report of 43 cases // *J Dermatol*. 2006. T. 33. № 10. C. 696–9.
137. Kim B.J. et al. Modified basic and specific (BASP) classification for pattern hair loss. *Int J of Dermatology*, 2020; 59(1):60-65. doi.org/10.1111/ijd.14553
134. Kirby R.S. et al.,. *Men's Health*. : CRC Press, 2009.
138. Kligman A.M. The comparative histopathology of male-pattern baldness and senescent baldness. // *Clin. Dermatol*. 1988. T. 6. № 4. C. 108–18.
139. Kosman M.E. Evaluation of a new antihypertensive agent. Minoxidil. // *JAMA*. 1980. T. 244. C. 73–75.
140. Krithivas K. et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men // *J Endocrinol*. 1999. T. 162. C. 137–142.
141. Kunz M., Seifert B., Trüeb R.M. Seasonality of hair shedding in healthy women complaining of hair loss // *Dermatology*. 2009. T. 219. C. 105–110.
142. Kwack M.H., Kim M.K., Kim J.C. et al. Dickkopf 1 promotes regression of hair follicles. *J Invest Dermatol*, 2012; 132 : 1554-1560
143. Lacarrubba F. et al. Videodermatoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss. // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2004. T. 5. № 3. C. 205–8.
144. Lachgar S. et al. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. // *Br. J. Dermatol*. 1998. T. 138. C. 407–411.

145. Latorre M., Troncoso R., Uauy R. Biological Aspects of Copper. In *Clinical and Translational Perspectives on Wilson Disease*, 2019: 25-31. AcademicPress.
146. Lee, Won-Soo et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification.” *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007; 57 (1): 37-46 .
147. Lee W.S. et al. Analysis of familial factors using the basic and specific (BASP) classification in Korean patients with androgenetic alopecia // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011. T. 65. C. 40–47.
148. Lee W.S. et al. Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification--the Asian Consensus Committee guideline. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013. T. 27. № 8. C. 1026–34.
149. Lee S, Kim BJ, Lee CH, Lee WS. Increased prevalence of vitamin D deficiency in patients with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1214–21
150. Leyden J., Dunlap F., Miller B. et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999; 40 (6): 930-937
151. Leo M. S., Kumar A. S., Kirit R., Konathan R., Sivamani R. K. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *Journal of cosmetic dermatology*, 2015; 14(4): 315-323.
152. Lengg N, Heidecker B, Seifert B, Trüeb RM. Dietary supplement increases anagen hair rate in women with telogen effluvium: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Therapy.* 2007;4:59–65
153. Levy L.L., Emer J.J. Female pattern alopecia: current perspectives. // *Int. J. Womens. Health.* 2013. T. 5. C. 541–56.

154. Levy-Nissenbaum E. et al. Confirmation of the association between male pattern baldness and the androgen receptor gene. // *Eur. J. Dermatol.* 2005. T. 15. № 5. C. 339–40.
155. Li M. et al. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: Possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil // *J. Invest. Dermatol.* 2001; 117: 1594–1600.
156. Lie C, Liew CF, Oon HH. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):54–61
157. Lin X., Meng X., Song Z. Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Am J Transl Res* 2019;11(9):5285-5300
158. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017;57(1):9–17
159. Lu N. Z., Wardell S. E., Burnstein K. L. et al. International Union of Pharmacology. LXXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacological reviews*, 2006;58(4):782—797
160. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. // *Br. J. Dermatol.* 1977. T. 97. C. 247–254.
161. Madaan A, Verma R, Singh AT, Jaggi M. Review of hair follicle dermal papilla cells as in vitro screening model for hair growth. *Int J CosmetSci.* 2018;40(5):429–450. doi: 10.1111/ics.12489.
162. Maqbool A, Kousar S, Ali A, Hussain T, Babar ME, Ali Y. Androgen Receptor (AR) gene polymorphism rs6152 is associated with androgenetic alopecia. *Biomedical Letters* 2019; 5(2):120-125.
163. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B₁₂ deficiency. *J Health Res Rev.* 2014;1(1):5–9

164. Marcińska M. et al. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness. // PLoS One. 2015. T. 10. № 5. C. e0127852.
165. Marzban S., Amani B., &Asgharzadeh A. Safety and Efficacy of Mesotherapy in the Treatment of Androgenetic Alopecia: A Systematic Review. Health Technology Assessment in Action. 2017; 1(2):e14078. doi.org/10.5812/htaa.14078
166. McDonough P.H., Schwartz R.A. Adolescent androgenic alopecia. // Cutis. 2011. T. 88. № 4. C. 165–8.
167. McElwee K.J., Shapiro J.S. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. // Skin Therapy Lett. 2012. T. 17. C. 1–4.
168. Meisheri KD, Johnson GA, Puddington L. Enzymatic and nonenzymatic sulfation mechanisms in the biological actions of minoxidil. Biochem Pharmacol 1993; 45: 271–9
169. Melo D. F., de Mattos Barreto T., Plata G. T., Araujo L. R., &Tortelly V. D. Excellent response to mesotherapy as adjunctive treatment in male androgenetic alopecia. Journal of cosmetic dermatology, 2020; 19(1): 75-77.
170. Messenger A.G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. British Journal of Dermatology, 2004; 150: 186–194.
171. Metwally D., Abdel-Fattah R., &Hilal R. F. Comparative study for treatment of alopecia areata using carboxy therapy, intralesional corticosteroids, and a combination of both. Archives of Dermatological Research, 2021; 1-16.
172. Miteva M. A comprehensive approach to hair pathology of horizontal sections. // Am. J. Dermatopathol. 2013. T. 35. C. 529–40.
173. Miteva M., Tosti A. Hair and scalp dermatoscopy. // J. Am. Acad. Dermatol. 2012. T. 67. № 5. C. 1040–8.

174. Mysore V., Parthasaradhi A., Kharkar R. D., Ghoshal A. K., Ganjoo A., Ravichandran G., Saraswat A., Shah Y., Singh M., Remadevi T. J., & Matte P. Expert consensus on the management of Telogen Effluvium in India. *International journal of trichology*, 2019; 11(3): 107–112. doi.org/10.4103/ijt.ijt_23_19
175. Mulloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347:90–6.
176. Narad S. et al. Hormonal profile in Indian men with premature androgenetic alopecia. // *Int. J. Trichology*. 2013. T. 5. № 2. C. 69–72.
177. Nesari, A., Mansouri M. T., Khodayar M. J., Rezaei M. Preadministration of high-dose alpha-tocopherol improved memory impairment and mitochondrial dysfunction induced by proteasome inhibition in rat hippocampus. *Nutr. Neurosci.* 2019 DOI: 10.1080/1028415X.2019.1601888
178. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 2003;121(6):1561–4
179. Nishiyama H. T. Role of TGF-beta2 in the human hair cycle. *J DermatolSci*, 2004;35: 9-18
180. Nieschlag E., Behre H. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. : Springer Science & Business Media, 2013.
181. Norwood O.T. Male pattern baldness: classification and incidence. // *South. Med. J*. 1975. T. 68. № 11. C. 1359–65.
182. Ocampo-Garza S. S., Fabbrocini G., Ocampo-Candiani J., Cinelli E., & Villani A. Micro needling: A novel therapeutic approach for androgenetic alopecia, A Review of Literature. *Dermatologic Therapy*, 2020; 33(6): e14267.
183. Olsen E.A. et al. Topical minoxidil in early male pattern baldness. // *J. Am. Acad. Dermatol.* , 1985; 13(2):185-192

184. Olsen E.A. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. T. 48. № 2. C. 253–62.
185. Olsen E.A. Female pattern hair loss and its relationship to permanent/cicatricial alopecia: a new perspective. // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2005. T. 10. № 3. C. 217–21.
186. Olsen E.A. Hair Disorders // *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology: Third Edition.* , 2011. C. 1–35.
187. Olsen E.A., DeLong E.R., Weiner M.S. Long-term follow-up of men with male pattern baldness treated with topical minoxidil. *J. Am. Acad. Dermatol.* , 1987; 16(3):688-695. doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70089-9
188. Otberg N., Finner A. M., Shapiro J. Androgenetic Alopecia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2007; 36(2): 379-398
189. Ozturk P., Kurutas E., Ataseven A., Dokur N., Gumusalan Y., Gorur A., Tamer L. and Inaloz S. BMI and Levels of Zinc, Copper in Hair, Serum and Urine of Turkish Male Patients with Androgenetic Alopecia. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2014; 28: 266-270. doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.03.003
190. Özcan D., Özen Ä., Seçkin D. Vertical vs. transverse sections of scalp biopsy specimens: A pilot study on the comparison of the diagnostic value of two techniques in alopecia // *Clin. Exp. Dermatol.* 2011. T. 36. C. 855–863.
191. Paik J.H. et al., The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. // *Br. J. Dermatol.* 2001. T. 145. № 1. C. 95–9.
192. Panda S. A review on regulation of gene in eukaryotes. *Int J Bioassays.* 2016;5(8):4729–4732. doi: 10.21746/ijbio.2016.08.001
193. Park S.-Y., Lee W.-S. Impact of phototrichogram education on satisfaction of patients with androgenetic alopecia in clinical practice // *J. Dermatol.* 2014. T. 41. № 8. C. 773–774.

194. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A review of the use of biotin for hair loss. *Skin Appendage Disord.* 2017;3:166-169.
195. Pirastu N, Joshi PK, deVries PS. et al. GWAS for male-pattern baldness identifies 71 susceptibility loci explaining 38% of the risk. *Nat. Commun.* 2017; 8(1):1584
196. Pyo H.K., Yoo H.G., Won C.H. et al. The effect of tripeptide-copper complex on human hair growth *in vitro*. *Arch Pharm Res*, 2007;30:834-839
197. Plonka PM. et al. Zinc as an ambivalent but potent modulator of murine hair growth *in vivo*— preliminary observations. *Exper.Dermat.*, 2005; 14(11): 844-853. doi.org/10.1111/j.1600-0625.2005.00365.x
198. Poonia K. et al. NonScarring Diffuse Hair Loss in Women: a Clinico-Etiological Study from tertiary care center in North-West India. *JCD*, 2019; 18(1):401-407. doi.org/10.1111/jocd.12559
199. Pottelbergh I. Van et al. Lack of influence of the androgen receptor gene CAG-repeat polymorphism on sex steroid status and bone metabolism in elderly men // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001. T. 55. C. 659–666.
200. Price V.H. Androgenetic alopecia in women // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* , 2003. C. 24–27.
201. Price V. H., Menefee E., Sanchez M., Ruane P., Kaufman K. D. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002; 46(4): 517-523
202. Prie B.E., Iosif L., Tivig I., Stoian I., Giurcaneanu C. Oxidative Stress in Androgenetic Alopecia. *Journal of Medicine and Life*, 2016; 9: 79-83
203. Prodi D.A. et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. // *J. Invest. Dermatol.* 2008. T. 128. № 9. C. 2268–70.

204. Rajender S., Singh L., Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. // *Asian J. Androl.* 2007. T. 9. C. 147–179.
205. Rajendrasingh JR. Role of Non Androgenic Factors in Hair loss and Hair Regrowth. *J Cosmo Trichol*, 2017; 3: 118. doi: 10.4172/2471-9323.1000118
206. Rajendrasingh R.R. (2018) Nutritional Correction for Hair Loss, Thinning of Hair, and Achieving New Hair Regrowth. In: Pathomvanich D., Imagawa K. (eds) *Practical Aspects of Hair Transplantation in Asians*. Springer, Tokyo
207. Rajput RJ. Controlled clinical trial for evaluation of hair growth with low dose cyclical nutrition therapy in men and women without the use of finasteride. *PlastAesthetRes*, 2017;4:161-73
208. Rakowska A. et al. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. // *Int. J. Trichology*. 2009. T. 1. № 2. C. 123–30.
209. Randall V.A. Molecular Basis of Androgenetic Alopecia // *Aging Hair*. 2010. C. 9–24.
210. Randall V.A., Ebling F.J. Seasonal changes in human hair growth. // *Br. J. Dermatol.* 1991. T. 124. C. 146–151.
211. Randall V.A., Hibberts N.A., Hamada K. A comparison of the culture and growth of dermal papilla cells from hair follicles from non-balding and balding (androgenetic alopecia) scalp. // *Br. J. Dermatol.* 1996. T. 134. C. 437–444.
212. Randall V.A., Thornton M.J., Messenger A.G. Cultured dermal papilla cells from androgen-dependent human hair follicles (e.g. beard) contain more androgen receptors than those from non-balding areas of scalp // *J. Endocrinol.* 1992. T. 133. C. 141–147.
213. Randall VA, Thornton MJ, Hamada K, Messenger AG. Androgen action in cultured dermal papilla cells from human hair follicles. *Skin pharmacology : the official journal of the Skin Pharmacology Society* 1994; 7:20-26

214. Randall VA . Androgens and hair growth. *DermatolTher* , 2008;21:314–328. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.00214.x>
215. Rathnayake D., Sinclair R. Male androgenetic alopecia. // *Expert Opin. Pharmacother.* 2010. T. 11. № 8. C. 1295–304.
216. RhieA, SonH-Y, KwakSJ, LeeS, KimDY, LewB-L, et al. Genetic variations associated with response to dutasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *PLoS ONE*, 2019; 14(9): e0222533.
217. Rhodes T. et al. Prevalence of male pattern hair loss in 18-49 year old men. // *Dermatol. Surg.* 1998. T. 24. № 12. C. 1330–2.
218. Reichrath J, Schilli M, Kerber A, Bahmer FA, Czarnetzki BM, Paus R. Hair follicle expression of 1,25dihydroxyvitamin D3 receptors during the murine hair cycle. *Br J Dermatol.* 1994;131(4):477–82
219. Rhie A, Son H-Y, Kwak SJ, Lee S, Kim DY, Lew B-L. et al. Genetic variations associated with response to dutasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *PLoS ONE*, 2019; 14(9): e0222533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222533>
220. Richards J.B. et al. Male-pattern baldness susceptibility locus at 20p11. // *Nat. Genet.* 2008. T. 40. № 11. C. 1282–4.
221. Rinaldi S., Bussa M., Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2016; 20(1):54–58
222. Rizer RL, Stephens TJ, Herndon JH, Sperber BR, Murphy J, Ablon GR. A marine protein-based dietary supplement for subclinical hair thinning/loss: results of a multisite, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int J Trichol.* 2015;7:156–66
223. Rodrigues B. L., Montalvão S. A., Cancela R. B., Silva F. A., Urban A., Huber S. C., ... & Annichinno-Bizzacchi J. M. Treatment of male pattern alopecia

- with platelet-rich plasma: a double-blind controlled study with analysis of platelet number and growth factor levels. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2019; 80(3): 694-700.
224. Roller Louis and Gowan Jenny. Disease state management: Hair and hair loss [online]. *AJP: The Australian Journal of Pharmacy*, Vol. 101, No. 1191, Feb 2020: 60-69
225. Rossi A., Anzalone A., Fortuna M. C., Caro G., Garelli V., Pranteda G., &Carlesimo M. Multi-therapies in androgenetic alopecia: Review and clinical experiences. *Dermatologic Therapy*, 2016; 29(6): 424–432. <https://doi.org/10.1111/dth.12390>
226. Rudnicka L. et al. Trichoscopy: a new method for diagnosing hair loss. // *J. Drugs Dermatol*. 2008. T. 7. № 7. C. 651–4.
227. Rudnicka L. et al. Trichoscopy update 2011. // *J. Dermatol. Case Rep*. 2011. T. 5. № 4. C. 82–8.
228. Rudnicka L. et al. Presence and future of dermoscopy // *Expert Rev. Dermatol*. 2014.
229. Rushton D.H. et al. Natural progression of male pattern baldness in young men. // *Clin. Exp. Dermatol*. 1991. T. 16. № 3. C. 188–92.
230. Rushton H.D, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36:421–427. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01470.x
231. Rushton DH. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol*, 2002;27:396-404
232. Saitoh M., Uzuka M., Sakamoto M. Human hair cycle. // *J. Invest. Dermatol*. 1970. T. 54. C. 65–81.

233. Sadiq M., Akram N.A., Ashraf M. et al. Alpha-Tocopherol-Induced Regulation of Growth and Metabolism in Plants Under Non-stress and Stress Conditions. *J. Plant Growth Regul.*, 2019; 38: 1325–1340 doi.org/10.1007/s00344-019-09936-7
234. Sadgrove N. J. The new paradigm for androgenetic alopecia and plant-based folk remedies: 5 α -reductase inhibition, reversal of secondary microinflammation and improving insulin resistance. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018; 227:206-236. doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.009.
235. Sánchez P, Serrano-Falcón C, Torres JM, et al. 5 α -Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. *ArchDermatolRes.* 2018;310(1):77–83
236. Sanke S. et al. Study of serum vitamin D levels in men with premature androgenetic alopecia. *Int J of Dermatology*, 2020;59(9):1113-1116
237. Saraogi P.P., Dhurat R.S. Automated Digital Image Analysis (TrichoScan®) for Human Hair Growth Analysis: Ease versus Errors. // *Int. J. Trichology.* 2010. T. 2. № 1. C. 5–13.
238. Saceda-Corralo D., Rodrigues-Barata A. R., Vano-Galvan S., Jaen-Olasolo P. Mesotherapy with dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. *International journal of trichology*, 2017; 9(3): 143
239. Sawaya M.E., Price V.H. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. // *J. Invest. Dermatol.* 1997. T. 109. № 3. C. 296–300.
240. Shapiro J., Ho A., Sukhdeo K., Yin L., Sicco K. L. Evaluation of platelet-rich plasma as a treatment for androgenetic alopecia: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020; 83(5): 1298-1303.
241. Shetty V., Eram H., Goel S., Babu A. M. Dermoscopic study of hair loss in females and its correlation with serum ferritin levels. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists.* 2019; 29(3): 322-327

242. Shin JW., Chung EH., Kim MB. et al. Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgenetic alopecia using the basic and specific classification system. 2019; 46(2):139-143. doi.org/10.1111/1346-8138.14719
243. Scheede S. et al. Qualification of a new and precise automatic tool for the assessment of hair diameters in phototrichograms // *Ski. Res. Technol.* 2011. T. 17. № 2. C. 186–195.
244. Schmidt J.B. Hormonal basis of male and female androgenic alopecia: clinical relevance. // *Skin Pharmacol.* 1994. T. 7. № 1-2. C. 61–6.
245. Schmidt J.B., Lindmaier A., Spona J. Hormonal Parameters in Androgenetic Hair Loss in the Male // *Dermatology.* 1991a. T. 182. № 4. C. 214–217.
246. Schmidt J.B., Lindmaier A., Spona J. Hormonal parameters in androgenetic hair loss in the male. // *Dermatologica.* 1991b. T. 182. № 4. C. 214–7.
247. Schweikert H.U., Wilson J.D. Regulation of human hair growth by steroid hormones. I. Testosterone metabolism in isolated hairs. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974. T. 38. № 5. C. 811–9.
248. Sehgal V.N. et al. Male pattern androgenetic alopecia. // *Skinmed.* 2006. T. 5. № 3. C. 128–35.
249. Serrano-Falcón C., Fernández-Pugnaire M.A., Serrano-Ortega S. Hair and Scalp Evaluation: The Trichogram // *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.* 2013. T. 104. № 10. C. 867–876.
250. Serup J., Jemec G., Grove G. *Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin, Second Edition.* : CRC Press, 2006.
251. Severi G. et al., Androgenetic alopecia in men aged 40-69 years: prevalence and risk factors. // *Br. J. Dermatol.* 2003. T. 149. № 6. C. 1207–13.
252. Sewell LD, Elston DM, Dorion RP. “Anisotrichosis”: a novel term to describe pattern alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(5):856. doi:10.1016/j.jaad.2007.01.020

253. Scott et al. The growing hair roots of the human scalp and morphologic changes therein following amethopterin therapy. *J of Invest Dermat*, 1957: 197-204
254. Shatalebi M.A., Rafiei Y. Preparation and evaluation of minoxidil foamable emu oil emulsion. // *Res. Pharm. Sci.* 2014. T. 9. № 2. C. 123–33.
255. Shin H.S. et al. Efficacy of 5% minoxidil versus combined 5% minoxidil and 0.01% tretinoin for male pattern hair loss: a randomized, double-blind, comparative clinical trial. // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2007. T. 8. C. 285–290.
256. Shin H., Yoo, H. G., Inui, S., Itami, S., Kim, I. G., Cho, A. R., ... & Won, C. H. Induction of transforming growth factor-beta 1 by androgen is mediated by reactive oxygen species in hair follicle dermal papilla cells. *BMB reports*, 2013;46(9): 460
257. Shin JW., Chung EH., Kim MB. et al. Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgenetic alopecia using the basic and specific classification system. 2019;46(2):139-143. doi.org/10.1111/1346-8138.14719
258. Sinclair R. et al. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004. T. 51. № 2. C. 189–199.
259. Sinclair R.D. Male androgenetic alopecia (Part II) // *J. Men's Heal. Gend.* 2005. T. 2. № 1. C. 38–44.
260. Sinclair R, Torkamani N, Jones L. Androgenetic alopecia: new insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss. *F1000Res.* 2015;4(F1000 Faculty Rev):585. Published 2015 Aug 19. doi:10.12688/f1000research.6401.1
261. Skalnaya MG. Copper deficiency a new reason of androgenetic alopecia? In: *Pharmacology and nutritional intervention in the treatment of disease*. Chapter 17. 2014. Pp. 337–348. doi: 10.5772/58416

262. Solomon A.R. The transversely sectioned scalp biopsy specimen: the technique and an algorithm for its use in the diagnosis of alopecia. // *Adv. Dermatol.* 1994. T. 9. C. 127–157; discussion 158.
263. Sobhy N, Aly H, El Shafee A, El Deeb M. Evaluation of the effect of injection of dutasteride as mesotherapeutic tool in treatment of androgenetic alopecia in males. *Our Dermatol Online.* 2013;4(1):40–5. doi: 10.7241/ourd.20131.08.
264. Stárka L., Hill M., Poláček V. [Hormonal profile in men with premature androgenic alopecia]. // *Sborník lékařský.* 2000. T. 101. № 1. C. 17–22.
265. Stefanato C.M. Histopathology of alopecia: A clinicopathological approach to diagnosis // *Histopathology.* 2010. T. 56. C. 24–38.
266. Stanhewicz A.E., Kenney W.L. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr. Rev.*, 2017; 75: 61–70
267. Stanger O, Wonisch W. Enzymatic and non-enzymatic antioxidative effects of folic acid and its reduced derivatives. *SubcellBiochem.* 2012;56:131–61. doi: 10.1007/978-94-007-2199-98.
268. Stevens J., Khetarpal S. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature and proposed treatment protocol. *Internationaljournalofwomen'sdermatology*, 2019; 5(1): 46-51.
269. Suchonwanit P., Iamsumang W., Leerunyakul K. Topical finasteride for the treatment of male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: a review of the current literature. *Journal of Dermatological Treatment*, 2020; DOI: [10.1080/09546634.2020.1782324](https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1782324)
270. Tang P.H. et al., A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. // *Singapore Med. J.* 2000. T. 41. № 5. C. 202–5.
271. L. Tao, Y. Zheng, Z. Shen, Y. Li, X. Tian, X. Dou, J. Qian, H. Shen Psychological stress-induced lower serum zinc and zinc redistribution in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2013; 155 pp. 65-71, [10.1007/s12011-013-9762-0](https://doi.org/10.1007/s12011-013-9762-0)

272. Tomita Y., Tomida S., Hasegawa Y., Suzuki Y., Shirakawa T., Kobayashi T., Honda H. Artificial neural network approach for selection of susceptible single nucleotide polymorphisms and construction of prediction model on childhood allergic asthma. *BMC Bioinforma.* 2004; 5: 120. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-5-120>
273. Thompson I.M. et al.. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. // *N. Engl. J. Med.* 2003. T. 349. № 3. C. 215–24.
274. Thompson JM, Li T, Park MK, Qureshi AA, Cho E. Estimated serum vitamin D status, vitamin D intake, and risk of incident alopecia areata among US women. *Arch Dermatol Res.* 2016; 308(9):671–6
275. Thompson JM, Mirza MA, Park MK, Qureshi AA, Cho E. The role of micronutrients in alopecia areata: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(5):663–79.
276. Torres F. Alopecias - Practical Evaluation and Management / под ред. D. Ioannides, A. Tosti. : S. Karger AG, 2015.
277. Tosti A., Iorizzo M., Piraccini B.M. Androgenetic alopecia in children: report of 20 cases. // *Br. J. Dermatol.* 2005. T. 152. № 3. C. 556–9.
278. Tosti A., Torres F. Dermoscopy in the diagnosis of hair and scalp disorders. // *Actas Dermosifiliogr.* 2009. T. 100 Suppl . C. 114–9.
279. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54:824–844. DOI: 10.1016/j.jaad. 2005.11.1104
280. Trüeb R. M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Experimental Gerontology*, 2002;37(8-9):981-990.
281. Trüeb R.M. Pharmacologic interventions in aging hair. // *Clin. Interv. Aging.* 2006. T. 1. № 2. C. 121–9.

282. Trüeb R.M. [Hormones and hair growth]. // *Hautarzt*. 2010. T. 61. № 6. C. 487–95.
283. Trüeb RM. Systematic approach to hair loss in women. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:284–97
284. Trueb R.M., Lee W.S. *Male Alopecia : Guide to Successful Management*. : Springer International Publishing AG, 2014.
285. Trüeb RM. Serum biotin levels in women complaining of hair loss. *Int J Trichology*. 2016;8(2):73–77.
286. Tsuboi R. et al. Guidelines for the management of androgenetic alopecia // *J. Dermatol*. 2012. T. 39. № 2. C. 113–20.
287. Tully A.S., Schwartzenberger J., Studdiford J. Androgenic Alopecia // *J. Mens. health*. 2010. T. 7. C. 270–277.
288. Ullah I, Paracha MM, Khan ZU, Shahzad A, Zahoor H, Khan M, Bakhtiar R. The relationship of serum ferritin levels, in female patients with Telogen Effluvium: A case control study. *J MedSci* 2019; 27: (2) 116-119
289. Upton J.H., Hannen R.F., Bahta A.W., Farjo N., Farjo B. and Philpott M.P. Oxidative Stress-Associated Senescence in Dermal Papilla Cells of Men with Androgenetic Alopecia. *Journal of Investigative Dermatology*, 2015;135: 1244-1252.
290. Uriu-adams J. Y., & Keen C. L. Copper , oxidative stress , and human health, 2005; 26; 268–298. doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.015
291. Urysiak-Czubatka I., Kmiec M.L., Broniarczyk-Dyła G. Assessment of the usefulness of dihydrotestosterone in the diagnostics of patients with androgenetic alopecia. // *Postępy dermatologii i Alergol*. 2014. T. 31. № 4. C. 207–15.
292. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *NutritionReviews*, 2009; 67(1): 69-72. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00163

293. Valko M. , Morris H. , Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*, 2005;12: 1161-1208.
294. Vujovic A., Marmol V. Del. The female pattern hair loss: review of etiopathogenesis and diagnosis. // *Biomed Res. Int.* 2014. T. 2014. C. 767628.
295. Walsh S. et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. , 2005.
296. Waldstreicher J. et al. Effects of finasteride on dihydrotestosterone content of scalp skin in men with male pattern baldness. *J Invest Dermatol*, 1994; 102 : 615
297. Wang T.L. et al., Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. // *Br. J. Dermatol.* 2010. T. 162. № 4. C. 843–7.
298. West CE. Strategies to control nutritional anemia. *Am J Clin Nutr* 1996;64:789-90
299. Wester R.C. et al. Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. , 1984.
300. Whiting D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993. T. 28. № 5 Pt 1. C. 755–63.
301. Wilton L. et al. The safety of finasteride used in benign prostatic hypertrophy: a non-interventional observational cohort study in 14,772 patients. // *Br. J. Urol.* 1996. T. 78. C. 379–384.
302. Won C.H. et al. Dermal fibrosis in male pattern hair loss: a suggestive implication of mast cells. // *Arch. Dermatol. Res.* 2008. T. 300. № 3. C. 147–52.
303. Wortsman X., Guerrero R., Wortsman J. Hair morphology in androgenetic alopecia: sonographic and electron microscopic studies // *J Ultrasound Med.* 2014. T. 33. № 7. C. 1265–72.

304. Xiao, Q., Wang, L., Supekar, S. et al. Structure of human steroid 5 α -reductase 2 with the anti-androgen drug finasteride. *Nat Commun*, 2020; 11: 5430
305. Xu F. et al., Prevalence and types of androgenetic alopecia in Shanghai, China: a community-based study. // *Br. J. Dermatol.* 2009. T. 160. № 3. C. 629–32.
306. Xu L., Shihong Zhang, Wei Chen, Lailai Yan, Yan Chen, Hua Wen, Duojuan Liu, Joshua D.Rosenblat, Jingyu Wang, Bing Cao. Trace elements differences in the depression sensitive and resilient rat models. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020; 529 (2):204-209.
307. Yap CX, Sidorenko J, Wu Y. et al. Dissection of genetic variation and evidence for pleiotropy in male pattern baldness. *Nat Commun.* 2018;9 (1):5407. doi: 10.1038/s41467-018-07862-y.
308. Yepuri V., &Venkataram M. Platelet-rich plasma with microneedling in androgenetic alopecia: Study of efficacy of the treatment and the number of sessions required. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 2021; 14(2): 184.
309. Yip L. et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss // *Br. J. Dermatol.* 2009. T. 161. C. 289–294.
310. 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. T. 52. № 2. C. 81–8.
311. Yun SS, Park JH, Na YC. Hair diameter variation in different vertical regions of the occipital safe donor area. *Arch Plast Surg.* 2017;44(4):332–336. doi:10.5999/aps.2017.44.4.332
312. Zhang Z., Beck M.W., Winkler D.A., Huang B., Sibanda W., Goyal H. Written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Opening the black box of neural networks: methods for interpreting neural network models in clinical applications. *Ann. Transl. Med.*, 2018; 6 (11): 216. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.05.3>

313. Zhang Y., Kato H., Sato H. et al. Folic acid-mediated mitochondrial activation for protection against oxidative stress in human dental pulp stem cells derived from deciduous teeth. *Biochemical and biophysical research communications*, 2019; 508(3): 850-856.
314. Zhou X. Roles of androgen receptor in male and female reproduction: lessons from global and cell-specific androgen receptor knockout (ARKO) mice. // *J. Androl.* 2010. T. 31. № 3. С. 235–43.
315. Zhuo F.L. et al. Androgen receptor gene polymorphisms and risk for androgenetic alopecia: a meta-analysis. // *Clin. Exp. Dermatol.* 2012. T. 37. № 2. С. 104–11.
316. Zittoun J. Anémies par trouble du métabolisme des folates, de la vitamine B12 et des transcobalamines [Anemias due to disorder of folate, vitamin B12 and transcobalamin metabolism]. *La Revue du Praticien (in French)*, 1993; 43 (11): 1358–63.
317. Zitzmann M. et al. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001. T. 55. С. 649–657.
318. Zgonc Škulj, A., Poljšak, N., Kočevar Glavač, N. *et al.* Herbal preparations for the treatment of hair loss. *Arch Dermatol Res*, 2020; **312**: 395–406
319. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошкалова И.А., Соколовский Е. В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. СПб.: СОТИС; 2003
320. Ачкасов Е.Е. и др. Применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике // *Биомедицина*. 2013. Т. 1. № 4. С. 46–59.
321. Беречикидзе Т.Т. Клинико-патогенетический подход к терапии нерубцовых алопеций: дис.....канд. мед. наук:14.01.10. Москва: , 2014, 24 с.

322. Божченко А.А., Самцов А.В. Поражение сально-волосяного аппарата при андрогенетической алопеции: некоторые аспекты нарушений тканевого метаболизма и современные подходы к их коррекции // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2009. № 1(25). С. 59–63.
323. Болотная Л.А. Лечение андрогенетической алопеции с позиций доказательной медицины // Дерматологія та венерологія. 2012. Т. 58. № 4. С. 10–16.
324. Гаджигороева А.Г. Миноксидил в лечении алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 5. С. 87–93.
325. Грищенко Ю.В. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии андрогенетической алопеции у женщин. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. Москва: , 2011.
326. Кардашова Д.З. и др. Комплексный подход - основа эффективного лечения алопеции // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012. № 1. С. 58–63.
327. Кардашова Д.З. и др. Современные подходы к лечению диффузной алопеции у пациентов разных возрастных групп // Terra Medica. 2013. № 2. С. 35–38.
328. Костиленко Ю.П., Тихонова О.А. Особенности строения кожи волосистого отдела головы мужчин при андрогенной алопеции // Морфологія. 2009. Т. 3. № 3. С. 60–65.
329. Липова Е.В., Покровский К.А., Грязева Н.В. Опыт применения аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в лечении длительно незаживающих ран кожи // Анналы хирургии. 2012. № 5. С. 41–44.
330. Мареева А.Н. Роль полиморфизма гена андрогенового рецептора и неслучайной инактивации хромосомы X в патогенезе андрогенной алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 6. С. 130–134.

331. Мареева А.Н. Особенности клинических проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 1. С. 103–107.
332. Мареева Е.Б., Воронкова Н.Б. Первичные рубцовые алопеции // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 3. С. 472–476.
333. Моргулис Ю.А. Гормональная заместительная терапия в лечении себорейного дерматита, розацеа и преждевременного выпадения волос у женщин в периоде менопаузы. Автореф. на соиск. канд. мед. наук. Москва: , 2010.
334. Нефедова Е.Д. Болезни волос в практике дерматовенеролога // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. № 3. С. 19–22.
335. Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Вертиева Е.Ю. Андрогенетическая алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 3. С. 53–57.
336. Пац Н.В. Лечение алопеции у детей // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2006. Т. 3. № 15. С. 8–11.
337. Пащенко Е.Ю., Олисова О.Ю., Ткаченко С.Б. Оценка эффективности комплексного лечения диффузной алопеции // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 91–94.
338. Самцов А.В., Божченко А.А. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. 2006а. Т. 14. № 15(267). С. 1141–1144.
339. Самцов А.В., Божченко А.А. Медикаментозная терапия андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Клиническая дерматология и венерология. 2006б. № 1. С. 11–17.
340. Самцов А.В., Божченко А.А. Андрогенетическая алопеция: некоторые аспекты нарушений тканевого метаболизма сально-волосяного аппарата и

современные подходы к их коррекции // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 4. С. 4–8.

341. Тимошкова Е.Н., Левин М.М., Лосева В.А. Лечение алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. 1986. № 3. С. 56–58.

342. Тихонова О.А. Некоторые особенности строения кожи волосистой части головы мужчин при андрогенной алопеции // Мир медицины и биологии. 2013. Т. 9. № 3-1 (39). С. 47–50.

343. Фесай О.А. и др. САG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигозооспермией из Украины // Цитология и генетика. 2009b. № 6. С. 45–51.

344. Юцковская Я.А., Малова Т.А., Ерёменко И.Е. Андрогензависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе // Клиническая дерматология и венерология. 2010. № 5. С. 84–89.