

УДК 616.594.14:616.379-008.64

Е. В. ЛЕМЕШКО¹, А. И. ШАРКО²

АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ У ЖЕНЩИН: ПАТОГЕНЕЗ И РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

¹ Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

² Общество с ограниченной ответственностью «Гравитадиагностик», Минск, Республика Беларусь

В представленной статье обобщены современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях клинических проявлений андрогенной алопеции (АА). Проведен анализ механизмов возникновения и роли инсулинорезистентности в развитии заболевания, разобраны значимые факторы, контролирующие цикл роста волоса фолликула при андрогенной алопеции. Рассмотрены современные методы диагностики и терапии АА.

Ключевые слова: андрогенная алопеция, инсулинорезистентность, алопеция у женщин, рецепторы андрогенов.

Введение. Одним из самых актуальных направлений в современной дерматологии и косметологии является изучение этиологии и патогенеза андрогенной алопеции (АА) и совершенствование методов лечения выпадения волос. Патогенез алопеции неоднороден и существующие теории патофизиологических процессов не полностью раскрывают механизмы выпадения волос, чем и обусловлен повышенный интерес ученых к этой проблеме.

Волосы играют большое значение в жизни человека, влияя как на самооощущение человека, так и на социальные взаимоотношения. Согласно исследованиям 50 % лиц мужского пола к 50 годам подвержены данному заболеванию [45]. У женщин АА встречается реже и к 30 годам это состояние отмечается у 2–5 % женщин, а к 70 годам – увеличивается до 40 %. Реальный процент заболеваемости недостаточно изучен, так как пациенты, считая повышенное выпадение волос вариантом нормы, не всегда обращаются за медицинской помощью в дебюте заболевания. На приеме врач в большинстве случаев видит состояние с выраженными эстетическими изменениями, когда становится заметным расширение пробора и кожа головы заметно просвечивает через волосы.

Впервые термин «андрогенетическая алопеция» в современном его понимании ввел американский дерматолог и разработчик методики пересадки волос Норман Орендтрайх в 1988 году. Этим термином он обозначил заболевание, характеризующееся прогрессирующим поредением и истончением волос как у мужчин, так и у женщин. В современном мире андрогенная алопеция описывается как заболевание, обусловленное генетической предрасположенностью и влиянием андрогенов (дигидротестостерона, ДГТ), возникает еще в период полового созревания, становится клинически значимой в возрасте 20–45 лет и продолжается всю жизнь. Действие андрогенов на волосах фолликул осуществляется локально посредством увеличения плотности рецепторов.

Нарастающая потеря волос у женщин при АА формируется в результате постепенного превращения терминальных фолликулов крупных пигментированных волос в андрогензависимых зонах в мелкие фолликулы, образующий тонкие, гипопигментированные волосы под влиянием мужских половых гормонов [49].

Согласно многочисленным исследованиям, существует прямая связь между облысением и содержанием макро- и микроэлементов в организме человека (их избыток, дефицит или дисбаланс) [40], нарушениями в гормональном статусе и метаболизмом веществ. Также существуют исследования [1], связывающие активацию инсулином андрогенных рецепторов с потерей волос у женщин. Практически замечено [6], что женщины в меньшей мере отвечают на терапию АА ингибиторами 5-альфа-редуктазы, которая предотвращает превращение тестостерона в более активный дигидротестостерон. Согласно этим наблюдениям, можно предположить, что в этих случаях определяющее влияние имеет не уровень андрогенов, а повышенная чувствительность фолликулов к ним. Изучение роли метаболических нарушений в развитии андрогенной алопеции актуально и имеет важное научно-практическое значение.

Анатомические особенности и жизненный цикл волоса фолликула. Составляющие волос части включают соединительнотканное влагалище, наружное и внутренне корневые влагалища, кутикулу, корковое и мозговое вещество. Важной зоной, ответственной за процессы регенерации и роста, является область волоса сосочка, который является продолжением соединительнотканного влагалища и состоит из функционально активных фибробластов, пучков коллагеновых волокон, аморфного вещества, нервных волокон и одиночной капиллярной петли. Именно из дермального сосочка происходят многие растворимые факторы роста, основным из которых является фактор роста кератиноцитов. Инъекции фактора роста кератиноцитов голым мышам вызывают усиленный рост волос в участках инъекций, что указывает на вероятную необходимость фактора роста кератиноцитов для роста волос и волоса цикла [7].

Основное количество волосных фолликулов (ВФ) закладывается внутриутробно и при рождении их количество максимальное из возможного в течение жизни человека. Несмотря на то, что морфогенетическое формирование ВФ происходит один раз в жизни, цикл его развития повторяется многократно (происходит волнообразная замена старых волос на новые). Каждый волосной фолликул в течение жизни проходит 10–30 циклов [51]. Циклическое функционирование волоса фолликула носит регулярный характер и состоит из трех фаз:

1) Анагена, активной фазы роста волоса фолликула, продолжительность которой идёт непрерывно и длится от 2 до 7 лет. Длительность анагена определяет окончательную длину волос и изменяется в зависимости от участка тела. В фазе анагена в клетках дермального сосочка активируются факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелия сосудов и факторы роста стволовых клеток, которые паракринно влияют на фолликулярные кератиноциты и меланоциты;

2) Катагена, промежуточной короткой фазы инволюции, которая длится 10–14 дней и включает инволюцию волосных фолликулов вследствие апоптоза. В этой фазе происходит ингибирование факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста, фактор роста сосудистого эндотелия, фактор роста фибробластов и активация трансформирующего фактора роста и фактора некроза опухоли, которые аутокринно или паракринно действуют на волосной фолликул;

3) Телогена или фазы покоя, которая длится примерно 100 дней, что приводит к соотношению анагеновых и телогеновых волос примерно 9:1. По сравнению с фазой анагена волос становится светлее, уменьшается в диаметре и, при достижении воронки фолликула, выпадает. В среднем количество новых волос на коже головы в норме практически совпадает с количеством, которое теряется из-за выпадения (примерно 100 в день), тем самым обеспечивается равномерное покрытие кожи головы [44].

4) Относительно недавно в научных трудах появилось упоминание о четвертой фазе «кеноген», которая характеризует длительный период после выпадения волоса, во время которого волосной фолликул остается в латентном состоянии. Некоторые авторы считают, что эта фаза является показательным признаком андрогенной алопеции [16].

Миниатюризация ВФ является отличительной чертой АА. Это происходит в какой-то момент между фазой позднего катагена и ранней фазой анагена, затрагивая дермальный сосочек и дермальную оболочку, что приводит к уменьшению фолликула и сокращению фазы анагена до нескольких недель или месяцев. Фаза телогена не претерпевает значительных изменений, однако возможно ее умеренное удлинение. Таким образом, при андрогенной алопеции соотношение фаз анагена и телогена изменяется до 5:1. В процессе миниатюризации фолликулов помимо уменьшения длины и истончения волоса наблюдается значительное увеличение размеров и активности андроген-чувствительных сальных желез, что проявляется в повышенной жирности кожи головы [23].

Влияние половых гормонов на развитие андрогенной алопеции описал еще Аристотель в четвертом веке, когда заметил, что ни дети, ни евнухи не лысеют. В 1942 г. Джеймс Гамильтон впервые научно описал значение андрогенов в развитии андрогенной алопеции, когда на основании своих клинических наблюдений описал следующие факты:

- у мужчин, больных евнухоидизмом или кастрированных в пубертантном возрасте, волосы на волосистой части головы остаются нетронутыми, интактными;
- у мужчин, кастрированных в возрасте 14–19 лет, волосы не выпадают или наблюдается лишь незначительное облысение;
- у мужчин, больных АГА, кастрированных в возрасте 20–43 года, дальнейшего прогрессирования заболевания не происходит;

- введение препаратов тестостерона может спровоцировать выпадение волос у евнухоидов и кастрированных мужчин с генетической предрасположенностью к АГА;
- прекращение введения тестостерона останавливает выпадение волос [17].

Андрогены циркулируют в крови в связанном виде, чаще всего с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Определено, что концентрация ГСПГ у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин. Это связано с тем, что эстрогены стимулируют, а андрогены угнетают продукцию ГСПГ. Также депрессивным действием на уровень ГСПГ обладают недостаток тиреоидных гормонов, гиперинсулинемия (избыток инсулина подавляет продукцию ГСПГ в печени, тем самым повышая содержание в крови биологически активных фракций тестостерона) и избыток глюкокортикостероидов [52].

Установлено, что внутриклеточная концентрация андрогенов (особенно в андрогенчувствительных тканях) практически не зависит от циркулирующих уровней. Воздействие на ВФ происходит посредством активной формы мужского полового гормона тестостерона – дигидротестостерона (ДГТ). Превращение тестостерона в более мощный ДГТ происходит в предстательной железе, печени, головном мозге и коже под влиянием фермента 5-альфа-редуктазы в клетках дермального сосочка. 5-альфа-редуктазный дигидротестостерон связывается с рецептором андрогенов, после чего комплекс «гормон-рецептор» перемещается в ядро, где действует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию андроген-чувствительных генов факторов роста (инсулиноподобный фактор роста (ИФР) и прочие) [35]. Дигидротестостерон является внутриклеточным гормоном, имеет в пять раз более высокое сродство к рецептору андрогена и в 10 раз выше активность, чем тестостерон. Он активирует гены, отвечающие за миниатюризацию волосных фолликулов, в клетках дермального сосочка индуцирует секрецию факторов роста (трансформирующий фактор роста (ТФР) и другие), подавляющих рост и дифференцировку фолликулярных кератиноцитов, что и приводит к раннему наступлению фазы катагена [25]. Постепенное сокращение длительности стадии анагена обуславливает наличие тонких и коротких стержней волос у пациентов с АА.

Такой цикл реакций может быть вызван и менее активными андрогенами, к которым относится дегидроэпиандростерон (ДГЭА). ДГЭА имеет низкое сродство к андрогенным рецепторам, но под действием 5-альфа-редуктазы этот гормон может быть превращен в более активные метаболиты с высоким сродством к андрогенным рецепторам.

Антагонистом 5-альфа-редуктазы является фермент ароматаза, находящийся в клетках внутреннего и наружного корневого влагалища волосного фолликула. Разница клинической картины АА у мужчин и у женщин обусловлена наличием этого фермента. В затылочной области у мужчин и женщин и в лобной области у женщин находится более высокая концентрация ароматазы, которая преобразует в результате реакции ароматизации андрогены (тестостерон) в эстрогены (эстрадиол), что обуславливает отсутствие выпадения волос в этих областях. Эстрадиол оказывает обратные дигидротестостерону эффекты: стимулирует рост волос на голове, способствует увлажнению кожи, улучшает её текстуру и цвет [29].

Ответ волосных фолликулов на действие андрогенов изменяется в зависимости от участка тела. Так, фолликулы, расположенные в области подбородка, подмышечных впадин и лобка, увеличиваются в размерах, что известно, как «андрогенный парадокс», фолликулы теменной зоны волосистой части головы уменьшаются (наблюдается миниатюризация), а волосные фолликулы бровей и ресниц не претерпевают никаких изменений [43].

Исходя из этих данных следует, что для развития андрогенной алопеции необходимо наличие одного из тех факторов:

- повышение количества андрогенов в сыворотке крови;
- повышение количества андрогенных рецепторов;
- повышение уровня 5-альфа-редуктазы.

Клинические особенности АА у женщин. Существуют различия в клинической картине АА у женщин и мужчин, так как в волосных фолликулах у женщин в области лба на 40 % меньше андрогеновых рецепторов [33] и в 3 раза меньше фермента 5-альфа-редуктазы. АА у женщин прогрессирует медленнее, чем у мужчин, отличается характерным диффузным поредением волос, а не облысением в определенных местах. У мужчин активность 5-альфа-редуктазы в коже лобной области в два раза выше, чем в области затылка; активность ароматазы в обеих областях минимальна. У женщин активность 5-альфа-редуктазы в лобно-теменной области также в два раза выше, но общее количество этого фермента у женщин в два раза меньше, чем у мужчин [36]. Сохранение передней

линии волос у большинства женщин с АА можно объяснить высокой активностью ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, которые обладают антиандрогенным действием благодаря своей способности повышать уровень белков, связывающих половые гормоны.

У женщин АА может развиваться согласно трем моделям:

1. Модель Людвига. Характеризуется диффузной потерей волос в теменной области и персистирующей фронтальной линией роста волос. Классификация по Людвигу [10] включает три типа облысения, отражающих клинические стадии прогрессирующей АА у женщин:

- 1 степень – заметное истончение волос в пределах лобно-теменной зоны, расширение пробора, но краевая линия роста волос остается сохранной;
- 2 степень – выраженное разрежение волос в пределах лобно-теменной зоны;
- 3 степень – в пределах лобно-теменной зоны волосы полностью утрачены. Встречается менее, чем у 5 % женщин, страдающих андрогенной алопецией. Следует отметить, что у женщин с облысением по мужскому типу не может быть выставлена стадия по классификации Людвига.

2. Модель Гамильтона. Характеризуется битемпоральными залысинами, чаще наблюдается у женщин в менопаузе и у женщин с гиперандрогенией. Согласно наблюдениям J. Hamilton [18] частота АА у женщин зависит от возраста и появление глубоких лобно-височных залысин по мужскому типу с некоторой потерей границы волос в среднефронтальной части скальпа отмечается у 19 % женщин в возрасте до 50 лет.

3. Модель Олсена или «рождественской елки». Вариант потери волос, при котором облысение постепенно формируется вдоль центрального пробора с преимущественным разрежением волос по направлению ко лбу, и это явление также называют «фронтальным акцентированием». E. Olsen [31] отмечает частичную потерю волос по женскому типу по большей части в лобной части с сохранением границы роста волос на лбу у 48 % женщин в возрасте 15–70 лет.

Методы диагностики андрогенной алопеции. Современными диагностическими методами являются трихоскопия, фототрихография и биопсия. Для неинвазивной диагностики исследования кожи волосистой части головы используют метод трихоскопии, основанный на методе дерматоскопии. Метод был разработан группами дерматологов под руководством Лидии Рудницкой из Польши, Антонеллы Тости и Джузеппе Микали из Италии и Шигеки Инуи из Японии. При трихоскопии, даже на ранних стадиях андрогенной алопеции, АА характеризуется прогрессирующей миниатюризацией фолликулов. Также наиболее ранним диагностическим признаком АА считается разность диаметров стержней волос более 20 % [15].

Специфическим трихоскопическим признаком АА является перипилярный знак, обнаруживаемый на ранних стадиях патологического процесса. Он представляет собой коричневое кольцо вокруг волосного фолликула около 1 мм в диаметре и отражает процесс перифолликулярного лимфоцитарного воспаления. В случаях длительно текущей АА на коже волосистой части головы можно наблюдать жемчужно-белые папулы, которые представляют собой салые железы, гипертрофированные вследствие нарушения чувствительности к циркулирующим андрогенам [34]. При трихоскопии важно определить соотношение телогеновых и анагеновых волос, терминальных и пушковых волос. При андрогенной алопеции диагностическим критерием является соотношение терминальных волос к пушковым 4:1. Еще одним трихоскопическим признаком АА считаются пустующие фолликулы. Они отражают период физиологического цикла развития фолликулов, наступающий после окончания телогена и до наступления анагена.

Таким образом, использование 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.

Метод фототрихограммы позволяет неинвазивно исследовать цикл роста волос *in vivo* и проводить измерения его параметров [21] (диаметр, плотность, количество пушковых волос, процент волос, находящихся в различных стадиях роста, среднюю скорость роста и прочие). С помощью фототрихограммы можно наблюдать выпадение волос в динамике и осуществлять дифференциальную диагностику с другими видами алопеции.

В некоторых случаях может потребоваться биопсия кожи головы для проведения дифференциального диагноза телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции, а также 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 [3].

Специфические гистопатологические особенности андрогенной алопеции позволяют успешно дифференцировать АА от других видов алопеции. Отношение терминальных волос к тонким, «пушковым» в биоптате 3:1 и менее является диагностическим критерием андрогенной алопеции. Известно, что миниатюризация терминальных волос наблюдается при АА, но невозможна при очаговой алопеции [26]. Характерным гистологическим признаком АА является наличие умеренного фиброза вокруг верхней части фолликула [9]. Почти в половине случаев при гистологическом исследовании наблюдаются перифолликулярные отложения коллагена и утолщение корневого влагалища волоса [13]. Также определяется перифолликулярный лимфоцитарный воспалительный инфильтрат вокруг воронки волоса, но это не является специфическим признаком АА, так как может наблюдаться у людей, не страдающих облысением.

Инсулинорезистентность и АА. Инсулинорезистентность (IR) определяется как неспособность известного количества экзогенного и эндогенного инсулина регулировать транспорт глюкозы в тканях. Развивающаяся IR сопровождается гиперинсулинемией, которая обеспечивает поддержание эффективности углеводного обмена и обеспечивает адекватной митогенной активности жизнедеятельности и деления клеток.

В ряде исследований была обнаружена связь между андрогенной алопецией и увеличением индекса массы тела и окружности талии пациентов [27, 14, 48]. Группа ученых сравнили 41 женщину с андрогенной алопецией и 25 здоровых женщин на предмет инсулинорезистентности. При этом участницы исследования не страдали ожирением. В результате исследования было обнаружено преобладание инсулинорезистентности у женщин с АА [12].

Инсулин, обнаруживаемый в волосяных фолликулах, принимает участие в регуляции метаболизма андрогенов и цикла роста волос [30]. Предполагается, что вазоактивные вещества, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, развивающейся в следствие инсулинорезистентности, приводят к нарушению микроциркуляции в волосяной луковице, так как способствуют сужению сосудов и пролиферации гладкомышечных клеток в его стенке. Это приводит к тканевой гипоксии и способствует трансформации терминальных волосяных фолликулов в миниатюризированные [28]. Кроме того, гиперинсулинемия способствует местному синтезу андрогенов: это может быть синтез дигидротестостерона из тестостерона или синтез андрогенов *de novo* из холестерина [19]. Также инсулинорезистентность обуславливает активацию синтеза медиаторов воспаления, что опосредованно может влиять на развитие, прогрессирование и тяжелое течение АА [20].

Повышенная концентрация инсулина приводит к повышению секреции инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) печенью. ИФР-1 влияет на пролиферацию фолликула, тканевое ремоделирование и цикл роста волос. В исследовании J. Li (2014) продемонстрировано, что экзогенный ИФР-1 продлевает фазу анагена и увеличивает количество волосяных фолликулов у мышей в естественных условиях. У мышей, которым был введен препарат ИФР-1, происходило дозозависимое уменьшение экспрессии трансформирующего фактора роста (ТФР), который в свою очередь является мощным ингибитором роста различных типов клеток, в том числе эпителиальных клеток. У мышей с дефицитом ТФР отмечалось значительное увеличение продолжительности фазы анагена, а у мышей с отсутствием ТФР было показано значительное увеличение количество пролиферирующих и низкий уровень апоптотических клеток в волосяном фолликуле в фазе анагена и в начале фазы катагена. ТФР ингибирует рост волос за счет сокращения фазы анагена и запуска раннего вступления фолликула в фазу катагена [42].

Еще одно исследование показало, что ИФР-1 увеличивает стимуляцию андрогензависимых рецепторов (АР), с участием фактора транскрипции FoxO1. В ядре клетки FoxO1 действует как ко-супрессор АР. Инсулин и ИФР-1 катализируют фосфорилирование FoxO1 посредством Akt-киназы. Фосфорилированные FoxO1 становятся более растворимыми и покидают ядро, попадая в цитоплазму, где происходит их разрушение. Фосфорилирование и дальнейшее разрушение FoxO1 способствует активации АР [8]. Такие механизмы открывают новые возможности для исследования андрогенной алопеции у женщин, так как потеря волос по женскому типу не всегда связана с повышением уровня андрогенов.

Методы медикаментозного лечения АА у женщин. Для лечения андрогенной алопеции применяют препараты как наружного, так и системного действия. Единственным лекарственным препаратом с доказанной эффективностью для стимуляции роста волос путем наружного нанесения

является миноксидил. Механизм действия миноксидила до конца не изучен, но имеются публикации о его стимулирующем влиянии и пролонгировании стадии анагена по средством активации калиевых каналов клеточных мембран, вызывая вазодилатацию [39]. Регулярное применение препаратов, содержащих 2 % миноксидил, в 30–35 % случаев частично восстанавливает восстанавливает миниатюризированные фолликулы, продлевает фазу анагена и укорачивает период телогена. В течение 1 месяца после начала терапии часть пациентов отмечает усиленное выпадение волос, которое быстро останавливается при продолжении применения препарата. Этот процесс отражает стимуляцию перехода волосных фолликулов из фазы телогена в фазу анагена [38]. В ряде случаев применение миноксидила может сопровождаться зудом и сухостью кожи головы, аллергическим контактным дерматитом и гипертрихозом. Оценку эффективности применения миноксидила у пациентов с андрогенной алопецией следует проводить через 6 месяцев после начала лечения. При положительном эффекте необходимо продолжить лечение [46].

Для системной терапии андрогенной алопеции применяют средства, которые блокируют связывание тестостерона и/или дигидротестостерона с рецепторами андрогена. В основе терапевтического эффекта препаратов лежат механизмы [2], снижающие синтез андрогенов в яичниках или надпочечниках, тормозящие пути образования активного дигидротестостерона из тестостерона путем подавляющего воздействия на фермент 5-альфа-редуктазу, а также конкурентное связывание с андрогенными рецепторами. К ним относятся такие препараты, как комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным действием, спиронолактон, флутамид, финастерид и дутастерид. Эти препараты имеют ряд побочных эффектов, таких как нарушение менструального цикла, депрессия и заболевания молочных желез.

Эффективным препаратом для лечения андрогенной алопецией у женщин является ципротерона ацетат, который является производным 17-альфа-гидроксипрогестерона и отличается сильным антиандрогенным действием, блокирует андрогенные рецепторы, снижает уровень тестостерона [22]. Женщинам репродуктивного возраста назначается в комбинации с этинилэстрадиолом. Длительность терапии андрогенной алопеции зависит от степени тяжести заболевания и продолжается 9–12 месяцев или до возобновления роста волос. В ряде исследований показано, эффективность препарата в лечении андрогенной алопеции выражена у пациенток с выявленной гиперандрогемией, при ее отсутствии наружная терапия 2 % раствором миноксидила является более предпочтительной [47].

Спиронолактон успешно применяется в лечении андрогенной алопеции у женщин, но не используется у мужчин в связи с риском развития гинекомастии, снижения либидо и потенции [37]. Спиронолактон изменяет в организме соотношение женских и мужских половых гормонов, влияет на синтез стероидов, метаболизм тестостерона [5]. Главным компонентом антиандрогенного действия спиронолактона является его способность блокировать рецепторы мужских половых гормонов. Он способен избирательно ингибировать андрогенные рецепторы на мембране клеток, что было обнаружено при исследовании вентрального отдела предстательной железы крыс и тканей человека [11]. Также периферическое действие спиронолактона дополняется его влиянием на 5-альфа-редуктазу. Значительное снижение скорости образования дегидротестостерона в крови наблюдается у женщин с идиопатическим гирсутизмом и синдромом поликистозных яичников, принимавших спиронолактон в течение месяца с хорошим терапевтическим эффектом [24].

Флутамид является нестероидным антиандрогенным средством, механизм действия которого осуществляется через антагонизм с андрогеновыми рецепторами. Препарат блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами и обладает способностью препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне. В рандомизированном исследовании ученые выявили большую эффективность флутамида по сравнению с финастеридом и ципротерона ацетатом после 1 года лечения андрогенной алопеции у женщин [4].

Имеются лишь единичные публикации о возможности использования финастерида у женщин для лечения андрогенной алопеции. Финастерид является специфическим ингибитором 5-альфа-редуктазы и действует путем снижения перехода тестостерона в дигидротестостерон примерно на 64 % [50]. Применение финастерида у женщин с андрогенной алопецией в постменопаузальном периоде в дозировке 1 мг в сутки не показало эффективности в клинических исследованиях [32]. В других работах на малочисленных группах пациенток в постменопаузальном возрасте был описан положительный результат применения финастерида в дозировке 1–5 мг в сутки [41].

В настоящее время не все вышеуказанные препараты разрешены к применению в Республике Беларусь и ряде других стран. Так как патогенетические механизмы возникновения андрогенный

алопеции недостаточно изучены, эффективность используемых методов терапии невысока и, как правило, носит временный характер.

Заключение. Андрогенная алопеция является мультифакторным заболеванием, в основе которого лежат:

- избыточное содержание в тканях организма андрогенов;
- повышенная чувствительность андрогенных рецепторов к ним;
- локальное тканевое нарушение метаболизма андрогенов;

Андрогены, воздействуя на волосяные фолликулы кожи волосистой части головы, приводят к их миниатюризации и развитию клинической картины андрогенной алопеции.

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 могут повышать уровень дигидротестостерона (ДГТ), индуцируя активность 5-альфа-редуктазы. Также инсулинорезистентность может быть патогенетическим механизмом или усиливающим фактором в развитии андрогенной алопеции.

Лечение андрогенной алопеции у женщин заключается в нормализации гормонального статуса и назначении препаратов, тормозящих превращение тестостерона в дигидротестостерон.

Для разработки дифференцированных подходов к назначению различных видов терапии необходимо дальнейшее изучение патогенеза андрогенной алопеции и выявление возможных генетических маркеров повышенной чувствительности к андрогенам.

Литература:

- [1] *Misitzis A. et al.* Skin diseases related to metabolic syndrome in women // *Int. J. Womens Dermatol.* 2019. Vol. 5, № 4. P. 205–212.
- [2] *Blake H. Salisbury et al.* 5-Alpha-Reductase Inhibitors. In: StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- [3] *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.
- [4] *Carmina E., Lobo N.* Treatment of hyperandrogenic alopecia in women // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. P. 91–95.
- [5] *Clark E.* // *J. A. M. A.* 1965. Vol. 193. P. 163–164.
- [6] *Whiting D.A. et al.* Measuring reversal of hair miniaturization in androgenic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women // *J. Investig. Dermatol. Symp.Proc.* 1999. Vol. 4, №3. P. 282–284.
- [7] *Danilenko D.M. et al.* Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 147, № 1. P. 145–54.
- [8] *Danaela V. et al.* FOXO1 is Regulated by insulin and IGF1 in Pituitary Gonadotropes. // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 5, № 405. P. 14–24.
- [9] *Deloche C. et al.* Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia // *Arch. Dermatol. Res.* 2004. T. 295. C. 422–428.
- [10] *Ludwig E.* Classification of the types of androgenic alopecia (common baldness) occurring in the female sex // *Br. J. Dermatol.* 1977. Vol. 97, № 3. P. 247–54.
- [11] *Eil Ch., Edelson E.* The use of human skin fibroblasts to obtain potency estimates of drug binding to androgen receptors // *J. Clin. Endocr.* 1984. Vol. 59, № 1. P. 51–53.
- [12] *Ekmekçi, T.R.* The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia // *Eur. J. Dermatol.* 2007. 17. P. 21–25.
- [13] *El-Domyati M. et al.* Androgenetic alopecia in males: a histopathological and ultrastructural study. // *J. Cosmet. Dermatol.* 2009. T. 8, № 2. C. 83–91.
- [14] *Agaolu E. et al.* Prevalence of early-onset androgenetic alopecia and its relationship with lifestyle and dietary habits // *Ital. J. Dermatol venerol.* 2021. Vol. 156, № 6. P. 675–680.
- [15] *Galliker N.A., Trueb R.M.* Value of trichoscopy versus trichogram for diagnosis of female androgenetic alopecia. // *Int. J. Trichology.* 2012. T. 4, № 1. C. 19–22.
- [16] *Guarrera M., Rebora A.* Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study // *Dermatology.* 2005. Vol. 210, № 1. P. 18–20.
- [17] *Hamilton J.B.* Male Hormone Stimulation is a Prerequisite and Incitant in Common Baldness // *J. Invest. Dermatol.* 1942. T. 5, № 6. C. 473–474.
- [18] *Hamilton J.B.* Patterned loss of hair in man: types and incidence // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1951. Vol. 53. P.708–728.
- [19] *Horton R.* Androgen induction of steroid 5 α -reductase may be mediated via insulin-like growth factor 1 // *Endocrinology.* 1993. Vol. 133. P. 447–451.
- [20] *James I.* Expert Panel on Detection, Evolution and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA.* 2001. Vol. 285, № 19. P. 2486–2497.
- [21] *EunKim J. et al.* Phototrichogram analysis of normal scalp hair characteristics with aging // *Eur. J. Dermatol.* 2013. Vol. 23, № 6. P. 849–56.

- [22]Kelekci K.H., Kelekci S. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: randomized comparison of three regimens // J. Dermatolog. Treat. 2012. Vol. 23, № 3. P. 177–183.
- [23]Kligman A.M. The comparative histopatology of male-pattern baldness and senescent baldness // Clin. Dermatol. 1988. T. 6, № 4. C. 108–18.
- [24]Kuramoto H., Kumazawa J. Ultrastrukturnal studies of adrenal adenoma causing primary aldosteronism // Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. 1985. Vol. 407, № 3. P. 271–278.
- [25]Kwak M.H., Sung Y.K., Chung E.J., et al. Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from badding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes // J. Invest. Dermatol. 2008. P. 262–269.
- [26]Li J., Yang Z., Li Z. et al. Exogenous IGF-1 promotes hair growth by stimulating cell proliferation and down regulating TGF-1 in C57BL/6 mice in vivo // Growth Hormone and IGF Research. 2014. P. 89–94.
- [27]Matilainen V., Koskela S., Keinanen-Kiukaanniemi P. Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance // Lancet. 2000. Vol. 356, № 9236. P.1165–1166.
- [28]Matilainen V. et al. Hair loss, insulin resistance, and heredity in middleaged women. A population-based study // J. Cardiovasc. Risk. 2003. Vol. 10, № 3. P. 227–231.
- [29]Grymowicz M. et al. Hormonal Effects on Hair Follicles // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, № 15. P. 5342.
- [30]Nabaie L. et al. Androgenetic alopecia and insulin resistance: Are they really related? // Clin. Exp. Dermatol. 2009. Vol. 34, Is.6. P. 694–697.
- [31]Olsen E.A. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women // J. Am. Acad. Dermatol. 1999. Vol. 40. P. 106–110.
- [32]Price V.H., Roberts J.L., Hordinsky M. et al. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenic alopecia // J. Am. Acad. Dermatol. 2000. Vol. 43. P. 768–776.
- [33]Quigley C.A. The androgen receptor: physiology and pathophysiology // Testosteron: Action, Deficiency, Substitution / Eds E. Nieschlag, H.M. Behre.1998. P. 33–106.
- [34]Rakowska A. et al. Dermatoscopy in female androgenetic alopecia: method standardization and diagnostic criteria. // Int. J. Trihology. 2009. T. 1, № 2. C. 121–30.
- [35]Randall V.A. The role of 5a-reductase in health and disease // Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism. Hormones, Enzymes and Receptors/ Eds M. Sheppard, P. Steward. 1994. Vol. 8. P.405–431.
- [36]Randall V.A. The role of 5a-reductase in health and disease // Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism. Hormones, Enzymes and Receptos / Eds M. Sheppard, P. Steward. 1994. Vol.8. P. 406–431.
- [37][37]. Rathnayake D., Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss // Dermatol. Clin. 2010. Vol. 28, № 3. P. 611–618.
- [38]Rathnayake D., Sinclair R. Male androgenetic alopecia. // Expert Opin. Pharmacother. 2010. T. 11, № 8. C. 1295–1304.
- [39]Ruchy J., De-Eknankul W. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia // Expert Opin. Ther. Targets. 2014. Vol. 18, №7. P. 787–806.
- [40]Rushton D.H. Nutritional factors and hair loss // Clin. and experim. dermatology. 2002. Vol. 121, № 5. P. 396–401.
- [41]Shum K.W., Cullen D.R., Messenger A.G. Hair loss in women with hyperandrogenism: four cases responding to finasteride // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. Vol. 47, № 5. P.733–739.
- [42]Sinclair R, Torkamani N, Jones L. Androgenetic alopecia: new insights into the pathogenesis and mechanism of hair loss // F1000Res. Vol. 4, № F1000 Faculty Rev. P. 586.
- [43]Sinclair R.D. Male androgenetic alopecia (part 2) // J. Man Heal. Gend. 2005. T. 2, № 1. C. 38–44.
- [44]Stought D. et al. Psychological effect, pathophysiology, and management of androgenetic alopecia in men. Mayo Clin Proc. 2005. Vol.80, № 10. P. 1316–1322.
- [45]Trueb R.M. Molecular mechanism of androgenetic alopecia. Exp. Gerontol. 2002. Vol. 37, № 8-9. P. 981–990.
- [46]Trueb R.M., Lee W.S. Male alopecia: Guide to Successful Management. Springer International Publishing AG, 2014. 283 p.
- [47]Vexiau P. et al. Effects of minoxidil 2 % vs cyproteron acetate treatment on female androgenetic alopecia: A controlled, 12-month randomized trial // Br. J. Dermatol. 2002. Vol. 146, № 6. P. 992–999.
- [48]Yueqi qiu et al. Systematic Reviw and Meta-analysis of the Association Between Metaboluc Syndrome and Androgenetic Alopecia //Acta. Derm. Venerol. 2022. Vol. 8, № 102. P. adv00645.
- [49]Вольф К. Лоуэлл А. Голдсмит, Кац И. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. М.: Бином. 2012. Т. 1. С. 807–815.
- [50]Кардашова Д.З. и др. Комплексный подход – основа эффективного лечения алопеции // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2012, № 1. С. 58–63.
- [51]Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит, 2006. 752 с.
- [52]Пищулин, А.А. Диагностика и лечение овариальной гиперандрогении: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1999. 20 с.

Y. V. LEMESHKO¹, A. I. SHARKO²

ANDROGENIC ALOPECIA IN WOMEN: PATHOGENESIS AND ROLE OF INSULIN RESISTANCE

¹ *State Scientific Institution "Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Republic of Belarus*

² *Limited Liability Company "Gravitadiagnostic", Minsk, Republic of Belarus*

Summary

This paper summarises modern views on the etiology, pathogenesis and aspects of the clinical course of the androgenetic alopecia (AA). For the purposes of writing this paper, there has been a detailed analysis of the mechanisms of the occurrence and development of the disease and the key factors that control the hair follicle growth cycle in androgenic alopecia have been considered. Finally, this paper describes modern methods of diagnostics and complex pharmacological correction of AA.

Key words: androgenic alopecia, insulin resistance, alopecia in women, androgen receptors.