



Сабилов Улугбек Юсупханович – доктор медицинских наук, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз.



Азимова Фатима Вахидовна - доктор медицинских наук, руководитель научного отдела дерматокосметологии РСНПМЦДВиК, директор Ассоциации дерматовенерологов Узбекистана, эксперт Министерства Здравоохранения Республики Узбекистана по косметической продукции.



Ходжаева Нодира Вахидовна, кандидат медицинских наук, эндокринолог-диетолог, зав.отделением реабилитации эндокринных заболеваний Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии.



Иноятлов Аваз Шавкатович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник РСНПМЦДВиК МЗ РУз, член ассоциации дерматовенерологов Узбекистана и Европейской Академии дерматологов и венерологов.



Шарахмедов Шорахмат Шарасулович младший научный сотрудник РСНПМЦДВиК является членом международных ассоциаций: Азиатской Ассоциации Восстановительной Хирургии Волос (AAHRS), Союза трихологов. Российское общество исследование волос (RHRS)

Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В.,
Ходжаева Н.В., Иноятлов А.Ш.,
Шарахмедов Ш.Ш..



АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ • ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВОЛОС



Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В.,
Ходжаева Н.В., Иноятлов А.Ш., Шорахмедов Ш.Ш..

АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВОЛОС

Причины выпадения волос
у мужчин и женщин.
Способы предотвращения.

Ташкент 2018

Сабиров У.Ю., Азимова Ф.В.,
Ходжаева Н.В., Иноятов А.Ш., Шорахмедов Ш.Ш.

Р. 2

АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВОЛОС

Ташкент 2018

УЎК: 112.234.(14)
КБК: 70.136.44
А30

Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В., Ходжаева Н.В., Иноятлов А.Ш., Шорахмедов Ш.Ш., АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ. ПЕРЕСАДКА ВОЛОС. – Ташкент.: 2018 – 108 с.

Сабилов У.Ю. – доктор медицинских наук, директор Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Азимова Ф.В. - доктор медицинских наук, заведующая научным отделом дерматокосметологии Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Ходжаева Н.В. - кандидат медицинских наук, заведующая отделом Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии.

Иноятлов А.Ш. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Шорахмедов Ш.Ш. – научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

УЎК: 112.234.(14)
КБК: 70.136.44
А30

Рецензенты:

Арифов С.С. - доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии Ташкентского Института Усовершенствования врачей.

Мавлянова Ш.З. - доктор медицинских наук, заведующая научным отделом дерматологии Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

ISBN 978-9943-564-11-4

© Сабилов У.Ю. и др.
© Издательство “Navro‘z”, 2019.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ	8
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ ПРИ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ	16
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
КЛИНИКА АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ	35
ДИАГНОСТИКА АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ	41
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ У ПАЦИЕНТОВ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ	49
ТЕРАПИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ	51
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВОЛОС	81
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	90
ИЛЛЮСТРАЦИИ	103

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

EGF	- фактор роста эпителия
FGF	- фактор роста фибробластов
IGF	- инсулиноподобный фактор роста
IL-2	- интерлейкин 2
PDGF	- тромбоцитарный фактор роста
TFN-L	- фактор некроза опухоли
TGF	- трансформирующий фактор роста
VEGF	- фактор роста эндотелия сосудов
ДГЭС	- дегидроэпиандростерон
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ОТП	- обогащенная тромбоцитами плазма
СССГ	- секстероидсвязывающий глобулин
ФСГ	- фолликуллостимулирующий гормон

ВВЕДЕНИЕ

Исследования причин выпадения волос и совершенствование методов терапии алопеций являются одними из наиболее актуальных направлений в дерматологии. Интерес обусловлен тем, что патогенетические механизмы выпадения волос не изучены полностью, современные методы терапии не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения полностью не раскрывают механизмы выпадения волос. Несомненно, разработка новых фармакологических средств и методов терапии алопеций возможна только благодаря более четкому пониманию закономерности выпадения волос на патофизиологическом уровне. Одним из наиболее часто встречающихся форм нерубцовой алопеции является андрогенная алопеция. Андрогенная алопеция развивается вследствие воздействия множества причин, основным из которых является повышенная чувствительность рецепторов на клетках волосяных фолликулов. Наследуется в большинстве случаев по материнской линии – X хромосоме, менее часто – по отцовской линии [Zuuren E.J. (1), Fedorowicz Z, 2016]. Haggies M. и др. (2015) в многоцентровом исследовании показали, что генетическая изменчивость в гене рецептора андрогенов является основной предпосылкой для развития раннего начала андрогенной алопеции, с этиологической долей 0,46.

Но проблема мужского облысения является сугубо эстетической проблемой, что нельзя сказать о проблеме женского облысения. Вследствие того, что в патогенезе этих процессов большое значение уделяется роли гормонов – андрогенов, заболевания и состояния, при которых имеются признаки повышенной продукции андрогенов, относятся к междисциплинарной патологии и требуют пристального внимания и знаний не только дерматологов и косметологов, но и гинекологов, эндокринологов. Первая грань актуальности проблемы состоит в том, что андрогенная алопеция значима не только как манифестация синдрома гиперандрогении, но и сама по себе, поскольку ее симптомы связаны с неудовлетворенностью своей внешностью, низким качеством жизни, расстройствами пищевого поведения, психоэмоциональными нарушениями тревожного и депрессивного характера. Вторая грань актуальности проблемы состоит в том, что андрогензависимые симптомы могут стать первым признаком

серьезного заболевания, когда избыток андрогенов в женском организме обуславливает не только эндокринные, но и метаболические нарушения, а также повышение кардиоваскулярного и онкологического риска, что с медицинской точки зрения представляется более важным, чем андрогенная алопеция, и врачи, прежде всего, нацеливаются на лечение нарушений, угрожающих здоровью пациенток (Разнатовский К.И., Барина А.Н. 2009 г.). В результате складывается непростая проблема, когда врач игнорирует жалобы пациентки на косметические дефекты, занимаясь другими, более значимыми для здоровья нарушениями. Несомненно, метаболические и дизовуляторные симптомы, меньше влияющие на психоэмоциональный статус больных, требуют обязательной коррекции с целью уменьшения риска для здоровья в долгосрочной перспективе и восстановления фертильности, но это не умаляет значимость лечения андрогенной алопеции, эффективность которого повышает приверженность больных основной терапии (Patel S.M., Ratcliffe S.J., 2009).

В настоящее время благодаря фундаментальным исследованиям в области цитогенетики и биохимии представления о морфологии и физиологии волосяного фолликула значительно расширились. Внимание исследователей привлекает так называемая зона bulge, утолщение, находящееся под сальной железой, названное некоторыми авторами вторичным волосяным зародышем. Установлена биохимическая и пролиферативная активность в зоне bulge даже в период телогена (покоя) и доказано, что цикл роста волос в фолликулах происходит не только асинхронно, но и независимо от соседних фолликулов и т. д. (Messenger A.G., 2010, Anitua E., Arganza B. 2004, Судаков К.В., 2006). В течение всего волосяного цикла повторяющийся процесс регресса и регенерации можно увидеть только в нижней части фолликула, включающего супрабульбарный и бульбарный участки. В основе внутренней регуляции волосяного цикла лежит взаимодействие двух ключевых популяций клеток в волосяном фолликуле — эпителиальных клеток наружного корневого влагалища и мезенхимальных клеток дермального сосочка и дермального (соединительнотканного перифолликулярного) влагалища. Однако до сих пор до конца не изучено расположение и вид индукторов и ингибиторов фазы анагена. Таким образом, основной целью исследования биологии

волос на данный момент является определение ключевых молекул, участвующих в инициации и подавлении цикла роста волос. Экспериментальные исследования в области цитологии, гистологии и биохимии позволили установить, что для каждой стадии морфологического развития фолликула характерна уникальная картина экспрессии факторов роста, их рецепторов и антагонистов, молекул адгезии и компонентов внутриклеточных сигналов (Hu M.C., Qiu W.R. 1998, Lachgar S., Charveron M. 2011).

В современной литературе имеются единичные публикации, посвященные болезням волос человека, которые позволяют сделать выводы о возможной патогенетической роли факторов роста в развитии алопеций. Как известно, факторы роста — это тканеспецифичные полипептиды локального действия только на органы-мишени. В настоящее время раскрыто несколько факторов роста, способных контролировать развитие и цикл волосяного фолликула. К ним относятся: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF — (TGF- α ; TGF- β), фактор роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF)-1), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF). Одни участвуют в инициации стадии анагена (IGF-1, HGF, KGF, VEGF, FGF-7, FGF-2, FGF-18), другие подавляют рост и дифференцировку фолликула в стадии телогена и катагена (TGF- β , FGF-5, EGF) (Sugahara T., Takigawa M., 2002, Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M., 2005, Randal V.A. 2010).

Данная монография составлена в результате ранее проведенных исследований прикладного проекта МЗ и ГКНТ Республики Узбекистан АДСС 20.4 в 2012-2014 гг. «Разработка новых молекулярных методов диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций на основе изучения молекулярно-генетических факторов регуляции цикла волосяного фолликула», в котором были изучены такие факторы роста, как фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), факторы апоптоза и гены, регулирующие их, а также рецепторная система клеточной мембраны и были выявлены новые патогенетические механизмы развития андрогенной алопеции с дальнейшей разработкой алгоритма диагностики и терапии.

ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Андрогенная алопеция является мультифакториальным дерматозом и скорее всего, наследуется в качестве аутосомно-доминантного признака с различной пенетрантностью. Ключевыми звеньями патогенеза андрогенетической алопеции являются разнообразные эндокринные дисфункции (синдром склероктиоза яичников, заболевания надпочечников и т.д.), приводящие к избыточному содержанию в тканях организма андрогенов, повышенная чувствительность к ним андрогеновых рецепторов, локальное тканевое нарушение метаболизма андрогенов. Наследуется в большинстве случаев по материнской линии – X хромосоме, менее часто – по отцовской линии [Shapiro J., Kaufman K.D., 2003]. Основными в этиопатогенезе андрогенной алопеции являются эндокринная патология (дисфункции яичников, печени, надпочечников, щитовидной железы), увеличенная чувствительность волосяных фолликулов к продуцирующим андрогенам, а также увеличенный синтез фермента 5-альфа редуктазы, который превращает тестостерон в дегидротестостерон (Samtsov A.V., Bozhchenko A.A., 2001, Суворова Л.Н., Хватова Е.Г., 2005, Маннанов А.М., Ходжаева С.М. 2010). Во всех случаях андрогены непосредственно связываются с клеточной оболочкой волосяных фолликулов, растормаживая функцию противоапоптотических белков, тем самым вызывая митохондриальный апоптоз. Взаимодействие дегидроэпиандростерона с ядром клетки, вызывает снижение митотической функции клеток волосяного фолликула и его значительное уменьшение - фолликулярную миниатюризацию, вследствие чего волос все больше уменьшается в диаметре и превращается в пушковый волос меньше 30 мкр. Если у пациентов мужского пола главным андрогеном является тестостерон, то у пациенток женского пола – это пролактин, дегидроэпиандростерон, 17 оксипрогестерон, стероидсвязывающий глобулин, кортизол (Kawano M., Komi-Kuramochi A. 2005, Kang I-J., Lew B-L., Cho H-R. 2006, Самцов А.В., Божченко А.А. 2007, Арифов С.С. 2012). Волосяные фолликулы скальпа мужчин и женщин существенно отличаются. Так, у мужчин рецепторная активность клеток волосяного фолликула наблюдается лишь в теменной, лобной и частично височных областях, не затрагивая при этом зону затылочной области. У женщин же такая чувствительность

определяется почти по всей поверхности волосистой части головы, в связи с чем терапия андрогенной алопеции лиц мужского пола и женского отличаются. Поэтому андрогенная алопеция у женщин располагается не локально, а диффузно по всей поверхности волосистой части головы, затрагивая также и затылочную область. Еще немаловажной особенностью является факт увеличенного количества ароматазы в 6 раз, антагониста 5 альфа редуктазы, у лиц женского пола по сравнению с мужским, поэтому женщины полностью не лысеют. Огромную роль в патогенезе андрогенной алопеции играет стресс, при котором наблюдается повышенное выделение фактора роста нервов. Последний взаимодействует непосредственно со стволовыми клетками волосяного фолликула, располагающегося в «зоне Бульже», что ведет к их гибели и нарушению анагенового роста волос (McPhaul M.J., 2002, Rothschild G., Sottas C. 2003, Park S., Erdogan S. 2016) На рисунке 1 показан механизм действия тестостерона на клетки волосяного фолликула и основная роль принадлежит его активному метаболиту. Сигнальный путь андрогенового рецептора включает в себя следующие этапы. После проникновения тестостерона в клетку-мишень он связывается с андрогеновым рецептором или непосредственно, или после превращения в более метаболически активную форму – дигидротестостерон – под действием фермента 5-альфа-редуктазы. Действие комплекса AR- дигидротестостерон в 3-10 раз более сильное, чем комплекса AR-тестостерон (Nissar A.S., Heath J.A. 2008). Связывание лиганда с рецептором в цитоплазме вызывает диссоциацию комплексов шаперонов (в том числе белков теплового шока, а именно Hsp70, Hsp90 и p23), которые в состоянии покоя находятся в связанном с AR состоянии и защищают его от деградации. Одновременно в рецепторе происходят конформационные изменения и фосфорилирование, в результате которых он транслоцируется в ядро. В ходе этих преобразований образуется сайт связывания с коактиваторами (AF-2-сайт), а домен LBD перестраивается из трёхслойной, напоминающей сэндвич структуры из α -спиралей в более компактную структуру путём перемещения C-концевой спирали (спираль 12) в коровую часть белка. В ядре комплекс рецептора с лигандом связывается с последовательностями-мишенями ДНК (элементами отклика на андрогены, ARE), которые располагаются в промоторах генов-мишеней. Структура ARE различается у различных генов, благодаря

чему AR может выполнять множество регуляторных функций в пределах одного ядра. Усилению и большей специфичности взаимодействия AR с ДНК способствует наличие нескольких ARE (в самом деле, единичный ARE обычно обеспечивает лишь малую активность). Эта связь привлекает множество вспомогательных факторов, известных как корегуляторы, которые создают благоприятные или неблагоприятные для транскрипции условия в промоторной области и взаимодействуют с другими общими факторами транскрипции и РНК-полимеразой II. Коактиваторы можно представить, как адаптеры на пути передачи сигнала. Это инсулиноподобный фактор роста - IGF1, интерлейкин -6 (Hahn S., Haselhorst U. 2006). Важным патогенетическим звеном является нарушение связывания андрогенов со специфическим глобулином, связывающего половые стероиды. Связанные с последним андрогены недоступны для соединения с рецепторами в тканях мишенях (волосяные фолликулы и сальные железы) и оказания биологического эффекта. Биологический эффект в клетках-мишенях оказывает свободная фракция половых стероидов. Она же ответственна за клинические проявления андрогенного эффекта.

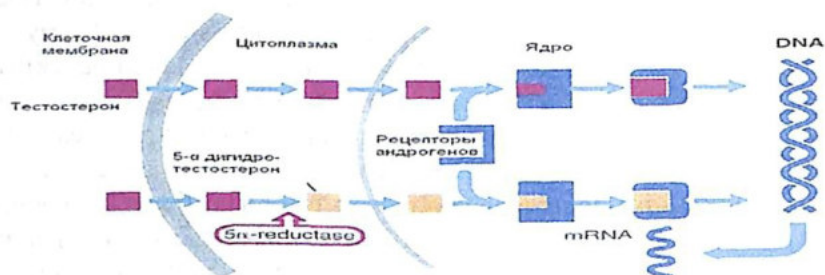


Рис. 1 Механизм реализации андрогенной алопеции

Не менее важная роль принадлежит ферменту 5 α редуктазе, 1 тип которой в большом количестве находится в клетках волосяного фолликула, а 2 тип – в клетках предстательной железы, вследствие чего все лекарственные препараты, уменьшающие активность данного фермента, воздействуют на оба рецептора и побочным действием таких лекарственных препаратов является снижение потенции, вирилизация, увеличение молочных желез (Olsen E. A., Messenger A. G. 2005). Многочисленные исследования ученых всего мира доказали, что главным в регенерации волоса и перехода

волосяного фолликула из стадии телогена в анаген является сосочек волоса – дермальный сосочек, состоящий из клеток фибробластов.

Уменьшение диаметра волос около 30 мкр является следствием укорочения фазы роста волос – анагена, и характерной для андрогенной алопеции – фазы кеногена, когда после фазы телогена синтез волоса не происходит, фаза анагена задерживается и наступает фаза кеногена (Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. 2014, McMichael A., Pham H. 2016). Прогрессирующая «фолликулярная миниатюризация» приводит к нарушению основной функции волосяного аппарата – защитной функции – вследствие чего на место защиты на первый план выходят сальные железы, продуцируя большое количество сала. Избыток салоотделения приводит к воспалительным процессам вокруг волосяных фолликулов в результате нарушения гомеостаза, что усугубляет течение андрогенной алопеции. Параллельно волосяные фолликулы переходят в abortивные фолликулы, которые уже не в состоянии продуцировать терминальные волосы, а лишь пушковые. Согласно исследованиям, утверждающих о саморегулировании цикла волосяного фолликула, показатели внеклеточного матрикса соединительной ткани вокруг волосяных фолликулов являются наиболее перспективными в плане определения новых этиопатогенетических механизмов развития алопеции. Часто, с увеличением продолжительности заболевания наблюдаются склероз и частичный фиброз соединительной ткани, которые усугубляют течение андрогенной алопеции. Но наиболее изученным патогенетическим механизмом развития андрогенной алопеции является исследование экспрессии андрогеновых рецепторов на волосяных фолликулах, поэтому все большее значение в плане тактики терапии заслуживают препараты, уменьшающие уровень экспрессии андрогенных рецепторов (Colombe L., Michelet J.F. 2008, John Wiley, Sons A.S. 2015, Fawzi MM., Mahmoud S.B. 2016). Кроме перечисленных отрицательных факторов воздействия андрогенов на луковицу волосяного фолликула, большое значение на экспрессию рецепторов оказывают некоторые цитокины - факторы апоптоза, токсические метаболиты лекарственных средств. Нарастающий апоптоз вызывает деграцию сосочка волоса, уменьшение его размера и впоследствии, синтез пушковых волос. Не только укорочение фазы анагена свойственно андрогенизированным волосам, но и обязательно присутствие фазы кеногена, при которой

латентный период андрогенной алопеции удлиняется, и фаза телогена волосяного фолликула оттягивается. Современная терапия андрогенной алопеции частично восстанавливает пушковые волосы и способствует переходу последних в терминальные. Но существует часть пушковых волос, образовавшихся в результате образования герменативных волосяных фолликулов, которые уже не поддаются восстановлению и не перейдут в терминальные волосы.

У лиц женского пола развитие и течение андрогенной алопеции зависит от показателей андрогенов в крови, и тогда формируется гиперандрогения, состоящая из таких признаков как гирсутизм, дисменорея, угревая сыпь, себорейный дерматит. Проблема гиперандрогении у женщин имеет несколько уровней реализации. Нарушение регуляции в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечник-яичники приводит к соответствующим гормональным нарушениям, при этом имеются четкие клинические проявления, такие как нарушение менструальной и репродуктивной функции, изменение внешнего облика, обусловленное воздействием повышенного уровня андрогенов на кожу и ее дериваты (себорейное акне, гирсутизм, ломкость волос, алопеция). Сегодня мы владеем необходимыми знаниями о синтезе андрогенов в организме женщины (рис. 2) и четко дифференцируем источник их эндогенного синтеза. Соответственно, разделяют яичниковую гиперандрогению, которую трактуют как синдром склерополикистозных яичников (ССПКЯ), и надпочечниковую гиперандрогению, которая встречается при гиперплазии коры надпочечников (ГКН).

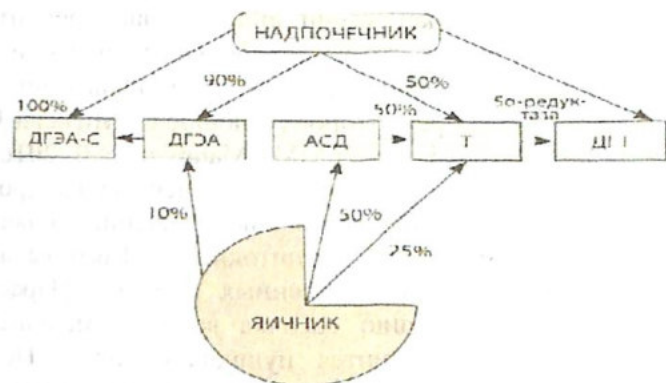


Рис.2. Синтез андрогенов в женском организме

В гормонально сбалансированном женском организме андрогены являются предшественниками эстрогенов, формируют либидо (особенно в предовуляторный период).

При дисбалансе продукции андрогенов наблюдается:

1. Нарушение функции репродуктивной системы за счет нарушения фолликулогенеза, кистозной дегенерации яичников, отсутствия овуляции и дефицита прогестерона.
2. Гиперплазия эндометрия, особенно при наличии метаболических нарушений.
3. Метаболические нарушения: нарушение углеводного обмена, дислипидемия и ожирение.
4. Выраженные косметические проблемы — себорейное акне, гирсутизм, андрогенная алопеция.

С продолжительной гиперандрогенией, особенно при наличии метаболического синдрома, ассоциирован риск развития рака матки, сахарного диабета 2-го типа (повышение риска в 7 раз), сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркта миокарда (в 7,4 раза), артериальной гипертензии (в 4 раза). Кроме повышения уровня продукции андрогенов как таковых, значение также имеют естественные факторы блокады их активности, к которым относят специфический глобулин — глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС). Связь андрогенов с этим глобулином дает возможность снизить уровень свободного тестостерона ($T_{св}$) и, следовательно, биологические эффекты в андрогенчувствительных структурах даже при наличии высокой концентрации общего тестостерона ($T_{общ}$). Снижение продукции ГСПС в печени и повышение концентрации свободной фракции андрогенов встречается при гиперандрогении, гипозэстрогении и практически всегда сопровождается ССПКЯ. Под действием фермента 5 α -редуктазы $T_{св}$ превращается в самый активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ), и именно он, взаимодействуя с рецепторами сально-волосяного аппарата, вызывает усиление выпадения волос и нарушение салоотделения. Этот андроген в некоторых случаях инициирует развитие стержневых волос (гирсутизм) в андрогенчувствительных областях тела женщины (рис. 3). Маркером повышения активности 5 α -редуктазы является метаболит ДГТ — андростендиолаглукуронид (3-альфа -Диол G).

Степень развития гирсутизма можно оценить по шкале

Ферримана - Галвея либо используя классификацию степени тяжести гирсутизма.

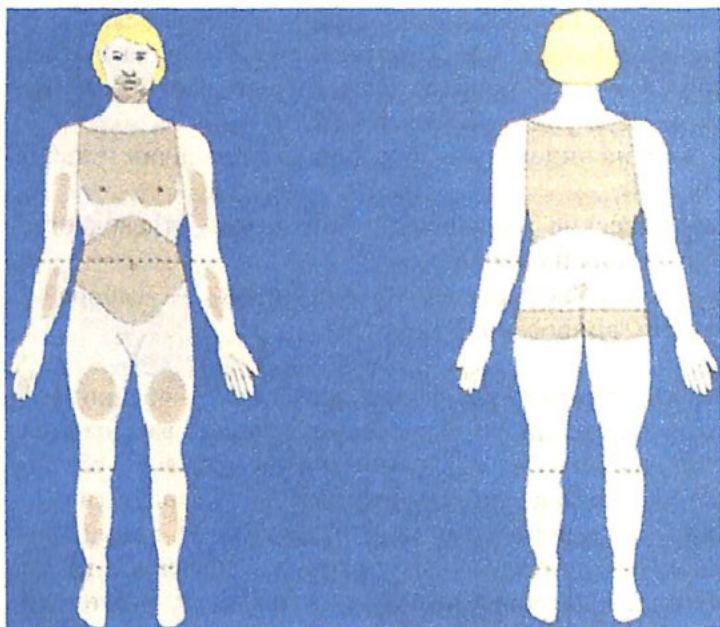


Рис. 3. Гирсутизм: андрогензависимые зоны (зоны оволосения) у женщин

Необходимо отметить, что при наличии андрогенной алопеции в большинстве случаев уровень андрогенов в крови определяют в пределах нормы, но отмечают снижение уровня ГСПС.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ ПРИ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ.

Наиболее важными представителями факторов роста являются фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста. И у мышей, и у человека идентифицировано 22 фактора, относящихся к семейству факторов роста фибробластов (FGF), экспрессирующихся в коже, и 4 вида рецепторов к ним. Они могут по-разному влиять на состояние волосяного фолликула, способствуя стимуляции роста или, наоборот, вхождению волоса в стадию период телогена. в совокупности FGF осуществляют тонкую регуляцию смены периодов активного роста, покоя. Одним из самых изученных и уже применяемых в дерматологии и комбустиологии FGF является FGF-2, или основной (bFGF) фактор роста фибробластов. FGF-2 способен действовать внутриклеточно как активатор пролиферации. Он положительно влияет на рост всех типов клеток кожи, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами, стимулирует их хемотаксис и синтетическую активность. В исследованиях *in vitro* обнаружена возможность синергизма между VEGF и bFGF в индукции ангиогенеза, в том числе и в перифолликулярной области во время анагена. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) активно участвует в генерации клеток соединительной ткани и индуцирует хемотаксис множества клеток лимфогистиоцитарной системы.

У пациентов с андрогенной алопецией концентрация bFGF достоверно снижена по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Так, у мужчин с андрогенной алопецией (табл. 1) концентрация bFGF: при III стадии - $162 \pm 7,03 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$), при III-IV - $159,6 \pm 10,14 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$), при IV-V стадии - $127 \pm 8,24 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$).

Концентрация PDGF в крови больных при III стадии составила - $0,20 \pm 0,11 \text{ pg/ml}$, III-IV стадии - $0,19 \pm 0,18 \text{ pg/ml}$, при IV-V - $0,11 \pm 0,09 \text{ pg/ml}$, т.е. у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией отмечалась тенденция к снижению тромбоцитарного фактора роста по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы - $0,21 \pm 0,13 \text{ pg/ml}$.

Таблица 1.
Концентрация факторов роста в крови пациентов мужского пола с андрогенной алопецией

Факторы роста (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Больные (мужчины) с андрогенной алопецией (n=45)		
		III стадия (n=28)	III-IV стадия (n=21)	IV-V стадия (n=14)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217±12	162±7,03***	159,6±10,14***	127±8,24***
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	0,21±0,13	0,20±0,11	0,19±0,18	0,11±0,09

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы : значимы (***) - P<0,001)

У женщин с андрогенной алопецией II–III стадией концентрация bFGF составила 148,6±7,46pg/ml (P<0,001) (табл.2), I стадией - 161±9,02pg/ml (P<0,001), что также достоверно ниже показателей контрольной группы (217±12pg/ml) и доказывает снижение пролиферативных процессов в клетках волосяных фолликулов. Наряду с этим отмечалось незначительное снижение тромбоцитарного фактора роста: у лиц II–III стадией андрогенной алопеции - 0,17±0,08pg/ml, I стадии - 0,19±0,03pg/ml, тогда как у пациентов контрольной группы - 0,21±0,13pg/ml.

Таблица 2.
Концентрация факторов роста в крови пациенток женского пола андрогенной алопецией

Факторы роста (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Пациенты с андрогенной алопецией (n=23)	
		I стадией (n=11)	II-III стадией (n=12)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217±12	161±9,02** *	148,6±7,46***
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	0,21±0,13	0,19±0,03	0,17±0,08

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы : значимы (***) - P<0,001)

Исследованные концентрации фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста у пациентов с андрогенной формой алопеции показало достоверное снижение фактора роста фибробластов и тенденцию к снижению тромбоцитарного фактора роста. Такие изменения происходят параллельно возрастанию стадии андрогенной алопеции, причем у женщин отмечается более выраженное их снижение.

На торможение пролиферативных процессов в дермальном сосочке и переход волосяного фолликула в стадию телогена у пациентов с нерубцовыми формами алопеций подтверждают проведенные исследования фактора апоптоза (FasL) в крови пациентов с нерубцовыми формами алопеций. Одним из внешних факторов, запускающих в клетке апоптоз, является лиганд Fas-белка – Fas-лиганд (FasL). Отклонения в активности Fas опасна для организма и вызывает разрушение тканей, а также является иммуносупрессивным агентом. Одним из необходимых параметров доставки факторов роста непосредственно в клетку является рецепторная система последней. Для факторов роста эти рецепторы представлены классом рецепторов с тирозинкиназной активностью, расположенные на поверхности наружной мембраны клеток, в частности, волосяного фолликула, и передают сигнал непосредственно в клетку. Безусловно, такие рецепторы должны обладать определенной концентрацией и активностью для передачи сигнала в клетку. Тирозинкиназные рецепторы, играющие ведущую роль в процессах роста, развития и дифференцировки клеток, передают информацию путем фосфорилирования белков и белок-белковых взаимодействий. Фосфорилирование внутриклеточных субстратов порождает мощный сигнал, управляющий дифференцировкой и пролиферацией клетки, метаболизмом и генной экспрессией. В сфере регенеративной медицины в настоящее время широко изучается система внеклеточного матрикса, которая является структурным элементом поддержки целостности органа или ткани. Поэтому изучение белков внеклеточного матрикса является перспективным направлением как в изучении этиопатогенеза заболеваний, так и современной терапии. Основные белки это – металлопротеиназы (MMPs), участвующие в репродукции и ремоделировании тканей. Источниками образования являются в основном фибробласты, в частности, фибробласты

сосочков волосяных фолликулов, регулирующие ритм роста волос. Семейство матриксных металлопротеиназ (MMPs) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. Количество вновь синтезируемых MMPs регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих MMPs контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, $\alpha 2$ -макроглобулином и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (TIMP1). Так как MMPs в тканях находятся преимущественно в неактивной форме, в нашем исследовании мы обратили внимание на исследование тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP1) как достоверного показателя активности межклеточного матрикса.

При андрогенной алопеции III-IV и IV-V стадиях отмечалось также достоверное увеличение FasL - $0,26 \pm 0,083$ pg/ml ($P < 0,05$) и $0,38 \pm 0,014$ pg/ml ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы - $0,036 \pm 0,01$ pg/ml (табл.3).

Таблица 3.

Концентрация факторов апоптоза и тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ в крови пациентов мужского пола андрогенной алопецией.

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Больные (мужчины) с андрогенной алопецией (n=45)		
		III стадия (n=18)	III-IV стадия (n=21)	IV-V стадия (n=6)
Фактор апоптоза (FasL)	$0,036 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,005$	$0,26 \pm 0,083^*$	$0,38 \pm 0,014^{***}$
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	$0,04 \pm 0,002$	$0,036 \pm 0,0016^*$	$0,007 \pm 0,0019^{**}$	$0,0052 \pm 0,003^{**}$
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)	$3,7 \pm 0,09$	$2,01 \pm 0,18^{***}$	$1,49 \pm 0,022^{***}$	$0,88 \pm 0,054^{***}$

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы; **: значимы (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Но при III степени андрогенной алопеции наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя - $0,04 \pm 0,005$ pg/ml. Наблюдалось также достоверное снижение активности ERBB по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы и составила при III стадии - $0,036 \pm 0,0016$ pg/ml ($P < 0,05$), при III-IV стадии - $0,007 \pm 0,0019$ pg/ml ($P < 0,001$) и при IV-V стадии - $0,0052 \pm 0,003$ pg/ml ($P < 0,001$). При андрогенной алопеции у пациентов мужского пола показатель TIMP1 также достоверно снижен: при III стадии $2,01 \pm 0,18$ pg/ml ($P < 0,001$), при III-IV стадии - $1,49 \pm 0,022$ pg/ml ($P < 0,001$), при IV-V стадии - $0,88 \pm 0,054$ pg/ml ($P < 0,001$). В контрольной группе аналогичный показатель составил $3,7 \pm 0,09$ pg/ml.

У пациенток с андрогенной алопецией I степени отмечалась тенденция к повышению фактора апоптоза - $0,047 \pm 0,005$ pg/ml, а у пациенток II-III степени достоверное повышение - $0,26 \pm 0,081$ pg/ml ($P < 0,001$) по сравнению с показателем лиц контрольной группы (табл. 4). Наблюдалось достоверное снижение активности тирозинкиназных рецепторов: при I стадии составила $0,013 \pm 0,008$ pg/ml ($P < 0,01$), при II-III стадии - $0,009 \pm 0,003$ pg/ml ($P < 0,001$). У пациенток женского пола с андрогенной алопецией наблюдалось достоверное уменьшение концентрации TIMP1 в крови - $3,04 \pm 0,16$ pg/ml ($P < 0,01$) при I стадии, при II-III стадиях - $1,76 \pm 0,084$ pg/ml ($P < 0,001$).

Таблица 4.

Концентрация факторов апоптоза и тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ в крови пациентов женского пола андрогенной алопецией.

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Пациенты с андрогенной алопецией (n=23)	
		I стадией (n=11)	II-III стадией (n=12)
Фактор апоптоза (FasL)	$0,036 \pm 0,01$	$0,047 \pm 0,005$	$0,26 \pm 0,083^{**}$
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	$0,04 \pm 0,002$	$0,013 \pm 0,008^{**}$	$0,009 \pm 0,003^{***}$
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)	$3,7 \pm 0,09$	$3,04 \pm 0,16^{**}$	$1,76 \pm 0,084^{***}$

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы; **: значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

При андрогенном выпадении волос показатели апоптоза достоверно повышаются и это увеличение коррелирует со степенью тяжести патологического процесса. Объясняется это ингибирующим действием дегидротестостерона на луковицу волосяного фолликула. Важно отметить, что при андрогенной алопеции присутствует митохондриальный апоптоз, патогенез которого состоит в следующем: противоапоптотические факторы релокализуются, димеризуясь с молекулой Bcl-2 в митохондриальной мембране и нейтрализуют её антиапоптотический потенциал. Проапоптотические факторы формируют димеры, образующие пору в митохондриальной мембране, через которую из митохондрии в цитозоль поступает цитохром C. Araf-1 связывает цитохром C, и к этому комплексу подсоединяется димерпрокаспазы 9. Формирующаяся надмолекулярная структура называется апоптосомой. В составе апоптосомы прокаспаза 9 превращается в активную каспазу 9 путём аутокаталитического отщепления N-концевого участка. Выявленные в ходе исследований снижение концентрации показателей фактора апоптоза при андрогенной алопеции доказывает важную его роль в регрессе цикла волосяного фолликула и преждевременное вступление волосяного фолликула в стадию телогена. Основываясь на данных рецепторной системы тирозинкиназ у пациентов андрогенной алопецией, предположительно, поступление сигналов в клетку от факторов роста и, в последующем, этапы фосфорилирования заторможены и доказывают преждевременный переход волосяного фолликула из стадии анагена в стадию телогена в результате снижения пролиферации и дифференцировки клеток. Активность рецепторной системы тирозинкиназных рецепторов снижается параллельно увеличению степени тяжести.

Что касается показателей ингибиторов матричных металлопротеиназ, которые регулируют активность матричных металлопротеиназ, то их снижение провоцирует повышение последних. Вследствие этого разрушается соединительная ткань внеклеточного матрикса вокруг волосяных фолликулов, что создает неблагоприятную атмосферу для жизнедеятельности сосочков волосяных фолликулов, состоящих из фибробластов соединительной ткани. В результате наблюдается изменение ритма волосяного фолликула, и увеличение количества волос на скальпе в стадии телогена. При андрогенной алопеции также достоверно

низкие показатели TIMP1 связаны с одной стороны, видимо, с наблюдаемым окислительным стрессом во внеклеточном матриксе, при котором выделение активных форм кислорода происходит параллельно снижению уровня TIMP1 и соответственно, повышению уровня матричных металлопротеиназ. С другой стороны, повышение рецепторной чувствительности клеточных мембран к стероидам, происходящей при повышении уровня белков теплового шока, сопровождается изменением уровня факторов роста, вследствие чего наблюдается уменьшение концентрации их ингибиторов – TIMP1, и, как следствие, увеличение матричных металлопротеиназ, разрушающих волосяной фолликул.

Проведенные исследования факторов роста, факторов апоптоза и тирозинкиназных рецепторов в крови у пациентов с андрогенной алопецией выявили достоверное уменьшение концентраций факторов роста, снижение активности тирозинкиназных рецепторов и достоверное увеличение уровня фактора апоптоза, приводящих к нарушению функции клеток- снижению пролиферации и дифференцировки, в частности, клеток волосяного фолликула, и реализующих преждевременный переход последнего из фазы анагена в фазу телогена.

Таким образом, у пациентов андрогенной алопецией отмечалось достоверное снижение концентраций фактора роста фибробластов и тенденция к снижению тромбоцитарного фактора роста ($p < 0,001$); повышение уровня апоптоза было лишь в поздних стадиях (IV-V стадиях у лиц мужского пола и II-III стадиях у лиц женского пола); снижение активности тирозинкиназных рецепторов ($p < 0,001$) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ TIMP1 ($p < 0,001$), который у лиц женского пола с I стадией андрогенной алопеции снижался в меньшей степени ($p < 0,01$).

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был проведен анализ распределение аллелей и генотипов полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF среди пациентов андрогенной алопеций. Известно, что эндотелиальный фактор роста (VEGF) - один из важных индукторов ангиогенеза и созревания новых сосудов. Данный фактор роста воздействует на клетку эндотелия через рецепторы VEGF и запускается каскад этапов фосфорилирования, следствием чего митоз и дифференцировка клеток. Анализ мировой литературы показывает, что полиморфизмы в позициях G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF повышают активность промотора данного гена. При этом соответствующие C и A-аллели связаны с повышенной экспрессией VEGF.

В нашем исследовании у 67 пациентов андрогенной алопецией проводилось исследование генетической предрасположенности к нарушению пролиферации фибробластов, играющие особую роль в ритме волосяного сосочка. Контрольная группа была представлена выборкой из 35 условно здоровых доноров, проживающих в г. Ташкенте. Для элиминации влияния факторов, заведомо изменяющих вероятность развития заболевания, при формировании контрольных групп используется метод направленного подбора с учетом возраста и пола.

В таблицах 5 и 6 представлены результаты анализа распределения аллелей и генотипов полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF в группе больных алопецией и контрольной группе. С помощью точного теста Фишера было проверено распределение исследованных полиморфных локусов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 5

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности

полиморфизма G(-634)C гена VEGF

Группы	Наблюдаемая Гетерозиготность	Ожидаемая гетерозиготность	D *
больные алопецией (n=67)	0,18	0,16	-0,1
контрольная группа (n=35)	0,33	0,33	00

D-относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой, рассчитывали по формуле:

$$D = \frac{h_{obs} - h_{exp}}{h_{exp}}, \text{ где } h_{obs} \text{ и } h_{exp} - \text{ ожидаемая и наблюдаемая}$$

гетерозиготность соответственно.

$$D = (0,16 - 0,18) / 0,18 = -0,1 \text{ для группы больных}$$

$$D = (0,33 - 0,33) / 0,33 = 00 \text{ для контрольной группы}$$

Как видно из таблиц, наблюдаемые распределения гетерозиготных генотипов обоих локусов, соответствовали ожидаемым закону на равновесие Харди-Вайнберга ($P > 0,05$).

Таблица 6

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности

полиморфизма G(-1154)A гена VEGF

Группы	Наблюдаемая Гетерозиготность	Ожидаемая гетерозиготность	D *
больные алопецией (n=67)	0,12	0,11	-0,08
контрольная группа (n=35)	0,33	0,33	00

D-относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой, рассчитывали по формуле:

$$D = \frac{h_{obs} - h_{exp}}{h_{exp}}, \text{ где } h_{obs} \text{ и } h_{exp} - \text{ ожидаемая и наблюдаемая}$$

гетерозиготность соответственно.

$$D = (0,11 - 0,12) / 0,12 = -0,08 - \text{ для основной группы}$$

$$D = (0,33 - 0,33) / 0,33 = 00 - \text{ для контрольной группы}$$

Как видно из таблиц, данные полиморфизмы оказались не часто выявляемым, как среди групп больных, так и лиц контрольной группы. В группе больных алопецией частота мутантных аллелей полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF составили 8,8% и 6,0% соответственно (табл. 7 и 8). В контрольной группе аналогичные показатели были равны всего лишь 3,3%. При этом, необходимо отметить, что в обеих группах не были обнаружены гомозиготные генотипы данных полиморфизмов. Различия по встречаемости мутантного аллеля полиморфизма G(-634)C гена VEGF в исследованных группах были ближе к статистически

достоверным результатам ($\chi^2=2,7$; $P=0,09$; $OR=5,7$; $95\%CI$ 0,5699, 57,2) в пользу группы больных алопецией. В группе больных алопецией было выявлен гетерозиготный генотип мутации VEGF в позиции G(-1154)A, с соответствующей частотой встречаемости 11,8% (2/17). В контрольной выборке лица, несущие мутантную аллель А составили 3,3% (1/30). Предварительно, согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, вероятность развития нарушений ангиогенеза у пациентов алопецией была более чем в 3.5 раза выше по сравнению с контрольной группой ($OR=3,9$, $95\%CI$ 0,3238, 46,17) с уровнем $\chi^2=1,2$ и $P=0,2$.

Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о том, что гетерозиготные генотипы данных полиморфизмов обладают достаточно выраженной статистически незначимой ассоциативной связью с развитием болезни (слабый самостоятельный эффект).

Таблица 7
Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G(-634)C гена VEGF

Группы	n	Частота аллелей				Частота распределения Генотипов					
		G		*C		G/G		**G/C		C/C	
		N	%	n	%	N	%	n	%	N	%
больные алопецией (n=67)	67	61	91,2	6	8,8	55	82,2	12	17,6	0	0,0
контрольная группа(n=35)	35	29	96,7	1	3,3	29	96,7	1	3,3	0	0,0

* $\chi^2=2,7$; $P=0,09$; $OR=5,7$; $95\%CI$ 0,5699, 57,2

** $\chi^2=2,8$; $P=0,09$; $OR=6,2$; $95\%CI$ 0,5919, 65,24

Следующим этапом был проведен анализ прогностической эффективности полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF. С целью определения эффективности данного генетического маркера были рассчитаны чувствительность (SE), специфичность (SP) и показатель AUC (area under curve). Прогностическая ценность определялась следующим образом: если показатель $AUC < 0,5$, то маркер – случайный классификатор; $0,5 < AUC < 0,6$ – плохой, $0,6 < AUC < 0,7$ – средний; $0,7 < AUC < 0,8$ – хороший; $AUC > 0,8$ –

отличный классификатор.

Таблица 8
Распределение аллелей и генотипов полиморфизма G(-1154)A гена VEGF

Группы	n	Частота аллелей				Частота распределения Генотипов					
		G		A*		G/G		**G/A		A/A	
		N	%	N	%	N	%	n	%	N	%
больные алопецией (n=67)	67	63	94,0	4	6,0	59	88,2	8	11,8	0	0,0
контрольная группа(n=35)	35	29	96,7	1	3,3	29	96,7	1	3,3	0	0,0

* $\chi^2=1,2$; $P=0,3$; $OR=3,7$; $95\%CI$ 0,3219, 42,25

** $\chi^2=1,2$; $P=0,2$; $OR=3,9$; $95\%CI$ 0,3238, 46,17

Также в таблице 9 представлены значения чувствительности (Se), специфичности маркера (Sp) и AUC – показателя вероятности отличить больного от здорового полиморфизма полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF. В связи с тем, что частота полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF невысокая, то есть показатель чувствительности (Se полиморфизма G(-634)C - 0,18, Se полиморфизма G(-1154)A - 0,12) низкий и показатель специфичности (Sp полиморфизма G(-634)C - 0,97, Sp полиморфизма G(-1154)A - 0,97) высокий, их прогностическая ценность также оказалась невысоким – «плохой» классификатор ($0,5 < AUC < 0,6$).

Таблица 9
Показатели прогностической ценности

Генетический маркер	Se	Sp	AUC	OR (95%CI)	*P
G(-634)C	0,18	0,97	0,57	6,2 (0,591- 65,24)	0,08
G(-1154)A	0,12	0,97	0,54	3,9 (0,32-46,17)	0,09

Как видно из таблицы 14, из-за высокого уровня специфичности показателя $SP=0,97$ полиморфизмов G(-634)C и G(-

1154)А гена VEGF и очень низкого уровня чувствительности показателей Se=0,18 и 0,12 соответственно (сильное отклонение в сторону специфичности), нельзя утверждать о самостоятельном эффекте данной на риск развития болезни обоих маркеров в нашей популяции.

Таким образом, модифицирован и апробирован метод тестирования полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF на основе ПЦР в реальном времени, не уступающим зарубежным аналогам. Данный метод позволяет эффективно решать и другие фундаментальные и прикладные задачи современной медицины. Наблюдаемые распределения гетерозиготных генотипов обоих локусов, достоверно соответствовали ожидаемому закону на равновесие Харди-Вайнберга. В связи с тем, что частота гетерозиготности полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF не очень высокая, их прогностическая ценность оказались низкой (AUC=0,57 и AUC=0,54 соответственно), что указывает на несамостоятельность данных локусов в развитии андрогенной алопеции. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, вероятность развития нарушений ангиогенеза у пациентов алопецией была более чем в 3,5 раза выше по сравнению с контрольной группой (OR=3,9, 95% CI 0,3238, 46,17) с уровнем $\chi^2=1,2$ и P=0,2.

На следующем этапе молекулярно-генетических исследований был изучен полиморфизм гена фактора некроза опухоли. Ген фактора некроза опухоли (TNF- α), который играет важную роль в апоптозе клеток, локализован на коротком плече 6 хромосомы (6p21.3). Имеется несколько значительных в плане воздействия на функцию клетки аллельные варианты гена, расположенные в промоторной области: -863C>A, -850C>T, -376G>A, -308G>A и -238G>A. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов полиморфизма 308G>A гена TNF- α между группой больных андрогенной алопецией и контрольной группой выявлено статистически значимые различия. В группе больных алопецией достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип G/A (32,1 против 8,6; $\chi^2=5,6$; P=0,018; OR=5,05; 95%CI=1,216- 21), а в группе здорового контроля – гомозиготный генотип G/G (табл. 10). При исследовании распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера между группами отмечено увеличение частоты встречаемости аллеля A и генотипов G/A и A/A в группе

больных алопецией с одновременным снижением доли аллеля G и генотипа G/G по сравнению с группой здорового контроля. Частоты встречаемости аллелей A и G составили: 80,4% и 19,6% – в группе больных с алопецией и 92,9% и 7,1% – в контроле. Частоты генотипов G/G, G/A и A/A составили: 64,3%, 32,1% и 3,6% – в группе больных алопецией и 88,6 %, 8,6 % и 2,9% – в контрольной группе. В обеих группах отмечено преобладание содержания аллеля G маркера TNF- α (G-308A). В группе больных алопецией было выявлен гетерозиготный генотип мутации TNF- α (G-308A)-G/A с соответствующей частотой встречаемости 32,1%. В контрольной выборке лица, несущие мутантную аллель A составили 8,6 %. Характерным для данной патологии является обнаружение гомозиготного генотипа мутации – AA полиморфизма G-308A гена TNF- α в 3,6% случаев, тогда как в контрольной группе этот коэффициент составил 2,9%.

Таблица 10

Частота распределение аллелей и генотипов полиморфизма G-308A гена TNF- α у больных алопецией и контрольной группе.

Группа	n	Частота аллелей				Частота распределения Генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
больные алопецией (n=67)	67	54	80,4	13	19,6	43	64,3	23	32,1	1	3,6
контрольная группа (n=35)	35	33	92,9	2	7,1	31	88,6	3	8,6	1	2,9

G/A: $\chi^2=4,4$; P=0,036; OR=3,2; 95%CI=1,033, 9,77

G/A: $\chi^2=5,6$; P=0,018; OR=5,05; 95% CI=1,216 -21

G/A+A/A: $\chi^2=5,3$; P=0,02; OR=4,3; 95% CI=1,177, 15,75

Как видно из таблицы 11 чувствительность данного полиморфизма G-308A гена TNF- α высока – 0,36, а специфичность низка – 0,89, то показатель AUC достаточно высокий и считается «средним» классификатором (0,6<AUC>0,7).

Показатели прогностической эффективности полиморфизма G-308A гена TNF- α

Таблица 11

Генетический маркер	Se	Sp	AUC	OR (95%CI)	*P
G-308A	0,36	0,89	0,63	4,3(11,77- 15,75)	0,02

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности полиморфизма G-308A гена TNF- α

Таблица 12

Группы	Наблюдаемая Гетерозиготность	Ожидаемая гетерозиготность	D*
больные алопецией (n=67)	0,321	0,32	-0,003
контрольная группа (n=35)	0,086	0,13	0,5

D-относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой, рассчитывали по формуле:

$$D = \frac{h_{obs} - h_{exp}}{h_{exp}}$$

где h_{obs} и h_{exp} – ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно.

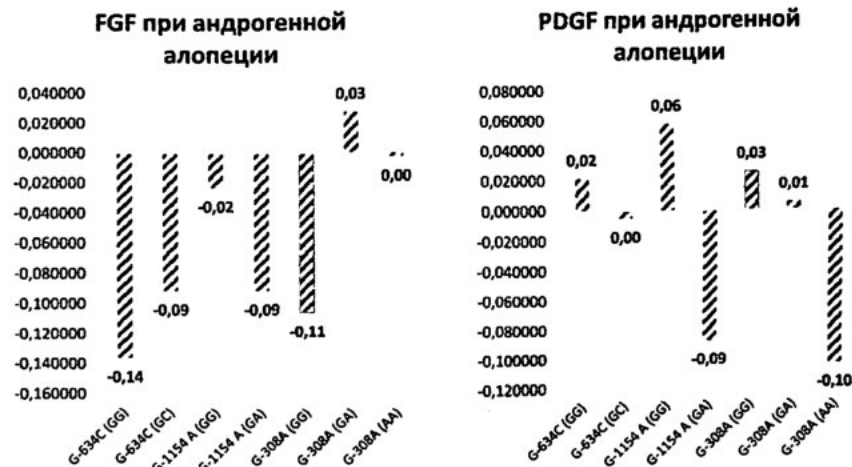
$D = (0,32 - 0,321) / 0,321 = -0,003$ для группы больных алопецией

$D = (0,13 - 0,086) / 0,086 = 0,5$ для контрольной группы

Как видно из таблицы 12 ожидаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе больных: G/G=0,64; G/A=0,32; A/A=0,04. Наблюдаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе больных: G/G=0,64; G/A=0,32; A/A=0,036, P>0,05. Ожидаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе контроля: G/G=0,86; G/A=0,13; A/A=0,005. Наблюдаемая частота распределения генотипов по PХВ в группе контроля: G/G=0,88; G/A=0,086; A/A=0,03.

Данные различия носят статистически достоверный характер и свидетельствуют об ассоциации полиморфизма G-308A гена TNF- α с развитием алопеции. При этом носительство аллеля A и гетерозиготного генотипа G/A достоверно связано с увеличением риска развития заболевания ($\chi^2=4,4$; P=0,036; OR=3,2; 95%CI=1,033, 9,772 и $\chi^2=5,6$; P=0,018; OR=5,05; 95%CI=1,216-21, соответственно). Аллель G и генотип G/G, напротив, являются протективными маркерами.

В целях выявления взаимосвязи у больных алопецией между исследованными генотипами факторов роста и апоптоза с FGF, PDGF, FAS был проведен корреляционный анализ, который показал интересные данные. Корреляционный анализ фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и фактора апоптоза с показателями полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли у пациентов с андрогенной алопецией показал корреляционную тенденцию как отрицательную, так и положительную данного фактора роста со всеми показателями полиморфизмов исследуемых генотипов (рис.4).



КЛИНИКА АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ



Рис.4 Корреляционный анализ фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и фактора апоптоза с показателями полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли

Таким образом, изучение генотипического профиля полиморфизмов фактора эндотелиального роста (G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF) у пациентов алопецией показало несамостоятельность данных локусов в развитии заболевания, но все же вероятность развития нарушений ангиогенеза более чем в 3.5 раза была выше по сравнению с контрольной группой. Изучение генотипического профиля полиморфизма фактора некроза опухоли показало достоверное увеличение генотипов G/A и A/A гена TNF-α G(-308)A, что связано с увеличением риска возникновения апоптоза и развития андрогенной алопеции. При этом носительство аллеля A и гетерозиготного генотипа G/A достоверно связано с увеличением риска развития заболевания, аллель G и генотип G/G, напротив, являются протективными маркерами. Выявленная корреляционная тенденция между исследованными генами и факторами роста и апоптоза в виде генобиологических ансамблей у пациентов андрогенной алопецией предоставляет возможность выявления маркеров течения заболевания и предупреждение развития более тяжелых стадий, когда волосяные фолликулы подвергаются атрофии различной степени и возможным лечением является только трансплантация волос.

В 1941 году Гамильтон описал 8 типов выпадения волос. Затем в 1975 году эту классификацию усовершенствовал Норвуд, предложив 4 дополнительных варианта. Данная классификация по Норвуда-Гамильтона считается стандартной, но она не учитывает всего разнообразия распределения и густоты волос. При андрогенной алопеции у лиц мужского пола (шкала Норвуда-Гамильтона) (рис.5) имеются следующие типы:

I тип – соответствует нормальному росту волос в зрелом возрасте, отмечается минимальное смещение волос кзади в височной области; II тип – небольшое смещение волос кзади в височной области, прореживание переднего края челки, смещение волос кзади симметрично;

III тип – минимально заметная лысина, глубокие лобные залысины; III тип (vertex) – выпадение волос ограничено областью макушки с глубокой лобными залысинами;

IV тип – значительные лобные и височные залысины, редкие волосы в лобной области и макушки, между лобной областью и макушкой сохраняется мостик с волосами;

V тип – участки выпадения волос в лобно-височных областях и на макушке обширнее, между которыми имеется узкий мостик с редкими волосами;

VI тип – волосы между лобной областью и макушкой отсутствуют, выпадение волос распространяется по бокам и кзади;

VII тип – наиболее выраженная форма облысения, остается тонкая подковообразная полоса волос сзади, на которой наблюдаются редкие и тонкие волосы.

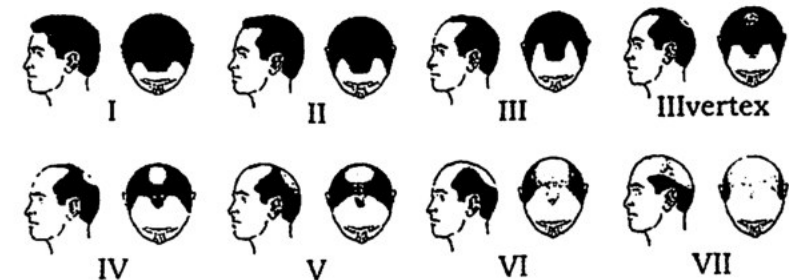


Рис.5. Шкала (таблица) Норвуда-Гамильтона.

У женщин описано 4 типа выпадения волос:

1. Гамильтон выделил тип андрогенной алопеции в постменопаузе и не прогрессирует выше IV типа по мужскому выпадению, за исключением состояний гиперандрогении. При данном типе отмечаются височные залысины.

2. Людвиг описал диффузный тип выпадения волос в верхней зоне волосистой части головы, разделив его на 3 степени тяжести. В отличие от классификации Гамильтона, при данном типе остается кайма волос в лобной области и отсутствуют височные залысины.

3. Олсен в 1999 г. описала тип выпадения волос в лобной области в форме новогодней елки и доказывает, что данный тип выпадения волос встречается в 70% случаев.

4. В 2001 году Олсен предложила классификацию, основанную не на анатомических и количественных характеристиках, а на количестве волос в стадии анагена и миниатюризированных волос, а также включила в нее возраст, при котором началось выпадение волос, и гормональный статус.

В нашем исследовании мы применили классификацию по Людвигу. При андрогенной алопеции у лиц женского пола (по Людвигу) наблюдается очаг поредения волос в центрально-теменной области, который имеет овальные очертания (рис.6). Андрогенная алопеция у женщин подразделяется на три стадии.



Рис.6. Шкала (таблица) Людвига.

На первой стадии происходит незначительное выпадение, и как результат, поредение волос на теменной части головы. Вторая стадия характеризуется усилением поредения прядей и увеличением зоны выпадения. На третьей стадии происходит облысение верхней части головы. Полная потеря волос у женщин встречается очень редко. Чаще всего пряди становятся просто очень редкими.

Происходит это от того, что сильно укорачивается активная фаза роста волоса, а фаза отдыха становится, наоборот, значительно длиннее.

Наши клинические наблюдения пациентов с андрогенной алопецией с 2012 года по сегодняшний день показали, что среди 161 пациентов с андрогенным выпадением волос мужчин было 129 (80,1%), женщин – 32 (19,9%). Согласно классификации Норвурда-Гамильтона, III степень андрогенной алопеции наблюдалась у 55 (42,6%) и выражалась в выраженных залысинах в области лба (рис.7); III-IV степени - у 41 (31,8%), при котором отмечалось выпадение волос не только в области лба, но и теменной области (рис.8); IV-V степени – у 33 (25,6%) мужчин, и наблюдалось слияние очагов выпадения волос теменной и лобной областях волосистой части головы.



Рис. 7 Андрогенная алопеция, III степень



Рис.8 Андрогенная алопеция, III-IV степень

У женщин наблюдалась в большинстве II-III степень по Людвигу (73,7%), когда клинически отмечалось значительное разрежение волос в лобно-теменной области волосистой части головы, и у 26,3% отмечалась I степень заболевания, при котором наблюдалось небольшой (0,7-1 см шириной) разрежение волос в темени (рис.9 и рис.10). Характерным для андрогенного выпадения волос у женщин является тот факт, что лобная полоска волос на границе лба и кожи волосистой части головы сохранена независимо от степени выпадения волос и длительности патологического процесса



Рис.9 Андрогенная алопеция II стадия



Рис.10 Андрогенная алопеция III стадия

Распределение пациентов андрогенной алопецией в зависимости от длительности патологического процесса показало, что основное количество обращающихся за консультацией к дерматологу составляют больные с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет - 51,6% (таб.13). Среди них мужчин было 51,2%, женщин - 53,2%. Почти одинаковое количество пациентов составили больные с андрогенной алопецией длительностью до 1 года - 24,8% (мужчин - 20,9%, женщин - 40,6%) и от 5 до 10 лет - 23,6% (мужчин - 27,9%, женщин - 6,2%).

Таблица 13

Распределение пациентов андрогенной алопецией в зависимости от длительности патологического процесса

Длительность заболевания	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1 года	27	20,9	13	40,6	40	24,8
1-5 лет	66	51,2	17	53,2	83	51,6
5-10 лет	36	27,9	2	6,2	38	23,6
Всего	129	100	32	100	161	100,0

У пациентов с андрогенным выпадением волос определялся гормональный статус (ЛГ, ФСГ, ДГЭС, СССГ, 17-ОН у женщин, тестостерон у мужчин). Данные уровни гормонов у лиц женского пола с андрогенной алопецией в 16,3% случаев был выше нормы и пациентки направлялись на консультацию эндокринолога (рис.11). Гормон «тестостерон» у 4% мужчин был повышен, у остальных - в

норме (рис.12). Провоцирующим фактором начала выпадения волос у мужчин в 39% случаев был стресс, в 18,3% - инфекции ЛОР органов (хронический тонзиллит, гайморит, аллергические ринит), в 11,5% - общий наркоз при операциях. В 31,2% случаях пациенты не могли указать причину возникновения андрогенной алопеции. У женщин провоцирующим фактором были: послеродовой период - 29,4%, подростковый период - 16,7%, климактерический период - 37,5%, стрессы - 16,4%.

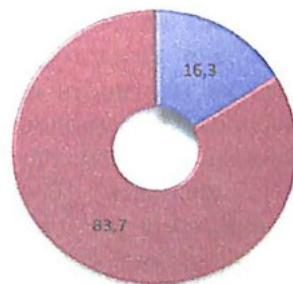


Рис.11. Сопутствующая патология у лиц женского пола



Рис.12. Сопутствующая патология у лиц мужского пола

ДИАГНОСТИКА АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ - ВИДЕОТРИХОДЕРМАТОСКОПИЯ

В целях диагностики алопеций была представлена трихограмма VanNeste в 1970г. и усовершенствована в последующем R.Hoffman. Ткачев В.П. (2008) использовал компьютерно-диагностическую программу «Trichoscience» с помощью периферийного видеодерматоскопического оборудования «Agamo SC», которое позволяет получать изображения и снимки поверхности кожи при увеличении 60 и 200. Одной из важной функции трихоскопии является фототрихограмма, которая позволяет исследовать циклы роста волос, найти норму роста волос для каждого пациента индивидуально, измерить диаметр волос, их плотность и частоту телогена, а также обнаружить патологические волосы (волосы в виде восклицательных знаков, кадаверизированные волосы). Результаты такой диагностики позволяют дифференцировать хроническое телогеновое выпадение волос и андрогенную алопецию. Исследование волосистой части головы проводят в двух зонах: андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной), в которых подсчитывается плотность и диаметр волос. Метод видеотрихоскопии – не требующий времени неинвазивный метод, полезный для постановки диагноза, мониторинга лечения алопеции и проведения дифференциальной диагностики между различными формами нерубцовых алопеций. Основываясь на данных зарубежных исследователей, мы получили собственные данные видеотрихоскопии и разработали алгоритм диагностики андрогенной алопеции для лиц узбекской национальности. Так, трихоскопия волосистой части головы у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией показала резкое достоверное уменьшение количества волос в теменной области по сравнению с затылочной и это уменьшение было более выраженным с увеличением степени поражения. Так, у пациентов с III степенью андрогенной алопеции плотность волос в теменной области была - $183,7 \pm 4,7 (P < 0,001)$, III-IV степени - $115,4 \pm 12 (P < 0,001)$, IV-V степени - $82,5 \pm 11,3 (P < 0,001)$, тогда как в контрольной группе этот показатель составил $246,9 \pm 6,8$.

Необходимо отметить, что плотность волос в затылочной области у пациентов III степени андрогенной алопеции снижалась незначительно - $219,6 \pm 1,9$, а у пациентов III-IV и IV-V степени -

отмечалось достоверное снижение плотности волос - $185,1 \pm 8,9 (P < 0,001)$ и $118,6 \pm 10,5 (P < 0,001)$ соответственно, при контрольной группе аналогичный показатель составил $223,8 \pm 2,7$ (таб.14).

Таблица 14

Плотность волос на волосистой части головы у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией

Плотность волос на см ²	контрольная группа (n=35)	Степени андрогенной алопецией		
		III степень (n=47)	III-IV степень (n=38)	IV-V степень (n=36)
теменная область в/ч головы	$246,9 \pm 6,8$	$183,7 \pm 4,7^{***}$	$115,4 \pm 12^{***}$	$82,5 \pm 11,3^{***}$
затылочная область в/ч головы	$223,8 \pm 2,7$	$219,6 \pm 1,9$	$185,1 \pm 8,9^{***}$	$118,6 \pm 10,5^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - $P < 0,001$

Исследование фаз анагена и телогена у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией показало высоко достоверное снижение количества волос в фазе анагена и увеличение количества волос в стадии телогена в теменной области, тогда как соотношение фаз роста и покоя в затылочных областях не было достоверным при III степени и достоверно снижалось при III-IV и IV-V стадиях. Так, у пациентов III степени андрогенной алопеции (таб.15) количество волос в стадии роста в теменной области составило $58,4 \pm 3,1\%$, III-IV степени - $41,7 \pm 1,1\%$, IV-V степени - $32,1 \pm 0,8\%$, тогда как в контрольной группе этот показатель составил $87,1 \pm 4,3\%$. Параллельно этому количество волос в стадии покоя увеличилось от $41,6 \pm 1,8\%$ при III степени, $58,3 \pm 2,4\%$ при III-IV степени до $67,9 \pm 2,0$ при IV-V степени.

Таблица 15

Стадии цикла волосяного фолликула у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией

Фазы цикла волосяного фолликула (%)		контрольная группа (n=35)	Типы андрогенной алопеции		
			III степень (n=47)	III-IV степень (n=38)	IV-V степень (n=36)
теменная область	Анаген	87,1±4,3	58,4±3,1***	41,7±1,1** *	32,1±0,8** *
	Телоген	12,9±1,9	41,6±1,8***	58,3±2,4** *	67,9±2,0** *
Затылочная область	Анаген	85,4±3,9	81,7±1,1	79,2±3,2	72,1±1,8** *
	телоген	14,6±2,3	18,3±2,4	20,8±1,4*	27,9±2,5** *

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы : значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

У пациентов женского пола с андрогенной алопецией наблюдалось также достоверное снижение плотности волос в теменной области параллельно увеличению тяжести заболевания, но в отличие от аналогичного выпадения волос у мужчин, у женщин наблюдалось также диффузное изрежение волос и в затылочной области, что проявлялось достоверным уменьшением плотности волос (таб.16). Так, при I степени плотность волос в теменной области была 211,2±10,3, при II - 162,7±11,8, при III - 108,9±8,2, тогда как аналогичные показатели в контрольной группе составляли 246,9±6,8. В затылочной области плотность волос у женщин с андрогенной алопецией была следующей: при I степени плотность волос в теменной области была 221,4±8,4, при II - 181,3±12,7, при III - 113,2±9,5, тогда как аналогичный показатель контрольной группы составил 223,8±2,7.

Исследование соотношения фаз роста волос и покоя у женщин с андрогенной алопецией показало достоверное снижение количества волос в фазе анагена и увеличение волос в стадии телогена в теменной области волосистой части головы. Также диспропорция фаз наблюдается и в затылочной области головы, что отличает женскую андрогенную алопецию от мужской.

Таблица 16.

Плотность волос на волосистой части головы у пациентов женского пола с андрогенной алопецией

Плотность волос на см ²	контрольная группа (n=35)	Степени андрогенной алопеции у женщин		
		I степень (n=9)	II степень (n=12)	III степень (n=11)
теменная область в/ч головы	246,9±6,8	211,2±10,3*	162,7±11,8***	108,9±8,2***
затылочная область в/ч головы	223,8±2,7	221,4±8,4	181,3±12,7***	113,2±9,5***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001)

Так, при I степени андрогенной алопеции в теменной области у женщин количество волос в фазе анагена составила 68,1±3,02%, при II - 59,7±5,2%, при III - 51,4±8,7%, тогда как аналогичные показатели в контрольной группе составляли 87,1±4,3%. Количество волос в стадии телогена увеличилась и составила: 31,9±2,1% при I степени, 40,3±8,9% при II степени, 48,6±10,2% при III степени (контроль - 12,9±1,9%). В затылочной области количество волос в стадии анагена у женщин с андрогенной алопецией достоверно уменьшается: при I степени 73,2±1,9 при II - 63,7±3,5%, при III - 58,9±1,3%, тогда как аналогичные показатели в контрольной группе составляли 85,4±3,9%. Количество волос в стадии телогена параллельно стадии анагена достоверно увеличилась: 26,8±1,4% при I степени, 36,3±2,2% при II степени, 41,1±1,07% при III степени (таб.17) (контроль - 14,6±2,3).

Характерным для данного вида алопеции является выраженное истончение стержней волос в теменной области (полиморфизм), достигающее до 80% тонких волос (норма <10%). Множество пустых волосяных фолликулов в виде "желтых точек", а также одиночных юнитов. В затылочной области у мужчин изменений стержней волос в виде истончения не наблюдалось. Лишь у 13% пациентов мужского пола отмечалось небольшое снижение плотности волос и полиморфизм в затылочной области волосистой части головы, что, видимо, связано с высокой продолжительностью заболевания (более 7-10 лет). У этой категории больных наблюдались атрофичные волосяные фолликулы.

Таблица 17

Стадии цикла волосяного фолликула у пациентов женского пола с андрогенной алопецией

Фазы цикла волосяного фолликула (%)		контрольная группа (n=35)	Степени андрогенной алопеции у женщин		
			I степень (n=9)	II степень (n=12)	III степень (n=11)
теменная область	Анаген	87,1±4,3	68,1±3,02**	59,7±5,2** *	51,4±8,7***
	Телоген	12,9±1,9	31,9±2,1**	40,3±8,9**	48,6±10,2**
Затылочная область	Анаген	85,4±3,9	73,2±1,9*	63,7±3,5** *	58,9±1,3***
	телоген	14,6±2,3	26,8±1,4**	36,3±2,2** *	41,1±1,07** *

Примечание * - различия относительно данных контрольной группы : значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

У всех обследованных лиц женского пола отмечалось изменение стержней волос в виде истончения и в затылочной области, но менее выраженное теменной области. При осмотре кожи головы под линзой X200 чаще отмечалась жирная, иногда сухая себорея, волосяные фолликулы исследуемых волос находились в большинстве в стадии телогена (рис. 13 и рис. 14).



Рис. 13. Дерматоскопия: жирная себорея



Рис. 14. Волосянные фолликулы в стадии телогена.

Одним из важных критериев видеотрихоскопического исследования кожи волосистой части головы является фототрихограмма, которая используется для проведения дифференциального диагноза между андрогензависимым и диффузным выпадением волос. Для проведения данного исследования необходимо определить участок выраженного истончения волос, обычно в теменной области волосистой части

головы, и триммером сбрить волосы на участке 8x8мм. Спустя 2 дня, когда среди подбривших волос можно будет обнаружить отросшие на 1 мм (анагеновые) и оставшиеся прежнего размера (телогеновые) волосы, участки подкрашиваются безаммиачным красителем для волос, и с помощью линзы X60 заносятся в компьютерную программу (Trichoscience). Характерной особенностью фототрихограммы больных андрогенным выпадением волос, проведенной в теменной зоне, является повышенное количество велусных волос и истонченных волос. Так, на представленной фототрихограмме больного андрогенной алопецией (рис.15) III стадии по Гамильтону плотность волос в теменной зоне составляет 180 на кв.см. Из них велусоподобных волос более 55%.



Рис. 15. Фототрихограмма андрогенной алопеции, III стадия

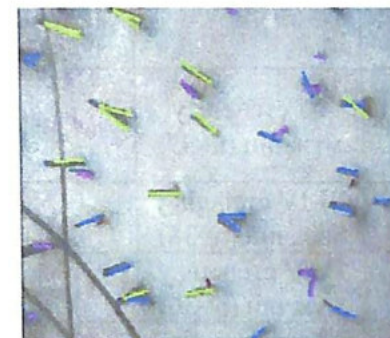


Рис. 16. Фототрихограмма андрогенной алопеции, II стадией

Фототрихограмма больной андрогенной алопецией II стадией по Людвигу (рис. 16) – велусоподобных волос более 40%. Также наблюдается большое количество велусных волос, чувствительных к андрогенам, что делает диагноз андрогензависимой алопеции несомненным.

В результате проведенных исследований мы определили алгоритмы диагностики алопеций:

1. Трихоскопические критерии андрогенной алопеции (табл. 18):

- у пациентов мужского пола: III степень – «желтых» точек 54,8±7,11%, «белых» точек 45,2±3,58%, фототр.> 40,8±5,92%; III-IV степень - «желтых» точек 28,3±3,46%, «белых» точек 71,7±6,2%, фототр.>55.6±3,47%; IV-V степень – «желтых» точек 11,4±2,17%,

«белых» точек $88,6 \pm 5,91\%$, фототр $>73,2 \pm 5,6\%$.

- у пациенток женского пола: I степень-II степень - «желтых» точек $86,1 \pm 9,35\%$, «белых» точек $13,9 \pm 2,15\%$, фототр $>34,1 \pm 1,8\%$; III степень - «желтых» точек $63,5 \pm 5,26\%$, «белых» точек $36,5 \pm 1,07\%$, фототр $>69,1 \pm 7,82\%$.

Таблица 18.

Трихоскопические критерии андрогенной алопеции

№	Формы андрогенной алопеции	Критерии диагностики		
		неатрофированные волосяные фолликулы «желтые» точки (%)	атрофированные волосяные фолликулы «белые» точки (%)	Фототрихограмма, доля телогеновых волос (%)
1	III степень у мужчин (n=47)	$54,8 \pm 7,11$	$45,2 \pm 3,58$	$40,8 \pm 5,92$
2	III-IV степень у мужчин (n=38)	$28,3 \pm 3,46$	$71,7 \pm 6,2$	$55,6 \pm 3,47$
3	IV-V степень у мужчин (n=36)	$11,4 \pm 2,17$	$88,6 \pm 5,91$	$73,2 \pm 5,6$
4	I степень-II степень у женщин (n=21)	$86,1 \pm 9,35$	$13,9 \pm 2,15$	$34,1 \pm 1,8$
5	III степень у женщин (n=11)	$63,5 \pm 5,26$	$36,5 \pm 1,07$	$69,1 \pm 7,82$

Таким образом, видеотрихоскопия андрогенной алопеции показала:

- у лиц мужского пола достоверное повышение волос в стадии телогена и уменьшение в стадии анагена, нарастающее с увеличением тяжести патологического процесса, но лишь в теменной области волосистой части головы. Что нельзя сказать о лицах женского пола, когда достоверное повышение волос в стадии телогена и уменьшение в стадии анагена наблюдалось как в теменной, так и в затылочной областях волосистой части головы;

- нарастающее снижение доли «желтых» точек (неатрофированных волосяных фолликулов) от $11,4 \pm 2,17\%$ до $63,5 \pm 5,26\%$ с увеличением тяжести заболевания и увеличение доли «белых» точек (атрофированных волосяных фолликулов) от $13,9 \pm 2,15\%$ до $88,6 \pm 5,91\%$, свидетельствующие об атрофии волосяных фолликулов;
- фототрихограмма с увеличением доли vellusных волос (<30 мкр.) от $34,1 \pm 1,8\%$ до $73,2 \pm 5,6\%$.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ У ПАЦИЕНТОВ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Достоверность результатов видеотрихоскопии может быть доказана проведением морфологических исследований. Для изучения морфологических особенностей кожи очагов выпадения волос в нашем исследовании был применен гистологический метод исследования у 64 больных нерубцовыми формами алопеций. Контрольная группа состояла из 35 здоровых человек, репрезентативных по возрасту и полу. Морфологические признаки при андрогенной алопеции являются четкими и отличительной особенностью данного дерматоза является «фолликулярная миниатюризация», что и отличает данный дерматоз от других нерубцовых и рубцовых алопеций. Главным гистологическим признаком андрогенной алопеции является «фолликулярная миниатюризация», т.е. присутствие волос меньше 30 мкр. Терминальные волосы толщиной более 30 микрон, при этом стержень волоса толще внутреннего влагалища волосяного фолликула. Пушковые волосы имеют диаметр менее 30 микрон и стержень волоса остается значительно тоньше внутреннего влагалища волосяного фолликула. Лимфогистиоцитарные перифолликулярные инфильтраты различной плотности присутствовали вокруг волосяных фолликулов. Также вокруг волосяного фолликула наблюдается образование небольшого фиброза (рис. 17 и рис.18).

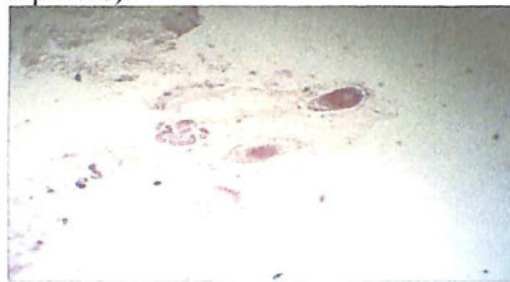


Рис. 17 Андрогенная алопеция III-IV стадии, увеличение 10x4, волосянные фолликулы мелкие, вокруг сальных желёз отмечался перифолликулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат, в дерме – отёк и истончение, местами - увеличенная сеть сосудов. В поле зрения 3 волосянных фолликула, потовая железа -1, сальные железы - 2.

В контрольной группе здоровых лиц отмечалась сохранность эпидермиса, дерма состоит из коллагеновых и эластических волокон, вокруг множество капилляров, волосяной фолликул находится в стадии анагена и достаточно хорошо прослеживается рост волос в шахтах.

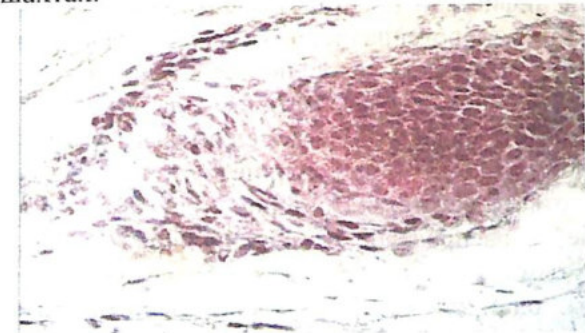


Рис.18 Андрогенная алопеция V степени, увеличение 10x40, лимфогистиоцитарная инфильтрация волосяного фолликула.

При андрогенной алопеции процесс фолликулярной миниатюризации волосяных фолликулов сопровождался компенсаторно-приспособительными переустройствами и заключался в физиологической гипертрофии основных тканевых составляющих кожи – фиброз, замещение соединительной ткани жировой, смена тонких фибрилл коллагена на толстые, повышение концентрации сальных желез, увеличение кровеносного русла за счет увеличения венозных сосудов. Такое переустройство направлено на сохранение защитных свойств кожи. Результаты морфологических исследований кожи волосистой части головы подтверждаются результатами видеотрихоскопии, когда формирование фиброза на более поздних стадиях заболевания подтверждается наличием «белых» точек. Также подтверждением является «фолликулярная миниатюризация» при андрогенной алопеции, при которой отмечается увеличение количества волос меньше 30 мкр., на дерматоскопии это увеличение констатируется фототрихограммой. Полученные результаты исследования составляют основу перспектив фундаментальной медицины, заключающейся в расшифровке механизмов патогенеза андрогенной алопеции.

ТЕРАПИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Лечение андрогенной алопеции включает: специфические методы лечения андрогенной алопеции; неспецифические методы, общие для всех видов облысения.

К специфическим методам лечения андрогенной алопеции относится антиандрогенная терапия, которая способствует не только уменьшению выпадения волос, но и стимулирует рост новых волос. Наиболее перспективным методом является воздействие на активность фермента 5-альфа-редуктазы, которая превращает тестостерон в ДГТ. Этот метод привлекателен тем, что эффекты, за которые ответственен тестостерон (сперматогенез, сексуальное поведение, распределение мышечной массы), остаются незатронутыми. Так как в организме человека есть два типа 5-альфа-редуктазы, один из которых локализован в коже и волосяных фолликулах, а другой — в предстательной железе, то появляется теоретическая возможность воздействовать на один тип фермента, не затрагивая при этом второй. Однако на практике оказывается, что даже селективные ингибиторы в той или иной степени влияют на оба фермента. Один из самых мощных ингибиторов 5-альфа-редуктазы — финастерид (Прогесия, Proscar) не пригоден для лечения женской андрогенной алопеции вообще, а также нельзя использовать при беременности, так как обладает сильным эмбриотоксическим действием. Побочные действия препарата финастерид в виде снижения потенции, увеличения молочных желез, прибавление в весе делают невозможным длительное лечение пациентов с андрогенной алопецией. С 2002 года применяется дутастерид — эффективно подавляет оба изофермента 5-альфа-редуктазы, поэтому эффективно снижает уровень дегидротестостерона в сыворотке. По-видимому, дутастерид более активен, чем финастерид, но достоверных исследований на сегодняшний день отсутствуют.

Хотелось бы остановиться на проблеме андрогенной алопеции у лиц женского пола. В связи с этим представляет несомненный клинический интерес группа гормональных контрацептивов, обладающих антиандрогенными свойствами. В настоящее время с этой целью в клинической практике используются ОК, в состав которых входят производные природного прогестерона — ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат и так называемый гибридный прогестаген — диеногест, являющийся производным 19-

норпрогестинов. Они не только подавляют эндогенную продукцию андрогенов, но и обладают выраженным локальным антиандрогенным эффектом. Наиболее эффективным и безопасным препаратом в лечение андрогенной алопеции является гормональный контрацептив «Белара», который содержит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата. Хлормадинон ацетат (ХМА) представляет собой производное прогестерона с антиандрогенными свойствами, которые потенцируют защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Высоким сродством ХМА к рецепторам прогестерона обеспечивается его значительная прогестагенная активность и выраженное воздействие на эндометрий (почти на 1/3 выше, чем у натурального прогестерона). В отличие от последнего выраженный прогестагенный и антиэстрогенный эффект ХМА сочетается с антиандрогенной активностью без антиминералокортикоидного действия. Антиандрогенные свойства ХМА реализуются путем конкурентного связывания с андрогенами за связывание с рецепторами в клетках-мишенях, в том числе в тканях волосяных фолликулов и сальных желез кожи, что приводит к снижению выраженности алопеции, гирсутизма и других проявлений вирилизации. Кроме этого, ХМА снижает синтез андростендиона и дигидроэпиандростерон сульфата в яичниках и надпочечниках, снижая тем самым уровень циркуляции в крови этих наиболее активных фракций андрогенов. Важным биологическим эффектом ХМА является его блокирующий эффект на активность фермента 5-альфа-редуктазы I типа, контролирующего чувствительность клеток тканей волосяных фолликулов и сальных желез кожи к влиянию эндогенных фракций андрогенов. Сочетание ХМА с этинилэстрадиолом в препарате «Беллара» приводит к активации продукции печенью белков (глобулинов), связывающих половые стероиды (ГСПС) и повышению их уровня в плазме крови, что приводит к снижению абсолютного содержания, циркулирующего свободного биологически активного тестостерона крови в 2–3 раза в течение 6 мес. приема. Следовательно, антиандрогенный эффект хлормадинона ацетата осуществляется следующими механизмами: конкурентным ингибированием андрогенных рецепторов в тканях органов-мишеней; снижением количества андрогенных рецепторов тканей-мишеней; блокированием активности фермента 5-альфа-редуктазы I типа тканей волосяных фолликулов и сальных желез

кожи; подавлением надпочечниковой и яичниковой продукции андрогенов; снижением уровня циркуляции в крови свободного биологически активного тестостерона

При проведении нашего клинического исследования особое внимание было уделено изучению динамики вирильного синдрома у пациенток с андрогенной алопецией на фоне применения ОК с хлормадином ацетатом. Нами были обследованы 48 женщин с андрогенной алопецией. У 19 пациенток (40%) был нерегулярный менструальный цикл. Гирсутизм был выявлен у 26 (54%) пациенток, 25% из них имели гирсутное число по шкале Ферримана-Галвея 14, 75% - от 11 до 13. У всех женщин были проведены гормональные исследования на 4-5 день менструального цикла: ЛГ, ФСГ, ДГЭАС, СССГ и 17-ОП. У 28 пациенток (40%) ДГЭАС был повышен и составил в среднем 575 мкг/100 мг, у 21 (45%) было обнаружено снижение СССГ, 13 (27%) пациенток были с повышенным ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ было выше 3 нг/мл, у 7 (13%) пациенток было обнаружено повышение 17-ОП, что потребовало дополнительного обследования и назначения дексаметазона в дозе 0,25 мкг/сут. Всем женщинам был назначен хлормадинона ацетат с антиандрогенной целью в течение 6 циклов по схеме 21/7. Через 6 месяцев терапии значительно снизились клинические проявления гиперандрогении у 86% женщин. У женщин с гирсутизмом гирсутное число снизилось с 14 до 12. В динамике на 2 цикл применения препарата «Беллара» наблюдалось появление новых пушковых и терминальных волос в очагах разрежения волос и, безусловно, значительное снижение выпадения волос и улучшение качества жизни женщин. ДГЭАС снизился и составил в среднем 286 мкг/100 мг, СССГ составил в среднем 54, 6 нмоль/л, что соответствует норме. У 75% пациенток соотношение ЛГ/ФСГ снизилось до 2 нг/мл. В результате динамического дерматологического контроля при видеотрихоскопии у половины пациенток, использующих препарат в течение 6 мес., отмечалось снижение количества волос в стадии телогена (до 12%), увеличение волос в стадии анагена (до 88%) и увеличение общего количества волос со значительным увеличением диаметра волос. Уровень миниатюризированных волос при фототрихограмме составлял до 27%.

Большинство пациенток не испытывали побочных реакций во время применения препарата с хлормадионацетатом, оценивая его переносимость, как «хорошую» или «очень хорошую». Побочные

реакции регистрировались только у 6,5% пациенток, что сопоставимо с аналогичным показателем при использовании других монофазных контрацептивов II и III поколений. Как правило, побочные реакции отмечались в первых циклах приема контрацептива, они являются отражением периода адаптации организма пациенток к вводимым гормонам, и выраженность их снижалась в процессе дальнейшей контрацепции, не требуя специального лечения. Наиболее частыми жалобами являются: тошнота, головная боль, головокружения, напряжение молочных желез, эмоциональная нестабильность, что являлось причиной прекращения дальнейшего применения препарата у 1,4% пациенток. Приводимые данные сопоставимы с аналогичными показателями при использовании других монофазных эстроген-гестагенных контрацептивов. Достоинством ОК с хлормадином является тот факт, что 98% женщин, принимавших этот ОК в течение 6 мес, не почувствовали каких-либо изменений либидо и аппетита, которые часто наблюдаются при применении других гормональных контрацептивов. Изменение массы тела является достаточно частой жалобой пациенток, использующих гормональную контрацепцию. У части женщин влияние ОК на массу тела является основным критерием переносимости контрацептива. В нашем исследовании только 2% пациенток заявили, что увеличение массы тела явилось причиной прекращения ими дальнейшего использования препарата. Следовательно, контрацептивы с антиандрогенным действием, содержащие в качестве гестагенного компонента хлормадинона ацетат «Беллара», могут явиться препаратом выбора у фертильных пациенток с андрогенной алопецией.

Ранее в исследованиях при андрогенной алопеции у женщин также применяли ципротерона ацетат, синтетическое производное прогестерона, но большое количество побочных действий (новообразования печени, увеличение массы тела, депрессии, тромбозомболические нарушения) не дает врачам назначать данный препарат пациенткам (Vexiau P., Chasproux C., 2002; Trueb R., 2004; Kelekci K.H., Kelekci S. 2012). В европейских странах и Израиле получил распространение раствор спиронолактона, являющийся ингибитором ДГТ и антиандрогеном как при использовании peros, так и при наружном применении (Olsen E.A., Messenger A.G. 2005; Кардашова Д.З., Василенко И.А. 2012; Королькова Т.Н., Харитоновна Е.Е. 2013; Гродницкая Е.Э., Курцер М.А. 2014).

На сегодняшний день имеется множество наружных лекарственных препаратов и ингредиентов косметики, которые обладают антиандрогенным действием. Наиболее эффективным препаратом, применяемым для стимуляции роста волос при андрогенной алопеции, оказался миноксидил, который выпускается под торговыми наименованиями Регейн, Минокс, Алопекси. Миноксидил – вазодилатор и активатор калиевых каналов, который изначально был зарегистрирован в качестве гипотензивного средства и обладающего побочным эффектом в виде гипертрихоза. В 1988 году FDA выдало разрешение использовать миноксидил в качестве наружного средства для роста волос. В большом количестве исследований показана относительно высокая эффективность миноксидил-содержащих, применяемых наружно, положительные результаты которых, по окончании 4-х месяцев лечения составляют 26% (плацебо –контроль-11%), а к концу 1 го года лечения у 48% исследуемых рост волос достигает умеренного уровня. Серьезным недостатком этой группы средств является необходимость постоянного применения, поскольку через 3-4 месяца после отмены, вновь усиливается выпадение волос (Lachgar, etal. 1998; Арифов С.С., Гасанова Л.Т. 2002; Shorter K., etal. 2008; Shapiro J. 2013; John Wiley, Sons A.S. 2013; McMichael A., Pham H., 2016). Неожиданной находкой стало антиандрогенное действие некоторых полиненасыщенных жирных кислот, в особенности гамма-линоленовой кислоты. Впервые связь полиненасыщенных жирных кислот с метаболизмом андрогенов была показана в 1992 году. Позже, в 1994 году было доказано, что гамма-линоленовая кислота и некоторые другие жирные кислоты являются эффективным ингибитором 5-альфа-редуктазы. При этом самая высокая ингибирующая активность была отмечена у гамма-линоленовой кислоты, затем следовали докозагексаеновая, арахидоновая, альфа-линоленовая, линоленовая и пальмитоолеиновая кислоты в убывающем порядке. Другие ненасыщенные жирные кислоты, а также метиловые эфиры и спирты этих жирных кислот, каротиноиды, ретиноиды и насыщенные жирные кислоты не проявляли ингибирующего действия на 5-альфа-редуктазу даже в значительных концентрациях. Гамма-линоленовая кислота содержится в больших количествах в масле черной смородины (16% гамма-линоленовой, 17% альфа-линоленовой, 48% линолевой), бурачника (20-25% гамма-линоленовой, 40%

линолевой), примулы вечерней (14% гамма-линоленовой, 65-80% линолевой). Хороший состав у масла авокадо (30% линолевой, 5% альфа-линоленовой, 13% пальмитоолеиновой).

Мощным антиандрогенным действием обладает экстракт карликовой пальмы Saw Palmetto (*Serenoa repens*), который используется для лечения гиперплазии простаты. Экстракт карликовой пальмы действует сразу по двум направлениям. Во-первых, он ингибирует фермент 5-альфа-редуктазу, а во-вторых, блокирует специфические рецепторы к ДГТ. Специальных исследований по изучению влияния экстракта карликовой пальмы на волосы никто не проводил, но тем не менее его уже интенсивно используют для лечения андрогенной алопеции. В отличие от финастерида экстракт карликовой пальмы безопасен и может использоваться для лечения женской андрогенной алопеции.

И, безусловно, последние годы ознаменовались введением в практику дерматологов-трихологов применение фитозэстрогенов, которые по химической структуре сходны с эстрогенами человека, что позволяет им связываться с одними и теми же рецепторами и активировать их. Правда, их эстрогенное действие во много раз слабее, чем действие самих эстрогенов, зато они обладают противораковой активностью и оказывают благотворное влияние на кожу. Эстрогенным действием обладает экстракт хмеля, семян и кожуры винограда (Пикногенол), вербены, дикого ямса, листьев дамьяны, зверобоя, красного клевера, сарсапариллы, сои, люцерны, шалфея. В экстракте шалфея, кроме всего прочего, содержится много цинка, который обладает антиандрогенным действием. Фитостеролы, обладающие эстрогенной активностью содержатся в масле зародышей пшеницы, оливковом, кунжутном, пальмовом и кокосовом масле. Фитозэстрогенные экстракты можно применять внутрь, либо готовить на их основе составы для ополаскивания волос, использовать для электрофореза и в других процедурах для лечения волос.

К неспецифической терапии андрогенной алопеции у мужчин и женщин относятся блокаторы рецепторов к андрогенам - витамин В6 и цинк. Витамин В6 изменяет ответ тканей на стероидные гормоны, в том числе блокирует действие андрогенов. Цинк при местном применении снижает активность сальных желез, уменьшает проявления акне, что говорит о его несомненном антиандрогенном действии. Исследования на животных показали способность цинка

стимулировать рост волос. Витамином В6 богаты пивные дрожжи, поэтому благотворное действие при андрогенной алопеции окажут питательные составы и шампуни с пивными дрожжами. Цинк входит в состав как пищевых добавок, принимаемых внутрь, так и мазей, наносимых на поверхность кожи. Некоторое положительное действие на волосяные луковицы оказывают вспомогательные методы, которые помогут пациенту обрести веру в лечение: массаж (мануальный и с применением вакуумной техники), гипнотерапия, психотерапия, лазеротерапия, применение составов, улучшающих структуру и внешний вид волос, все, что поможет пациенту выглядеть лучше и увереннее себя чувствовать.

Существенный прорыв в терапии андрогенной алопеции произвел метод введения в поредевшие участки волос плазмы, обогащенной тромбоцитами. Мезотерапевтическое лечение алопеций применяется в течение последних 10 лет, и наиболее перспективным является введение плазмы, обогащенной тромбоцитами. Патогенез применения плазмы, обогащенной тромбоцитами:

- стимуляция ангиогенеза;
- утолщение дермального и эпидермального слоев кожи;
- повышение митотической активности базальных кератиноцитов эпидермиса и клеток бульже зоны;
- повышение экспрессии FGF-7 и повышение пролиферации фибробластов и коллагеновых волокон;
- активация регуляции антиапоптоза;
- улучшение пролиферации и увеличение длительности жизни клеток дермального сосочка;
- индукция дифференцировки стволовых клеток;

Обогащенная тромбоцитами плазма - это плазма, содержащая около 1 000 000 тромбоцитов на 1 микролитр плазмы, в которой содержится в 3-5 раз больше факторов роста, чем в цельной крови. Основные факторы это: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, IGF-II), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста кератиноцитов. Они играют важную роль в процессах клеточной пролиферации, хемотаксиса, дифференциации и ангиогенеза. Тромбоциты представляют собой мелкие безъядерные элементы крови, которые играют огромную роль в процессе гемостаза. О

репаративной функции тромбоцитов стало известно относительно недавно. Ее тесная связь с гемостатической функцией обеспечивает формирование новых клеток тканей в процессе заживления. Тромбоциты в процессе активации проходят стадию дегранулирования с высвобождением факторов роста и других биологически активных веществ в окружающее пространство. В процессе дегранулирования большинство факторов роста взаимодействуют с определенными структурами на клеточной мембране, трансформируются в активную форму и становятся биодоступны. Ключевым моментом на всех стадиях приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, является сохранение целостности и жизнеспособности тромбоцитов. Большинство хранящихся в них факторов роста находятся в неактивном состоянии, и их трансформация в активную форму происходит в момент дегрануляции. Если тромбоцит разрушен неправильной технологией приготовления плазмы, обогащенной тромбоцитами, то в окружающую среду попадают неактивные субстанции, и не будет ожидаемого эффекта. Важным моментом приготовления препарата является неукоснительное соблюдение технологии выделения плазмы, обогащенной тромбоцитами, использования оригинального инструментария, сертифицированного как медицинское изделие, соблюдение протокола проведения терапии, что, несомненно, будет отражаться на качестве лечения.

Обогащенная тромбоцитами плазма может быть приготовлена только из несвернувшейся крови. Сыворотка содержит очень небольшое количество тромбоцитов. Кровь, для приготовления такой плазмы отбирают в емкость с цитратом натрия, который связывает ионы кальция, тем самым блокируя весь каскад свертывания. Далее следует стадия центрифугирования, которая проводится в один или два этапа. При центрифугировании тромбоциты отделяются от эритроцитов и лейкоцитов. Плазма остается в верхнем слое, имеющем желтоватый оттенок. На границе лейкоцитарного слоя и плазмы образуется слой, содержащий лейкоциты и тромбоциты. Самый верхний слой плазмы почти не содержит тромбоциты и называется плазмой, бедной тромбоцитами. Во многих протоколах предусмотрено двойное центрифугирование. При первом центрифугировании плазма и тромбоциты отделяются от эритроцитов и лейкоцитов. Эритроциты (диаметр 7 мкм) и лейкоциты (диаметр 7-15 мкм) намного крупнее и тяжелее

тромбоцитов (диаметр 2 мкм) и легко разделяются. Второе центрифугирование проводится более мягко и в результате плазма концентрируется. Заключительная стадия – активация тромбоцитов с последующей дегрануляцией биологически активных веществ. В естественных условиях активация тромбоцитов происходит под действием тромбина после их прикрепления к фибриновому сгустку. Во многих коммерческих технологиях получения плазмы, обогащенной тромбоцитами, вариант получения фибринового матрикса, на котором адсорбируются активированные тромбоциты, заключается в добавлении к плазме кальция глюконата. Ионы кальция стимулируют высвобождение из тромбоцитов собственного фибрина со всеми вытекающими последствиями – формирование фибринового геля, адсорбирование на нем тромбоцитов, их активация и дегрануляция. За 10 минут из тромбоцитов выделяется примерно 70% содержащихся в них биоактивных факторов, а за 1 час почти 100%. Затем тромбоциты еще синтезируют факторы роста в минимальных количествах на протяжении 8 дней и в последствие разрушаются. Плазму, обогащенную тромбоцитами, вводили местно в очаги облысения при андрогенной алопеции. В результате отмечалась не только остановка выпадения и рост терминальных волос, но и увеличение диаметра волос. Так, американские ученые в исследованиях показали, что увеличение среднего диаметра волос на 9,7% происходит уже через 4 месяца, и на 6,1 % через 8 месяцев у больных андрогенной алопецией. Этот эффект сохранялся в течение 8 месяцев наблюдения, что определяет небольшую кратность лечебных мероприятий (Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф. 2011, Mazzossa AD, McCarthy M.B. 2012, Олисова О.Ю., Егорова К.Г. 2014, Вавилов В.В. 2015). В настоящее время имеется несколько категорий плазмы, обогащенной тромбоцитами – PRP, PRF, PRL, LPRF. Все они имеют разностороннюю направленность на клеточные механизмы.

В нашем исследовании мы применили несколько видов плазмы, обогащенной тромбоцитами. Все больные с андрогенной алопецией были разделены на 2 группы. 1-ая группа больных алопецией (n=29) получали традиционную терапию, включающей препараты ангиопротекторов, витаминов группы В, микроэлементы, биостимуляторы, антиоксидаты, согласно утвержденному «Стандарты диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии». 2-ая группа пациентов 1 подгруппа (n=112) получала также на фоне традиционной терапии

внутридермально в очаги выпадения волос плазму, обогащенную тромбоцитами при помощи стерильных вакуумных пробирок «Plasmolifting» с гепарином. 2-ая подгруппа 2-ой группы (n=20) - получала на фоне традиционной терапии внутридермально в очаги выпадения волос плазму, обогащенную тромбоцитами при помощи стерильных вакуумных пробирок без гепарина, активированной фибрином и низкомолекулярной гиалуроновой кислотой. Плазма, обогащенная тромбоцитами, заключалась в применении концентратов тромбоцитов. Концентрированные препараты тромбоцитов начали использовать в начале 70-х годов прошлого столетия с целью лечения геморрагий и при больших потерях крови во время хирургических вмешательств. В последующие годы открытие в альфа гранулах тромбоцитов факторов роста способствовало использованию его для регенерации костной ткани. В последние 10 лет стали широко использовать плазму, обогащенную тромбоцитами, в ряде патологических состояний – дерматокосметологии, стоматологии, ортопедии, офтальмологии.

Обогащенная тромбоцитами плазма - это плазма, содержащая около 1 000 000 тромбоцитов на 1 микролитр плазмы. Факторы роста содержатся в альфа гранулах тромбоцитов, откуда они, в последующем, путем экзоцитоза при активации тромбоцитов высвобождаются во внеклеточную среду. В течение первых 10 минут тромбоциты секретируют 70% факторов роста, и далее, в течение 1 часа происходит полное их высвобождение. Еще в течение 7 дней продолжается дополнительное выделение факторов роста из тромбоцитов. В плазме, обогащенной тромбоцитами, содержится в 3-5 раз больше факторов роста, чем в цельной крови. Основные факторы это: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I, IGF-II), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактор роста кератиноцитов. Они играют важную роль при алопециях в процессах клеточной пролиферации, хемотаксиса, дифференциации и ангиогенеза. В настоящем исследовании плазма, обогащенная тромбоцитами, применялась впервые в Узбекистане, и на основании выявленных нарушений синтеза биологических молекул и молекул внеклеточного матрикса предполагалось разработать новый, патогенетически обоснованный метод лечения андрогенной алопеции, с минимизацией побочных действий и противопоказаний.

В этих целях у пациентов 2-ой группы 1 подгруппы отбиралась венозная кровь пациентов в количестве 9 мл в стерильные вакуумные апиrogenные пробирки «Plasmolifting» 9,0 мл. Пробирки допущены к использованию на основании имеющихся документов: гигиенический сертификат №349496, выданный санитарно-эпидемиологической станцией Медико-санитарного объединения; регистрационное удостоверение № ТГ17313, выданный Главным управлением по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники в соответствии с порядком, установленным Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан. Аутокровь центрифугировали в течение 10 мин при обороте 3200 в мин центрифугой ЕВА 200 производства Andreas Hettich GmbH & Co. Задача центрифугирования - разделение крови на 3 слоя: нижний – эритроциты, средний - основное количество тромбоцитов и лейкоцитов, верхний – бедная тромбоцитами плазма. В результате получали плазму, обогащенную тромбоцитами в количестве 4 мл. Конечная стадия процесса - добавление к полученной плазме активатора - 10% кальция глюконата в расчете: 0,1 мл кальция глюконата на 0,9 мл плазмы, обогащенной тромбоцитами. Происходящая при этом коагуляция плазмы сопровождается активацией тромбоцитов, которые высвобождают факторы роста.

У пациентов 2-ой подгруппы 2-ой группы отбиралась венозная кровь в пробирки вакуумные без антикоагулянта в количестве 18 мл и незамедлительно подвергалась центрифугированию в течение 15 мин при обороте 2500. В результате образовывалась плазма, обогащенная тромбоцитами и фибрином, полученная в результате коагуляции крови. При таком методе фибрин находится в виде плотно сшитой сети высокой плотности, представляющий поддерживающий фибриновый матрикс. Перед введением такой плазмы, мы добавлялся активатор - низкомолекулярную гиалуроновую кислоту 0,5 мл.

Полученную плазму вводили внутридермально в очаги выпадения волос папульно из расчета 0,5 мл ОТП на 2 см² стерильным шприцем после обработки антисептиками на водной основе. Процедура выполнялась в течение 3 месяцев 1 раз в 14 дней. В последующем в зависимости от роста волос мезотерапия ОТП проводилась 1 раз в 3 месяца, либо 1 раз в 6 месяцев. Результаты проведенной терапии основываются на данных результатов содержания биологических молекул в крови и клинических

показателях алопеции.

В табл.19 отражена клиническая картина динамики восстановления волосяного покрова при андрогенной алопеции.

Таблица 19

Результаты проведенной терапии пациентов с андрогенной алопецией.

Симптомы	1 группа пациентов (традиционная терапия) (n=29), сутки	2 группа пациентов (традицион. + ОТП)	
		с пробиркой «Plasmolifting» с антикоагулянтом (гепарин) (n=112), сутки	без антикоагулянта активированной фибрином и гиалуроновой кислотой (n=20), сутки
Уменьшение количества выпавших волос	20,5±0,2	17,2±0,9***	13,8±1,17 **
Рост пушковых волос	26,7±0,14	18,5±0,7 ***	15,4±1,26 ***
Рост терминальных волос	39,6±1,8	26,3±1,3 ***	19,1±2,01 ***
Утолщение стержней волос	на 1,2%	на 3,3%	на 6,4%
Примечание:	* - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - p<0,01, *** - p<0,001)		

Так, у пациентов с андрогенной алопецией при проведении традиционной терапии уменьшение количества выпавших волос на 120,5±0,25 сутки лечения, рост пушковых волос - на 26,7±0,14 сутки, рост терминальных волос – на 39,6±1,8 сутки, увеличение стержня волос было на 1,2%. У пациентов 2 группы 1 подгруппы при проведении патогенетической терапии с применением пробирок «Plasmolifting», содержащих гепарин, достоверное уменьшение количества выпавших волос у пациентов андрогенной алопецией отмечалось на 17,2±0,9(P<0,001) сутки лечения, рост пушковых волос - на 18,5±0,7(P<0,001) сутки, рост терминальных волос – на 26,3±1,3(P<0,001) сутки, также увеличение диаметра волос на 3,3%.

У пациентов 2 группы 2 подгруппы андрогенной алопецией при проведении патогенетической терапии с применением вакуумных

пробирок без антикоагулянта и активированием гиалуроновой кислотой отмечалось достоверное уменьшение количества выпавших волос на $13,8 \pm 1,17$ ($P < 0,01$) сутки лечения, рост пушковых волос - на $15,4 \pm 1,26$ ($p < 0,001$) сутки, рост терминальных волос - на $19,1 \pm 2,01$ ($p < 0,001$) сутки, а также, особенно важно, увеличение диаметра волос на 6,4%.

Оценку эффективности проводимой терапии в исследуемых группах проводили на основании следующих критериев:

- полный рост волос в очагах – клиническое выздоровление;
- в очагах наблюдался рост большого количества волос (50%-70%) – значительное улучшение;
- в очагах наблюдался умеренный рост волос (25%-50%) – улучшение;
- отсутствие динамики роста волос – без изменений;
- появление новых очагов выпадения волос и отсутствие роста волос в старых очагах – ухудшение.

Таблица 20

Сравнительная оценка результатов лечения пациентов с андрогенной алопецией

Оценка эффективности	Традиционное лечение (n=29)	2 группа пациентов (традицион. + ОТП)	
		с пробиркой «Plasmolifting» с антикоагулянтом (гепарин) (n=112)	без антикоагулянта, активированной фибрином и гиалуроновой кислотой (n=20)
		%	%
Клиническое выздоровление	18,9	25,9	30
Значительное улучшение	21,9	39,4	35
Улучшение	14,6	20,2	25
Без изменений	30,5	12,6	10
Ухудшение	14,1	1,9	-

Из табл.20 видно, что наиболее высокие результаты отмечались в 3-ей группе больных, получавших патогенетическую терапию совместно с ОТП с фибрином, полученных при помощи пробирок

вакуумных без антикоагулянта. Так, у 30% пациентов наблюдалось клиническое выздоровление, у 35% - значительное улучшение, у 25% - улучшение, у 10% - без изменений. Менее результативны показатели у пациентов 2 группы - 25,9% пациентов наблюдалось клиническое выздоровление, у 39,4% - значительное улучшение, у 20,2% - улучшение, у 12,6% - патологический процесс был без изменений, у 1,9% - ухудшение течения заболевания. Проведение традиционной терапии показало наиболее низкие показатели эффективности. Так, у 18,9% пациентов отмечалось клиническое выздоровление, у 21,9% - значительное улучшение, у 14,6% - улучшение, у 30,5% - патологический процесс был без изменений и у 14,1% пациентов наблюдалось ухудшение патологического процесса (рис 19).

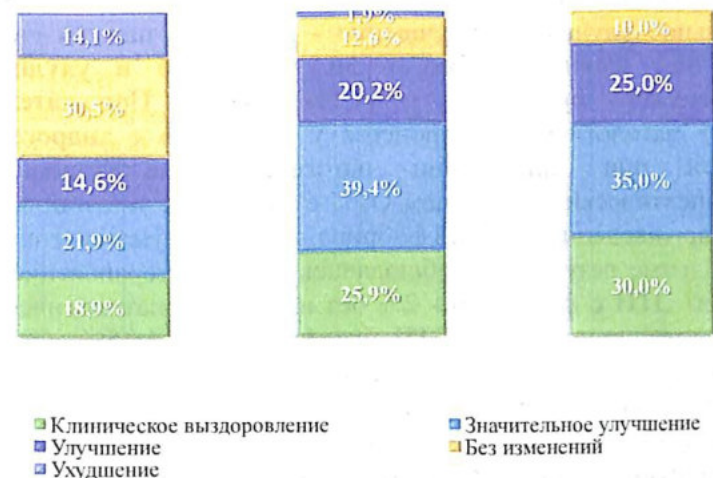


Рис.19 Сравнительная оценка результатов лечения пациентов с андрогенной алопецией

Побочных действий патогенетической терапии совместно с ОТП не было, рецидивов заболевания в период наблюдения 6 месяцев не наблюдалось, в дальнейшем, на протяжении наблюдения в течение 3 лет отмечались рецидивы заболевания в виде изрежения волос при андрогенной алопеции (36,1%). При проведении традиционной терапии рецидивы андрогенной алопеции наблюдались в 92,4%. Полученные результаты восстановления

волосяного покрова в трех сравниваемых группах свидетельствуют о высокой эффективности традиционного лечения совместно с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами (ОТП) с включением фибрина и низкомолекулярной гиалуроновой кислоты, так как самые высокие проценты клинического выздоровления (30%) и значительного улучшения+улучшения (60%) наблюдались у больных данной группы, и наименее низкие показатели «без изменений» - 10%. У пациентов второй группы также была высока положительная динамика (клиническое выздоровление – 25,9%, значительное улучшение+улучшение - 59,6%), но, следует отметить, что отмечались отсутствие положительной динамики (12,6%) и ухудшение патологического процесса (1,9%). Безусловно, менее результативны показатели эффективности при применении традиционной терапии, когда положительная динамика наблюдалась лишь в 55,4% (клиническое выздоровление – 18,9%, значительное улучшение+улучшение - 36,5%), а патологический процесс без изменений был в 30,5% случаев и ухудшение патологического процесса - в 14,1% случаев. Положительная динамика патологического процесса у пациентов с андрогенной алопецией при применении патогенетической терапии с мезотерапевтическим введением ОТП с фибрином увеличилась на 40,6% и при введении ОТП без фибрина – на 36,1%. Незначительные отрицательные результаты наблюдались при мезотерапевтическим введением ОТП с фибрином - 2% без изменений патологического процесса, и при введении ОТП без фибрина – 14,5%. Следует отметить также утолщение стержней волос на 6,4% у пациентов с андрогенной алопецией, получавших патогенетическую терапию с ОТП и фибрином по сравнению с пациентами, получавших традиционную терапию. А также уменьшение рецидивирования патологического процесса при андрогенной алопеции более чем в 2,5 раза.

У всех пациентов, получивших традиционную и патогенетическую терапию плазмой, обогащенной тромбоцитами, были исследованы в крови биологически активные молекулы: факторы роста - FGF, PDGF, фактор апоптоза - FasL, тирозинкиназные рецепторы –ERBB, ингибиторы матриксных металлопротеиназ – TIMP1 в крови. Результаты проведенной терапии следующие.

Исследование биологических молекул у пациентов с

андрогенной алопецией III стадией после проведения традиционной терапии показало достоверное увеличение концентрации фактора роста фибробластов - $168,0 \pm 7,24 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем больных до лечения - $162 \pm 7,03 \text{ pg/ml}$, но остается достоверно низким по сравнению с лицами контрольной группы - $217 \pm 12 \text{ pg/ml}$ (табл. 21).

Таблица 21

Биологические молекулы у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией после проведенной терапии

Биологические молекулы (pg/ml)	Контроль ная группа (n=35)	Больные с андрогенной алопецией III стадией		
		до лечения (n=28)	традиционн ое лечение (n=17)	традиц. лечение +ОТП (n=12)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217±12	162±7,03***	168,0±7,24	213,7±9,14***
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	0,21±0,13	0,20±0,11	0,23±0,37	0,22±0,19
Фактор апоптоза (FasL)	0,036±0,01	0,04±0,005	0,042±0,19	0,031±0,06
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	0,04±0,002	0,036±0,0016*	0,039±0,016	0,041±0,017
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)	3,7±0,09	2,01±0,18***	3,35±0,24***	3,58±0,012***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$)

Исследование остальных биологических молекул показало лишь тенденцию к увеличению тромбоцитарного фактора роста $0,23 \pm 0,37 \text{ pg/ml}$, тогда как в контрольной группе этот показатель составил $0,20 \pm 0,11 \text{ pg/ml}$., активности тирозинкиназных рецепторов $0,039 \pm 0,16 \text{ pg/ml}$ по сравнению как с аналогичным показателем больных до лечения - $0,036 \pm 0,0016 \text{ pg/ml}$, и ингибитора матриксных металлопротеиназ - $3,35 \pm 0,24 \text{ pg/ml}$ относительно показателя контрольной группы - $2,01 \pm 0,18 \text{ pg/ml}$. Фактор апоптоза (FasL) в

Биологические молекулы у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией III-IV стадией после проведенной терапии

Биологические молекул (pg/ml)	Контроль группа (n=35)	Больные с андрогенной алопецией III-IV стадией		
		до лечения (n=28)	традиционное лечение (n=16)	традиц. лечение+ОТП (n=21)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217±12	159,6±10,14***	162,3±7,21	204,5±9,3**
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	0,21±0,13	0,19±0,18	0,17±0,03	0,22±0,09
Фактор апоптоза (FasL)	0,036±0,01	0,26±0,083*	0,15±0,07	0,082±0,01*
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	0,04±0,002	0,007±0,0019** *	0,01±0,002	0,036±0,007**
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP)	3,7±0,09	1,49±0,022***	1,26±0,15	2,98±0,03***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001).

Исследование биологических молекул у пациентов андрогенной алопецией III-IV стадией после патогенетической терапии совместно с введением внутридермально ОТП в очаги поражения показало достоверное увеличение фактора роста фибробластов - 204,5±9,3 pg/ml (P<0,01), ингибиторов матриксных металлопротеиназ - 2,98±0,03 pg/ml (P<0,001) и активности тирозинкиназных рецепторов - 0,036±0,007pg/ml (P<0,01) относительно показателей до лечения - 159,6±10,14pg/ml, 0,007±0,0019pg/ml и 1,49±0,022pg/ml соответственно. Наблюдалась также тенденция к увеличению тромбоцитарного фактора роста - 0,22±0,09pg/ml относительно показателя до лечения - 0,19±0,18 pg/ml и достоверное уменьшение фактора апоптоза - 0,082±0,01pg/ml (P<0,05) по сравнению с показателем до лечения - 0,26±0,083pg/ml. Таким образом, проведенная патогенетическая терапия с введением

крови пациентов после проведения традиционной терапии относительно показателя контрольной группы (0,04±0,005pg/ml) практически не изменился - 0,071±0,19pg/ml.

Проведение патогенетической терапии больным с андрогенной алопецией III стадией с включением внутридермально введение плазмы, обогащенной тромбоцитами, результативнее показало себя в отношении всех исследованных биологических молекул. Так, при исследовании цитокинов у пациентов III стадией андрогенной алопеции отмечалось достоверное повышение фактора роста фибробластов - 213,7±9,14pg/ml (P<0,001) и ингибиторов матриксных металлопротеиназ - 3,58±0,012pg/ml (P<0,001) относительно аналогичных показателей уровней пациентов до лечения - 162±7,03pg/ml и 2,01±0,18pg/ml соответственно. В отношении тромбоцитарного фактора роста и активности тирозинкиназных рецепторов наблюдалась тенденция к повышению - 0,22±0,19pg/ml и 0,041±0,017pg/ml относительно показателей пациентов до лечения - 0,20±0,11pg/ml и 0,036±0,0016pg/ml соответственно. Более выраженная тенденция к уменьшению наблюдалась при исследовании фактора апоптоза - 0,031±0,06pg/ml относительно уровня его до лечения - 0,04±0,005pg/ml.

Таким образом, уровни цитокинов у пациентов III стадией андрогенной алопецией как после проведения традиционной терапии, так и после патогенетической терапии совместно с ОТП практически не отличались от уровней показателей их до лечения, за исключением фактора роста фибробластов достоверно повышающегося в процессе проводимой терапии.

Исследование биологических молекул у пациентов андрогенной алопецией III-IV стадией после проведения традиционной терапии показали лишь тенденцию к увеличению фактора роста фибробластов - 162,3±7,21pg/ml, тромбоцитарного фактора роста - 0,17±0,03pg/ml и активности тирозинкиназных рецепторов - 0,01±0,002pg/ml и уменьшению фактора апоптоза - 0,15±0,07pg/ml и ингибиторов матриксных металлопротеиназ - 1,26±0,15 pg/ml относительно показателей пациентов до лечения (табл. 22).

внутридермально ОТП пациентам с III-IV стадией андрогенной алопецией показала более достоверно высокие результаты нормализации биологических молекул по сравнению с традиционной терапией. Но все же более низки относительно аналогичных показателей пациентов III стадией андрогенной алопецией.

Динамика результатов цитокинов у пациентов андрогенной алопецией IV-V стадией после проведения традиционной терапии показало лишь тенденцию к увеличению фактора роста фибробластов - $133 \pm 7,18 \text{ pg/ml}$,

Таблица 23

Биологические молекулы у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией IV-V стадией после проведенной терапии

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Больные с андрогенной алопецией IV-V стадией		
		до лечения (n=6)	традиционное лечение (n=7)	традиц.лечение+ОТП (n=8)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217 ± 12	$127 \pm 8,24^{**}$ *	$133 \pm 7,18$	$192 \pm 11,5^{**}$ *
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	$0,21 \pm 0,13$	$0,11 \pm 0,09$	$0,13 \pm 0,27$	$0,19 \pm 0,02$
Фактор апоптоза (FasL)	$0,036 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,014^{***}$	$0,24 \pm 0,25$	$0,12 \pm 0,011^{***}$
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	$0,04 \pm 0,02$	$0,0052 \pm 0,003^{***}$	$0,008 \pm 0,019$	$0,025 \pm 0,004^{**}$
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP1)	$3,7 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,054^{***}$	$0,93 \pm 0,02$	$2,06 \pm 0,073^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

тромбоцитарного фактора роста - $0,13 \pm 0,27 \text{ pg/ml}$, ингибиторов матриксных металлопротеиназ - $0,93 \pm 0,02 \text{ pg/ml}$, активности тирозинкиназных рецепторов - $0,008 \pm 0,019 \text{ pg/ml}$ и уменьшению фактора апоптоза - $0,24 \pm 0,25 \text{ pg/ml}$ по сравнению с аналогичными показателями пациентов до лечения (табл.23). Применение патогенетической терапии с включением внутридермально ОТП показало достоверное увеличение фактора роста фибробластов - $192 \pm 11,5 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$), тирозинкиназных рецепторов - $0,025 \pm 0,004 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,01$) и ингибиторов матриксных металлопротеиназ - $2,06 \pm 0,073 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$) относительно аналогичных показателей пациентов до лечения - $127 \pm 8,24 \text{ pg/ml}$, $0,0052 \pm 0,003 \text{ pg/ml}$ и $0,88 \pm 0,054 \text{ pg/ml}$ соответственно. Наблюдалась тенденция к увеличению тромбоцитарного фактора роста - $0,19 \pm 0,02 \text{ pg/ml}$ по сравнению с показателем пациентов до лечения - $0,11 \pm 0,09 \text{ pg/ml}$ и достоверное уменьшение фактора апоптоза - $0,12 \pm 0,011 \text{ pg/ml}$ относительно показателя пациентов до лечения - $0,38 \pm 0,014 \text{ pg/ml}$.

Таким образом, применение патогенетической терапии с включением ОТП внутридермально оказалась результативнее проведения традиционной терапии в отношении исследованных цитокинов, которые достоверно отличались от уровней пациентов до лечения и приближались к значениям контрольной группы.

Результаты биологических молекул при проведении традиционной терапии у пациенток андрогенной алопецией I стадией показали тенденцию к увеличению тромбоцитарного фактора роста - $0,17 \pm 0,28 \text{ pg/ml}$ (до лечения - $0,19 \pm 0,03 \text{ pg/ml}$, активности тирозинкиназных рецепторов - $0,018 \pm 0,037 \text{ pg/ml}$ (до лечения - $0,013 \pm 0,008 \text{ pg/ml}$), ингибиторов матриксных металлопротеиназ - $2,92 \pm 0,58 \text{ pg/ml}$ (до лечения - $3,04 \pm 0,16 \text{ pg/ml}$) и уменьшению фактора апоптоза - $0,041 \pm 0,05 \text{ pg/ml}$ (до лечения - $0,047 \pm 0,005 \text{ pg/ml}$) (табл.24).

У пациенток наблюдалось недостоверное повышение фактора роста фибробластов - $183 \pm 4,35 \text{ pg/ml}$ относительно аналогичного показателя до лечения - $161 \pm 9,02 \text{ pg/ml}$. Проведение патогенетической терапии с включением внутридермально ОТП показало достоверное увеличение фактора роста фибробластов - $209 \pm 7,11 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,01$) относительно показателя до лечения - $161 \pm 9,02 \text{ pg/ml}$, и ингибиторов матриксных металлопротеиназ - $3,61 \pm 0,073 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,05$) по отношению к показателю до лечения - $3,04 \pm 0,16 \text{ pg/ml}$. Наблюдалась тенденция к увеличению

тромбоцитарного фактора роста - $0,24 \pm 0,19 \text{ pg/ml}$ по сравнению с показателем до лечения - $0,19 \pm 0,03 \text{ pg/ml}$, активности тирозинкиназных рецепторов - $0,035 \pm 0,004 \text{ pg/ml}$ по отношению к показателю до лечения - $0,013 \pm 0,008 \text{ pg/ml}$ и уменьшению фактора апоптоза - $0,039 \pm 0,071 \text{ pg/ml}$ (до лечения - $0,047 \pm 0,005 \text{ pg/ml}$).

Таблица 24

Биологические молекулы у женщин с андрогенной алопецией I стадией после проведенной терапии.

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Больные с андрогенной алопецией I стадией		
		до лечения (n=11)	традиционное лечение (n=3)	традиц. лечение+ОТ П (n=5)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217 ± 12	$161 \pm 9,02^{***}$	$183 \pm 4,35$	$209 \pm 7,11^{**}$
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	$0,21 \pm 0,13$	$0,19 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,28$	$0,24 \pm 0,19$
Фактор апоптоза (FasL)	$0,036 \pm 0,01$	$0,047 \pm 0,005$	$0,041 \pm 0,05$	$0,039 \pm 0,071$
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	$0,04 \pm 0,002$	$0,013 \pm 0,008^*$	$0,018 \pm 0,037$	$0,035 \pm 0,004$
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP1)	$3,7 \pm 0,09$	$3,04 \pm 0,16^{**}$	$2,92 \pm 0,58$	$3,61 \pm 0,073^*$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Таким образом, проведение традиционной терапии пациенткам с I стадией андрогенной алопеции не оказывало особого влияния на уровень цитокинов, кроме фактора роста фибробластов. Что нельзя сказать о патогенетической терапии с введением ОТП, когда наблюдается достоверное изменение в сторону нормализации не только фактора роста фибробластов, но ингибиторов матриксных металлопротеиназ и активности тирозинкиназных рецепторов.

Применение традиционной терапии пациенткам II - III стадией андрогенной алопеции не выявило достоверных изменений

биологических молекул относительно показателей до лечения. Так, наблюдалась тенденция к увеличению концентрации в крови: фактора роста фибробластов - $151,8 \pm 9,02 \text{ pg/ml}$ (до лечения $148,6 \pm 7,46 \text{ pg/ml}$), тромбоцитарного фактора роста - $0,19 \pm 0,26 \text{ pg/ml}$ (до лечения $0,17 \pm 0,08 \text{ pg/ml}$), активности тирозинкиназных рецепторов - $0,014 \pm 0,027 \text{ pg/ml}$ (до лечения $0,009 \pm 0,003 \text{ pg/ml}$), ингибиторов матриксных металлопротеиназ - $1,93 \pm 0,05 \text{ pg/ml}$ (до лечения $1,76 \pm 0,084 \text{ pg/ml}$) (табл.25). А также тенденция к уменьшению фактора апоптоза - $0,23 \pm 0,051 \text{ pg/ml}$, тогда как у пациенток до лечения этот показатель составил $0,26 \pm 0,083 \text{ pg/ml}$.

Таблица 25

Биологические молекулы у женщин с андрогенной алопецией II - III стадией после проведенной терапии.

Биологические молекулы (pg/ml)	Контрольная группа (n=35)	Больные с андрогенной алопецией II - III стадией		
		до лечения (n=12)	традиционное лечение (n=7)	традиц. лечение+ОТП (n=11)
Фактор роста фибробластов (bFGF)	217 ± 12	$148,6 \pm 7,46^{***}$	$151,8 \pm 9,02$	$209 \pm 7,11^{***}$
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	$0,21 \pm 0,13$	$0,17 \pm 0,08$	$0,19 \pm 0,26$	$0,20 \pm 0,04$
Фактор апоптоза (FasL)	$0,036 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,083^{**}$	$0,23 \pm 0,051$	$0,097 \pm 0,001$
Тирозинкиназные рецепторы (ERBB)	$0,04 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,003^{***}$	$0,014 \pm 0,027$	$0,029 \pm 0,006^{**}$
Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP1)	$3,7 \pm 0,09$	$1,76 \pm 0,084^{***}$	$1,93 \pm 0,05$	$2,81 \pm 0,03^{***}$

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Применение же патогенетической терапии с включением внутридермально в очаги поражения ОТП у пациенток данной группы отмечалось достоверное увеличение фактора роста фибробластов - $209 \pm 7,11 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,001$), активности тирозинкиназных рецепторов - $0,029 \pm 0,006 \text{ pg/ml}$ ($P < 0,01$), уровня ингибиторов матриксных металлопротеиназ - $2,81 \pm 0,03 \text{ pg/ml}$

($P < 0,001$) относительно аналогичных показателей уровней биологических молекул до лечения - $148,6 \pm 7,46 \text{ pg/ml}$, $0,009 \pm 0,003 \text{ pg/ml}$ и $1,76 \pm 0,084 \text{ pg/ml}$ соответственно. Наблюдалась тенденция к уменьшению концентрации в крови фактора апоптоза - $0,097 \pm 0,001 \text{ pg/ml}$ и увеличения тромбоцитарного фактора роста - $0,20 \pm 0,04 \text{ pg/ml}$ относительно показателей до лечения - $0,26 \pm 0,083 \text{ pg/ml}$ и $0,17 \pm 0,08 \text{ pg/ml}$ соответственно.

Таким образом, применение патогенетической терапии с включением внутридермально ОТП в очаги поражения пациенткам II -III стадией андрогенной алопеции показало более достоверное изменение показателей биологических молекул в сторону нормализации по сравнению с показателями после проведения традиционной терапии.

Следовательно, исследование цитокинов (bFGF, PDGF, FasL, ERBB, TIMP) в крови пациентов андрогенной алопецией в результате проведения терапии показало, что патогенетическая терапия с включением плазмы, обогащенной тромбоцитами, достоверно изменяет их концентрации в сторону нормализации, что, безусловно, скажется на положительном течении патологического процесса. Это нельзя сказать о результатах цитокинов при проведении традиционной терапии, когда, в большинстве случаев, наблюдалось лишь тенденция к изменению их концентрации в крови, либо вообще показатели не менялись и оставались прежними, как до лечения.

Таким образом, проведенные исследования биологических молекул таких как факторов роста, факторов апоптоза, тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ у пациентов алопецией после терапии ОТП в сочетании с традиционной терапией показали достоверно высокие результаты вышеперечисленных параметров, приближенные к аналогичным параметрам контрольной группы. У группы пациентов алопеций, получавших традиционную терапию, отмечались более низкие результаты указанных концентраций цитокинов по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы и значительно отстают от показателей группы пациентов, получавших традиционную терапию совместно с ОТП. Нормализация концентрации факторов роста, факторов апоптоза, экспрессии тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ, способствующих переходу волосяного

фолликула из стадии покоя в стадию роста (анаген) у пациентов с андрогенной алопецией, получавших комбинированную терапию с ОТП, доказывается эффективным действием факторов роста на вышеперечисленные биологические молекулы, которые имеют первостепенное значение в росте и делении клеток волосяного фолликула.

Результаты проведенной терапии были доказаны также морфологическими исследованиями биоптатов кожи с ранее предшествующих поредевших участков волосистой части головы. Пациентам было проведено микроскопическое исследование поперечных срезов с очагов выпадения волос, где на момент гистологического исследования отмечался рост пушковых и терминальных волос. Срезы выполнены на уровне сальных желез, средняя часть дермы. При андрогенной алопеции (рис.20) в препаратах отмечалась нормализация толщины эпидермиса, волосяные фолликулы сгруппированы в 3-4 фолликулярных единиц. Волосяные фолликулы однородны по глубине залегания в дерме, сопровождаются сальными железами обычного строения. Вокруг сосудов и некоторых волосяных фолликулов лимфогистиоцитарная инфильтрация не наблюдалась. Стержни терминальных волос по диаметру не достоверно различались, миниатюризация фолликулов небольшая присутствует. Дерма представлена в большинстве неоформленной волокнистой соединительной тканью, содержащей фибробласты, гистиоциты.

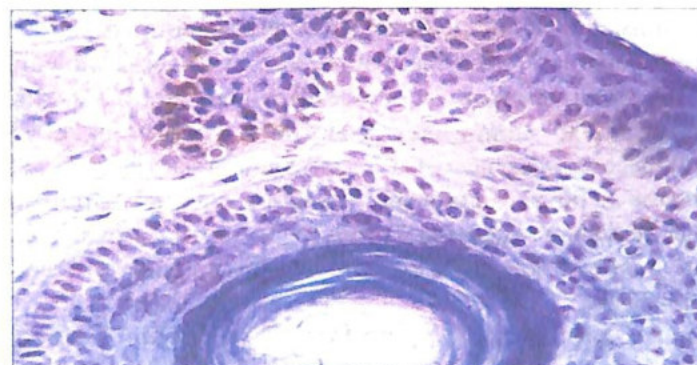


Рис.20 Андрогенная алопеция, увеличение 10x40. Лимфогистиоцитарной инфильтрации не наблюдается. Волосяной фолликул с меланоцитами.

Эффективность плазмы, обогащенной тромбоцитами обусловлена наличием большого количества факторов роста - VEGF, EGF, FGF, PDGF. VEGF усиливает регенерацию волосяного фолликула путем увеличения синтеза эндотелиальных клеток и ангиогенеза, а также увеличивает проницаемость сосудистой стенки. PDGF является одним из важных стимуляторов цикла волосяного фолликула и приводит к увеличению синтеза мезенхимальных клеток, фибробластов – главных клеток сосочка волосяного фолликула. Также он активизирует миграцию клеток макрофагов, нейтрофилов, участвующих в воспалительном процессе. FGF усиливает синтез не только фибробластов и коллагена, но и клеток сосудистого русла, тем самым активируя ангиогенез. Патогенетическое воздействие данных факторов роста на клетки волосяного фолликула при андрогенной алопеции объясняется не только привлечением недифференцированных клеток (мезенхимальных клеток) к волосяному фолликулу, усилением митоза и дифференцировки клеток сосочка волоса, но и уменьшением активности факторов апоптоза митохондриальном – при андрогенной алопеции. Также имеется еще важная особенность тромбоцитов, высвобождающих факторы роста – высвобождение хемокинов (цитокинов), которые участвуют в воспалительном процессе. Факторы роста стимулируют синтез белков внеклеточного матрикса и участвуют в формировании клеточного окружения волосяного фолликула на этапах регенерации. Известно, что тромбоциты также содержат плотные гранулы, молекулы которых также принимают активное участие в регенерации тканей. Прежде всего это касается серотонина, гистамина, допамина, повышающих проницаемость мембран сосудистой сети и активизацию макрофагов; АТФ принимает участие в реакциях связывании тромбоцитов с коллагеном; Са²⁺ активно участвует в агрегации тромбоцитов и образовании фибринового сгустка. Видимо, такие молекулы активно взаимодействуют и потенцируют действие факторов роста на клетки волосяного фолликула, что важно для процедуры ОТП.

Наши результаты применения плазмы, обогащенной тромбоцитами подтверждаются данными многих ученых всего мира, которые использовали данный метод не только в трихологии. Так, Yano K. (2001) утверждал о противовоспалительном эффекте плазмы, обогащенной тромбоцитами уменьшением экспрессии

генов, участвующих в воспалительном процессе - COX2 и CXCR4. Автор доказал, что продукты плазмы, обогащенной тромбоцитами, обладают анальгетическим действием и примерно коррелирует с действием глюкокортикостероидов. Эффективность плазмы, обогащенной тромбоцитами, доказывает в своих многочисленных исследованиях Ахмеров Р.Р. и Зарудий Р.Ф, которые применяли в выполнении данного метода центрифугирование двухкратное и без активации тромбоцитов. Ахмеров Р.Р. разработал метод «Плазмолифтинг», пробирки которых содержат тиксотропный гель для разделения тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов и гепарин, которые мы также применяли в своей работе, но впоследствии мы активировали тромбоциты кальция глюконатом. Ахмеров Р.Р. применил данный метод 560 пациентам с хроно и фотостарением и вводил плазму 1 раз в 10 дней мезотерапевтически. В результате отмечалось улучшение тургора и рельефа кожи, уменьшение мелких и глубоких морщин, лифтинг, а также уменьшение интенсивности пигментных пятен. Также в 2010г они исследовали эффективность ОТП у 280 пациентов с повышенным выпадением волос, при котором улучшение наблюдалось спустя 5-6 суток, эффект длится до 6-8 месяцев, к 10-14 дням отмечалось отрастание новых, общее их укрепление и появление блеска.

Kawano M. с соавт. вводил плазму, обогащенную тромбоцитами и фибрином до поляризации при мелких морщинах и носогубных складках 46 пациентам, в результате чего отметил уменьшение их выраженности по сравнению с контрольной группой, не получавших плазму, обогащенную тромбоцитами. Американские ученые применяли плазму, обогащенную тромбоцитами при алопециях, в результате чего отмечалось увеличение среднего диаметра волос на 9,7 % - через 4 месяца, и на 6,1 % - через 8 месяцев у пациентов андрогенной алопецией. Этот эффект сохранялся в течение 8 месяцев наблюдения, что определяло небольшую кратность лечебных мероприятий. У пациентов в группе контроля отмечено снижение среднего диаметра волос на 2,8 % через 4 месяца, и на 3,5 % - через 8 месяцев наблюдения (Maes, K., Carmeliet P. 2002; Foster T.E., Puskas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. 2009; Zhang J., Wang J.H.-C., 2010). В научных исследованиях Махмутовой А.Ф. (2009) «Эффективность комплексного восстановительного лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта» было доказано, что

разработанный метод субмукозного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, больным с генерализованным пародонтитом с сопутствующей соматической патологией способствует разрешению воспалительных процессов в десне, а также восстановлению костных структур. Исследования были подтверждены результатами цитоморфометрией, и могут быть использованы в практике стоматологов как альтернативная терапия хирургическому вмешательству. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А. в 2015 г. доказали, что факторы роста являются ключевыми молекулами, которые участвуют в инициации и подавлении цикла волоса фолликула – VEGF, EGF, FGF, TNF, PDGF, BMP, TGF и раскрыта роль некоторых факторов в механизмах, способствующих развитию андрогенной алопеции. При применении плазмы, обогащенной тромбоцитами, отмечалось усиление роста волос и улучшение внешнего вида волос и структуры (появление блеска). Некоторые исследователи в хирургической практике при ожогах применяли плазму, обогащенную тромбоцитами вместе с коллагеновой губкой в виде аппликаций наружно на раневую поверхность, результаты которых показали быструю эпителизацию на 5-7 сутки и минимизирование осложнений. Поэтому универсальность плазмы, обогащенной тромбоцитами, нашла применение в различных отраслях медицины, преимуществами которых является безопасность и эффективность.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВОЛОС

Терапевтически методы лечения андрогенной алопеции не всегда позволяют добиться восстановления волосающего покрова. Фиброз, являющийся финальным завершением патологического процесса, сводит к нулю усилия врачей в терапии андрогенной алопеции. Более того, конечный результат терапии можно оценить примерно через год после регулярного лечения, что в совокупности с требованием постоянной терапии в большинстве случаев не отвечает ожиданиям пациента. Хирургическая коррекция – единственная процедура, которая может радикально улучшить картину облысения. Суть метода заключается в переносе собственных волосающих фолликулов из донорской зоны в реципиентную. Так как при операции происходит перемещение фолликула целиком с окружающей тканью, то на новом месте он сохраняет все свои особенности. Это называется феноменом донорской доминанты, т.е. анатомо-физиологические характеристики волоса, растущего из пересаженного фолликула, не зависят от зоны, в которую он был трансплантирован, а соответствует месту прежнего проживания. Данный факт обеспечивает высокую эффективность трансплантации при андрогенной алопеции, так как фолликулы, устойчивые к разрушающему действию андрогенов, сохраняют это свойство при переносе их в зону облысения.

До конца 20-ого столетия дерматология, как и медицина в целом были бессильны перед различными проблемами волос. Лишь в последние десятилетия появились эффективные методы (как медикаментозные, так и хирургические) лечения облысения. Соджи Окуда (1886-1962 гг) - японский доктор который первым сделал пересадку волос. В 1952 году Норман Ориентрайх заново открыл трансплантацию волос. Для добычи графтов в то время он использовал троакары 6-12-мм в диаметре. Пересадка графтов такого размера вызывала большие потери донорского материала. Попытки уменьшить размеры графтов сначала не оправдывали себя. К тому времени Норман Ориентрайх опубликовал свою концепцию донорской доминанты. Он доказал, что пересаженный волосающий фолликул сохраняет те же анатомо-физиологические свойства,

которые были ему присущи в донорской зоне. Тем не менее, 4-мм графты после пересадки выглядели не слишком естественно и давали эффект «зубной щетки» и «кукольной головы». Прошло не более 30 лет после того, как Норман Ориентрайх предложил пересаживать 4-мм графты, до предложения другого американского хирурга - Эммануила Маритта, пересаживать волосы не островками кожи, а методом единичных графтов, содержащих по одноволосному корню. Позже метод пересадки графтов таких размеров (0,8-1,0 мм) получил названия микрографтинга. В 1995-2000 годах американские трансплантологи волос Роберт Бернштейн и Уильям Россман сформулировали концепцию пересадки фолликулярных объединений. Исходя из этой концепции волосяные фолликулы пересаживаются в виде фолликулярных объединений, т.е. в том же виде, в каком они растут в естественной среде на волосистой поверхности головы. Фолликулярное объединение, или графт, является морфофункциональным элементом скальпа. Он может быть одно-, двух-, трех, редко четырехволосным. На сегодняшний день трансплантация фолликулярных объединений признана «золотым стандартом» в трансплантологии волос. Этот метод предполагает довольно сложную технику добывания донорского материала, обработку его 3-8 ассистентами под специальными увеличительными стереомикроскопами (20х). Именно поэтому пересадка волос является весьма трудозатратной и дорогостоящей процедурой. На сегодняшний день трансплантация фолликулярных объединений признана «золотым стандартом» в трансплантологии волос. Этот метод предполагает довольно сложную технику добывания донорского материала, обработку его 3-8 ассистентами под специальными увеличительными стереомикроскопами (20х). Именно поэтому пересадка волос является весьма трудозатратной и дорогостоящей процедурой. Трансплантация фолликулярных объединений получила свое дальнейшее развитие и в XXI веке. Доктор Марио Марзола внедрил технику трихофитного закрытия донорской раны, вследствие которого шов на затылке становится практически незаметным из-за

того, что в нем со временем прорастают волосы. После стольких лет развития мы получили современные тренды трансплантации волос: FUT метод - пересадка фолликулярных объединений и FUE метод - экстракция фолликулярных объединений. FUT метод - Является на сегодняшний день основным методом пересадки волос, при котором донорский материал добывается в виде эллипсовидного по форме донорского лоскута с затылка. Далее из донорского лоскута препарировываются отдельные фолликулярные объединения (графты), имплантация которых происходит в заранее подготовленные микроотверстия (рис.21). Быстрый, но довольно грубый метод, оставляющий крупные рубцы. Он может применяться на одном человеке не более трех раз, и между процедурами должно пройти не менее полугода. Размер донорского лоскута не должен превышать 10х3 см. В зависимости от размера очага облысения, операция проводится под местной или общей анестезией. При пересадке трансплантатов в сформированные надрезы по всей принимающей зоне пинцетом вставляются графты. Восстановительный период – не менее 4-6 недель, в некоторых случаях – до 3х месяцев. Положительные стороны FUT метода: трансплантация фолликулярными объединениями дает блестящие косметические результаты, определяет возможность относительно быстро добыть и пересадить большое число графтов - до 6000 графтов в течение 5-6-ти часовой процедуры, сводит к минимуму потери донорского материала (в результате транссекции) и гарантирует высокую приживаемость пересаженных графтов (92% и более). Единственным недостатком метода пересадки фолликулярных объединений является наличие линейного шва в результате эксцизии лоскута в донорской области.

○ Процедура пересадки волос по технологии FUT

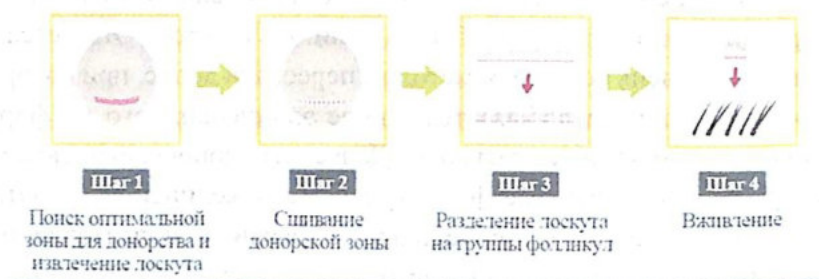


Рис.21 Техника FUT метода

FUE метод - наименее инвазивный метод трансплантации волос, в результате которого отдельные фолликулярные объединения (группы корней волос) добываются непосредственно из донорской зоны (с затылка или тела) специальными тончайшими вращающимися троакарами без каких-либо разрезов и швов (рис.22). При данном методе участки кожи диаметром 1,8-5 мм, с волосяными фолликулами извлекаются из донорской зоны при помощи специальной машинки с пробойником, а затем нарезаются на графты – трансплантаты для вживления. Процедура проходит под местной анестезией. Постановка волос чаще всего осуществляется скальпелем (иссекается зона постановки), реже – с помощью загнутых игл (делаются предварительные крупные проколы). В образовавшиеся каналы (надрезы или проколы) с помощью пинцета вставляются трансплантаты. Восстановительный период – от 2 до 4 недель и более. Положительные стороны данного метода: после пересадки на затылке не остается линейный рубец, при плохом донорском запасе на затылке данный метод дает возможность дополнительно добыть графты с других волосистых частей тела (грудь, ноги, руки, борода, пах). Пересадка волос методом FUE рекомендована для восстановления волос при андрогенной алопеции II-V класса по Норвуду, а также при рубцовой алопеции различной этиологии.

○ Процедура пересадки волос по технологии FUE

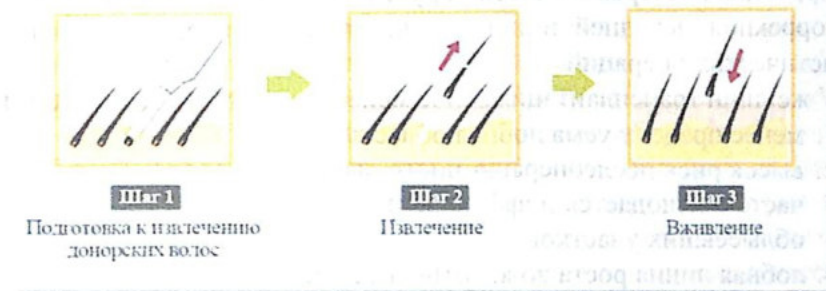


Рис.22. Техника методом FUE

Отличительные черты между данными методами:

- рана после пересадки методом FUT заживает в течение 2 недель;
- при использовании метода FUE маленькие раны заживают в течение 2-3 дней;
- после пересадки методом FUT на затылке головы остается шрам, соразмерный изъятому участку кожного покрова. Чтобы скрыть шрам требуется использовать определенную причёску из длинных волос;
- при более модернизированных процедурах FUE шрамы остаются минимальными и незаметными, даже если вы носите короткие причёски.

На сегодняшний день имеется пять основных критериев для оценки возможности трансплантации волос:

- возраст- лица старше 30 лет;
- толщина волоса- >80 мкм плотность волос будет намного выше чем у лиц с шелковистыми волосами;
- донорская зона- 80 ФГ на 1 см.;
- выраженность и тип облысения- облысение лобной области с сохранением волос макушечной области;
- ожидания пациента.

Показания к трансплантации волос:

- любая степень облысения андрогенетической природы
- тракционная алопеция
- необходимость коррекции формы и густоты волос бровей, усов, бороды

- коррекция послеоперационных рубцов (после пересадки волос или пластических операций на голове)
- коррекция посттравматических рубцов волосистой части головы
- коррекция передней и/или височной линий роста волос после пластических операций

У женщин трансплантация волос менее результативна вследствие:

1. менее предсказуема лобная область;
2. высок риск послеоперационного выпадения волос;
3. часто наблюдается диффузное поредение волос без полностью облысевших участков;
4. лобная линия роста волос относительно постоянна.

Противопоказания:

- психические заболевания;
- дерматозы в стадии обострения;
- с осторожностью следует выбирать методику трансплантации волос при сахарном диабете, повышенном артериальном давлении, заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Отбор кандидатов. Пригодность человека для трансплантации волос оценивают по таким критериям как возраст, толщина волоса, качество донорских волос, выраженность облысения, ожидание пациента. Перечень критериев можно расширить. Возраст – лучшие кандидаты — это лица старше 30 лет. Толщина волоса имеет решающее значение. У пациентов с толстыми волосами (больше 80мкм) плотность волос будет намного выше, чем у лиц с шелковистыми волосами. Эту закономерность можно представить математически: минимальное увеличение диаметра волоса приводит к экспоненциальному росту величины покрытия поверхности. Что касается донорских волос, их густоту можно определить посчитав плотность фолликулярных групп на см². Прекрасными кандидатами считаются пациенты, у которых на 1см² приходится более 80 фолликулярных групп. Выраженность облысения служит наиболее важным критерием при отборе кандидатов на трансплантацию. Пациенты с полным облысением лобной области – лучшие кандидаты, так как эта область хорошо поддается коррекции, при этом достигаются наиболее явные положительные изменения, в отличие от пациентов, у которых облысение ограничивается макушкой. Что касается макушки, то это

самая проблемная область для пересадки волос. Считается, что на нее не стоит тратить донорскую ткань, количество которой и так ограничено. Существуют две основные причины, по которым следует воздержаться от пересадки волос в область макушки. Во-первых, вокруг этого участка неизбежны дальше выпадение волос. Во-вторых, существует действие силы тяжести, за счет чего часть кожи будет видна в любом случае. По статистике, у большинства людей спустя некоторое время происходит значительное выпадение в области макушки, что может привести к появлению дефектов и неестественному внешнему виду. И, наконец, у пациента должны быть реалистические ожидания. Большая часть нереалистических ожиданий касается густоты волос. Если волосы редкие, не стоит ждать значительной густоты после пересадки.

Этапы пересадки волос:

- подготовка донорской зоны;
- местная анестезия;
- забор донорского материала;
- подготовка реципиентной зоны;
- перенос донорских графтов в реципиентную зону.

В настоящее время при пересадке волос на выживаемость трансплантантов большое значение имеют такие факторы, как физическое повреждение (пересечение, раздавливание, высушивание) и целостность сосудов реципиентного участка. Так же, огромное значение имеют реперфузионные повреждения. Это биохимические нарушения, возникающие при воздействии кислорода на пересаженный трансплантат, после того как он испытал кислородное голодание в период подготовки фолликулярных групп. Это автоматическая реакция, суть которой до конца не известна. Известно, что реперфузионные повреждения возникают вследствие образования свободных радикалов. Это явление возникает как в пересаженных клетках, так и в нейтрофилах, присутствующих в реципиентной ткани. В результате, рост поврежденных клеток волосяного фолликула может нарушиться. Для защиты трансплантатов от реперфузионного повреждения применяются плазма, обогащенная тромбоцитами, антиоксиданты, глюкокортикоиды до и во время операции. Так же, возможно понизить температуру раствора, в котором содержатся трансплантаты.

Осложнение трансплантации волос. Обычно редко

развиваются инфекционные осложнения, возбудителями которых служат грамположительные бактерии. Поэтому, многие хирурги используют антибактериальные препараты до, во время, и после трансплантации. Так же редко бывают осложнения повреждения трансплантатов в результате травмы головы, необычных диет, приема пищевых добавок, местное применение каких-либо препаратов. У некоторых пациентов, особенно спортсменов, кровотечение более интенсивное, часто трансплантаты выталкиваются, всплывая на поверхность кровоточащего надреза. Реже всего встречается расхождение краев раны, в результате чего, формируется контакт эпидермиса с эпидермисом, а не дермы с дермой. Так же расхождение краев наблюдается при сильном их натяжении, инфекции и некрозе. Так же к осложнениям относятся высыпания, возникающих после пересадки более 1000 трансплантатов. Появляются папулы и пустулы, которые появляются в течение месяца после трансплантации и могут сохраняться до полугода. Так же причиной высыпания могут быть наложение одного трансплантата на другой или погружением эпидермиса в дерму, пересечением волос.

По линии роста волос после трансплантации может отличаться приподнятый рубец, который образуется при применении трансплантатов большего размера, особенно полученных нарезкой панчем диаметром 4мм. В этих случаях образуется излишек соединительной ткани, что придает рубцу приподнятый вид. Если выполнено слишком много близко расположенных друг к другу надрезов, то это может вызвать нарушение кровоснабжения, и привести к некрозу. Выше всего риск некроза в центре срединной области волосистой части головы, где расположены самые дистальные ветки кровеносных сосудов, а также в области рубцов от предыдущих операций, которые препятствуют току крови. К счастью, в коже волосистой части головы имеется большое количество кровеносных сосудов с многочисленными анастомозами. Важно четко знать их границы, тогда некроз можно будет предотвратить.

На сегодняшний день в мире существует целая система автоматического забора, временного хранения и имплантации графтов. В качестве примера – система НеоГрафт (Франция), ее экстрактор ввинчивается в кожу до глубины залегания мышцы, поднимающей волос, дальнейшее удаление аутографта

происходит вакуумным отсосом. Полученные графты транспортируются в специальную емкость для донорского материала и хранятся там, пока хирург не добудет все необходимые графты. На следующем этапе с помощью специального имплантора графты погружают в заранее подготовленные микроотверстия. Наиболее высокотехнологическим методом пересадки волос является роботизированная система ARTAS System (США) – инновационная разработка в области трансплантации волос, основным преимуществом которой является робот-рука, управляемая программой распознавания фолликулярных юнитов, которая способна без участия человека определять и извлекать аутографты с высокой скоростью и минимальным повреждением. Доктор контролирует процесс на мониторе компьютера.

Фотографии трансплантации волос при андрогенной алопеции показаны на рис.32-34.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев А.Г. Распределение меланоцитов в межфолликулярном эпидермисе и волосяных фолликулах кожи височной областей у людей мужского пола в онтогенез//Морфология - СПб, 2012. - Т.141, № 3.- С.11.
2. Арифов С. С. К вопросу о лечении алопеции // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2012. - №1-2. - С. 44-48.
3. Арифов С.С., Гасанова Л.Т., Байбеков И.М. Состояние волосяного фолликула и кожи при алопеции под влиянием терапии миноксидилом: Тез.докл. // Новости дерматол. и венерол. - Ташкент, 2002. - №2. - С. 19.
4. Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф. и др. Аутостимуляция регенеративных процессов в челюстно-лицевой хирургии и косметологии// Методическое пособие – Москва. 2011. - С.16.
5. Вавилов В.В. Факторы роста в лечении выпадения волос// Материалы XIVМеждународного конгресса по эстетической медицине - М., 2015.
6. Ваисов А. Ш., Ташматова Н.Б. Проблема выпадения волос и современные методы терапии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2013. - N4N19013. - С. 101-103.
7. Гаджигороева А.Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос // Вестник дерматологии и венерологии . - М., 2004. - №4. - С. 43-46.
8. Гаджигороева А. Г., Коган Е.А. Процессы репарации в волосяном фолликуле // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - М., 2013. - N4. - С. 3-10.
9. Галлямова Ю.А., Верхогляд И.В., Аль-Хадж Хассан Халед, Амбарян Д.А. Нарушения микрогемодинамики кожи волосистой части головы у больных диффузной алопецией // Российский журнал кожных и венерических болезней. - Москва, 2010. - №3. - С. 52-54.
10. Гильманов А.Ж., Сперанский В.В., Фархутдинова Л.М. Микроэлементный спектр волос и тиреоидный статус у больных зобом, проживающих в различных геохимических условиях // Вестн. новых медицинских технологий. - Тула, 2006. - №3. - С. 19-21.
11. Горпониц И.В., Ноздрин В.И. Морфофункциональные изменения волос при их смене // Морфологиф.-СПб,2007.-№ 5.-С.7-17.
12. Грей Дж., Даубер Р., Уайтинг Д. Стержень волоса. Эстетический аспект, болезни и повреждения. // Новости дерматол. и венерол. - Т. : Шарк. - 2000. - №1-2.-С.25-30
13. Гродницкая Е. Э., Курцер М.А. Андрогензависимая алопеция у женщин: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология . - М., 2014. - N11. - С. 12-16.
14. Гусаков Н.И. Дифференциальная диагностика заболеваний кожи в дермтологии и косметологии//Вестник последипломного медицинского образования. - М., 2010. - № 1. - С.69-77.
15. Дмитриева Е. И., Ибрагимова Г.А., Михальчик Е.В. Применение геля КОЛЛОСТ 7% в трихологии//Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - М., 2013. - N6. - С. 54-57.
16. Елкина О.В. Оценка эффективности локального терапевтического воздействия на кожу волосистой части головы при диффузной алопеции // Клиническая дерматология и венерология. - Москва, 2010. - №4. - С. 55-58.
17. Журавский С.Г., Лопотко А.И., Томсон В.В., Цвылева И.Д. Общепатологические аспекты повреждения волосковых клеток спирального органа: Лекция // Архив патологии. - М., 2004. - №1. - С. 44-50.
18. Ильина Е.А. Выявление антигенов А и В системы АВО в стержне клинического волоса // Суд.- мед. экспертиза. - М., 2004. - №4. - С. 41-42.
19. Исмаилова Ш.Т. Влияние различных факторов на микроэлементарный состав волос и другие субстраты детей //Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2010.-№ 3.-С.21-24.
20. Исмаилова Ш.Т. Сравнительный анализ токсичных и эссенциальных микроэлементов в волосах и крови здоровых детей //Педиатрия.-Ташкент, 2010.-№3-4.-С.43-46.
21. Камынина Л. Л. Андрогенетическая алопеция у мужчин // Диабет. Образ жизни. - М., 2014. - N1. - С. 37-39.
22. Кардашова Д.З., Василенко И.А., Ли В.А., Карасев Е.А. Комплексный подход – основа эффективного лечения алопеции //Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.- М.,2012.- № 1.-С.58-63.
23. Карелина О.Ю., Прохоренков В.И. Возможности контрактной

- биомикроскопии и микрофлюориметрии кожи при количественной оценке поражения сально-волосяных фолликулов у больных угревой болезнью // Клиническая дерматология и венерология. - М., 2007. - №4. - С. 46-50.
24. Каримова М.М., Халимова З.Ю., Залялиева М.В., Мирахмадова Н.Н. Сопутствующие заболевания при несахарном диабете в зависимости от наличия антигипофизарных антител // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2011. - №6. - С. 43-47.
25. Кисуриева-Евгеньева О.П., Александрова Е.А., Домарацкий К.Е., Онищенко Г.Е. Влияние альфа-липоевой кислоты на пролиферативную активность клеток волосяных фолликулов // Морфология. - СПб, 2009. - Т. 136, №4. - С. 74-75.
26. Королькова Т. Н., Харитоновна Е.Е., Безуглый А.П., Белков П.А. Сравнительный анализ методов лечения андрогенетической алопеции с помощью комбинации геля гиалуроната цинка и физических факторов // Российский журнал кожных и венерических болезней. - М., 2013. - N1. - С. 49-52.
27. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани. - Н., 2009. - №4. - С. 17.
28. Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Селезнева О.А. Роль пептидов факторов роста в физиологии волос // Вестник дерматологии и венерологии. - М., 2015. - №3 - С. 54-61
29. Курбатов Д.Г., Лепетухин А.Е., Шварц Я.Г., Роживанов Р.В. Андрогенетическая алопеция: определение, генетические аспекты, патогенез клиническая картина и лечение // Андрология и генитальная хирургия. - М., 2011. - № 4. - С. 13-19.
30. Махматкулов Х. Клинико-иммунологические особенности алопеции // Журнал теоретической и клинической медицины. - Т., 2013. - Спец. выпуск: материалы научно-практической конференции молодых ученых "Актуальные вопросы иммунологии, иммуногенетики и междисциплинарных проблем" (к 22-летию Независимости Республики Узбекистан). - С. 162-163.
31. Маннанов А.М., Ходжаева С.М., Сиразитдинова В.Ф. Состояние иммунного статуса у детей с облысением разного возраста: Тез. докл. // Новости дерматол. и венерол. - Ташкент, 2002. - №2. - С. 56.
32. Манушарова Р.А. Состояние кожи у женщин зависит от гормонов // Диабет. Образ жизни. - Москва, 2010. - №1. - С. 40-42.
33. Махмутова А.Ф. Эффективность комплексного восстановительного лечения больных воспалительными заболеваниями пародонта: / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. 2009. - 28 с.
34. Михальчик Е. В., Смолина Н.В. и др. Оценка количества слабосвязных белков стержня волоса при алопеции : научное издание // Клиническая дерматология и венерология. - М., 2013. - N3. - С. 14-18.
35. Ноздрин В.И., Горелова М.В., Алексеев А.Г., Банин В.В. Морфологические особенности эпидермиса и волосяных фолликулов кожи височной области мужчин в возрастном аспекте // Морфология. - СПб, 2010. - Т. 137, № 4. - С. 143.
36. Ноздрин В.И., Алексеева А.Г., Белоусова Т.А. Возрастные особенности представительства меланоцитов в волосяных фолликулах кожи височной области головы у мужчин // Морфология. - СПб, 2011. - Т. 139, № 3. - С. 67- 72.
37. Ноздрин В. И., Горелова М.В., Белоусова Т.А. Возрастные изменения эпидермиса кожи волосистой части головы у мужчин // Морфология. - СПб, 2011. - N1. - С. 74-81.
38. Олисова О. Ю., Н. Г. Кочергин Н.Г., Вертиева Е.Ю. Андрогенная алопеция: патогенетические механизмы и подходы к лечению // Российский журнал кожных и венерических болезней. - М., 2013. - N3. - С. 53-57.
39. Олисова О. Ю., Егорова К.Г. Богатая тромбоцитами плазма в терапии нерубцовых алопеций // Российский журнал кожных и венерических болезней. - М., 2014. - Том 17 N6. - С. 60-62.
40. Папаскири Д.Г., Ефименко Н.А. и др. Оптимизация хирургического метода лечения рубцовой алопеции // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - Москва, 2010. - №3. - С. 46-55.
41. Пашенко Е. Ю., Олисова О.Ю., Ткаченко С.Б. Оценка эффективности комплексного лечения диффузной алопеции // Лечащий врач. - М., 2013. - N10. - С. 91-94.
42. Самцов А. В., Божченко А. А. Медикаментозная терапия андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Клиническая дерматология и венерология. - 2006. - № 1. - С. 11-17.

43. 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. - М., 2007. - №4. - С. 4-8.
44. Снарская Е. С., Гришина В.Б. Диффузная алопеция и метод ее комплексной коррекции // Российский журнал кожных и венерических болезней. - М., 2015. - Том 18 №4. - С. 49-55.
45. Соркина И. Л., Коратаева Н.Н., Панюкова С.В., Корсунская И.М. Стандарт терапии диффузного поредения волос // Лечащий врач. - М., 2014. - №5. - С. 121-123.
46. Стефаненко Е.В., Мяделец О.Д., Кухновец О.А., Мяделец В.О. Клетки Ларгенганса межфолликулярного эпидермиса и эпителия наружного влагалища волосяных фолликулов кожи человека в норме и при Холодовой смерти//Морфология.-СПб,2009.-Том 135, № 3.-С.67-71.
47. Суворова Л.Н., Хватова Е.Г. Диагностика болезней волос в практике дерматокосметолога// Вестн. последипломного мед. образования. - М., 2005. - № 2. - С.31-32.
48. Сычевский М.В. Эффективность модифицированной повязки на основе коллагена типа 1 при лечении обширных ожоговых ран III А степени Диссер. канд.мед.наук. М - 2010
49. Ташматова Н.В. The problem of baldness and modern possibilities of treatment: международная научно-практическая конференция «Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан», посвященная 90-летию кожно-венерологической службы Бухарской области. Тезисы научных работ. (Бухара, 2-3 мая 2014 г.) / N. V. Tashmatova // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2014. - Том 21 №12014. - С. 116-117.
50. Ткаченко С. Б., Олисова О.Ю., Пащенко Е.Ю., Бучаева З.К. Терапия диффузной алопеции с использованием внутрикожного введения витаминов группы В и комплекса Цистин В6// Российский журнал кожных и венерических болезней. - М., 2013. - №3. - С. 58-61.
51. Хангельдов А. Э. Диффузная алопеция волосистой части головы у ребенка: международная научно-практическая конференция «Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан», посвященная 90-летию кожно-венерологической службы Бухарской области. Тезисы научных работ. (Бухара, 2-3 мая 2014 г.) / А. Э. Хангельдов // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2014. - Том 21 №12014. - С. 105-106.
52. Харитоновна Е. Е., Королькова Т.Н., Безуглый А.П., Белков П.А. Использование гиалуроната цинка при лечении андрогенетической алопеции // Клиническая дерматология и венерология. - М., 2013. - №3. - С. 19-22.
53. Чекмарева И.А. Процессы репаративной регенерации в ранах при лечении биологически активными перевязочными средствами (экспериментально –морфологическое исследование):автореф. дисс. ... д-ра. биол.наук.-М., 2002. – 41с.
54. Шарипова З.Ф., Фахрутдинова Д.М. Микроэлементный спектр волос при заболеваниях щитовидной железы в зависимости от ее функционального состояния и его связь с иммунологическим статусом // Вестн. новых медицинских технологий. - Тула, 2006. - №3. - С. 124-125.
55. Шаробаро В. И., Ваганова Н.А., Ваганов Н.В., Гречишников М.Г. Хирургическое лечение обширных дефектов покровных тканей волосистой части головы методом этапной баллонной дермотензии // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. - М., 2014. - №2. - С. 25-28.
56. Язвенко К. А. Практика применения топических антиандрогенов : научное издание // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - М., 2013. - №5. - С. 44-46.
57. Barraud-Klenovsek M. M., Trueb R. M. Congenital hypotrichosis due to short anagen // Br. J. Dermatol.– 2000.– Vol. 143.– P. 612–617.
58. Birch M. P., Messenger J. F., Messenger A. G. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss // Br. J. Dermatol.– 2001.– Vol. 144.– P. 297–304.
59. Birch M. P., Messenger A. G. Genetic factors predispose to balding and non-balding in men // Eur. J. Dermatol. – 2001.– Vol. 11.– P. 309–314.
60. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, et al. Familial aggregation of alopecia areata.// J Am Acad Dermatol. 2006; 54(4):627–632.
61. Christoph T, Muller-Rover S, Audring H, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege // Br J Dermatol. 2000; 142(5):862–873.
62. Colombe L., Michelet J.F., Bernard B.A., Prostanoid receptors in

- anagen human hair follicles. *Experimental Dermatology*, 2008. 17(1): p. 63-72.
63. Cross M.J., et al., VEGF-receptor signal transduction. *Trends in Biochemical Sciences*, 2003. 28:488-94.
64. Ding, L., Saunders, T. L., Enikolopov, G., Morrison, S. J. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 481: 457-462, 2012.
65. Fawzi MM(1), Mahmoud SB(1), Ahmed SF(2), Shaker OG(3). Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. // *J Cosmet Dermatol*. 2016 May 6. doi: 10.1111/jocd.12224. [Epub ahead of print].
66. Fernandes M., Gomes M., Gonzalez G. Androgenetic alopecia as a male maker of insulin resistance // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 2006.– Vol. 54, N 3, Suppl.– P. AB128.
67. Goren A(1),(2), Shapiro J(3), Sinclair R(4), Kovacevic M(2), McCoy J(1). $\alpha 1$ -AR agonist induced piloerection protects against the development of traction alopecia. // *Dermatol Ther*. 2015 Dec 17. doi: 10.1111/dth.12324. [Epub ahead of print].
68. Happle R., Diphencyprone for the Treatment of Alopecia Areata-More Data and New Aspects. *Archives of Dermatology*, 2002. 138: p. 112-113.
69. Harries M(1), Tosti A(2),(3), Bergfeld W(4), Blume-Peytavi U(5), Shapiro J,7, Lutz G(8), Messenger A(9), Sinclair R(10), Paus R(11),(12). Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss - The 'Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)' // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Apr;30(4):667-76. doi: 10.1111/jdv.13455. Epub 2015 Dec 17.
70. Heissig, B., Hattori, K., Dias, S., Friedrich, M., Ferris, B., Hackett, N. R., Crystal, R. G., Besmer, P., Lyden, D., Moore, M. A. S., Werb, Z., Rafii, S. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of Kit-ligand. *Cell* 109: 625-637, 2002.
71. Fuchs, E., Chen, T., 2013. A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep*. 14, 39–48.
72. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. // *J Dermatol*. 2011;38(4):310–320.
73. John Wiley, Sons A/S. Anti-PDGF receptor β antibody-conjugated squaricles loaded with minoxidil for alopecia treatment by targeting hair follicles and dermal papilla cells. Published by John Wiley & Sons Ltd. 2015;11(6):1321-30.
74. Kang I-J., Lew B-L., Cho H-R., Sim W-Y. A case of androgenetic alopecia resulted from Cushing's disease // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 2006.– Vol. 54, N 3, Suppl.– P. AB127.
75. Karimkhani C, Boyers LN, Prescott L, et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. // *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):945–951
76. Kawano M., Komi-Kuramochi A, Asada M, Suzuki M. Comprehensive analysis of FGF and FGFR expression in skin: FGF18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles. // *J Invest Dermatol*. 2005 May; 124(5):877-85.
77. 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 Jun; 23 (3): 177–83.
78. Kondo S., Kubota S., Shimo T., Nishida T., Yosimichi G., Eguchi T., Sugahara T., Takigawa M. Connective tissue growth factor increased by hypoxia may initiate angiogenesis in collaboration with matrix metalloproteinases // *Carcinogenesis*. – 2002. – Vol. 23, N 5. – P.769–776.
79. Lachgar, et al., Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells // *British Journal of Dermatology*, 1998. 138(3): p. 407–411.
80. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing // *Yale O Biol Med*, 2010, 83(1): 1-9.
81. Lange R(1), Von Linsingen C(1), Mata F(1), Moraes AB(2), Arruda M(2), Vieira Neto L(3). Endocrine abnormalities in ring chromosome 11: a case report and review of the literature. // *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015; 2015:150085. doi: 10.1530/EDM-15-0085. Epub 2015 Oct 15.
82. McMichael AJ, Pearce DJ, Wasserman D, et al. Alopecia in the United States: outpatient utilization and common prescribing patterns. // *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(2 Suppl):S49–S51.
83. Manning B.D., Cantley L.C., AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream. *Cell*, 2007. 129(7): p. 1261–1274.
84. Marikovsky M. et al. Cu/Zn Superoxide Dismutase Plays Important Role in Immune Response // *The Journal of Immunology*. – 2003. –

85. Massova I. et al. Matrix metalloproteinases: structures, evolution, and diversification // *The FASEB Journal*. – 1998. – Vol. 12. – P.1075–1095.
86. Matsumura H(1), Mohri Y(1), Binh NT(2), Morinaga H(1), Fukuda M(1), Ito M(3), Kurata S(4), Hoeijmakers J(5), Nishimura EK(6). Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. // *Science*. 2016 Feb 5; 351(6273):aad4395. doi: 10.1126/science.aad4395. Epub 2016 Feb 4.
87. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94c:308-316.
88. McMichael A, Pham H, von Grote E, Meckfessel MH. Efficacy and Safety of Minoxidil 2% Solution in Combination With a Botanical Hair Solution in Women With Female Pattern Hair Loss/Androgenic Alopecia. // *J Drugs Dermatol*. 2016 Apr 1; 15(4):398-404.
89. McPhaul MJ. Androgen receptor mutations and androgen insensitivity // *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Dec 30; 198(1-2):61-7.
90. Nakamura H. Redox regulation of caspase-3(-like) protease activity: regulat K ory roles of thioredoxin and cytochrome C // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 161, N 6s. – P. 689–6695.
91. Olsen E. A. Female pattern hair loss // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 2001.– Vol. 45, N 3, Suppl.– P. S70–S80.
92. Olsen E. A. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 2003.– Vol. 48.– P. 253–262.
93. Olsen E. A., Messenger A. G., Shapiro J. et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 2005.– Vol. 52, N 2.– P. 301–311
94. Parks W. C., Shapiro S.D. Matrix metalloproteinases in lung biology // *Res. Res.* – 2001. – Vol. 2. – P.10–19.
95. Park S (1), Erdogan S, Hwang D, Hwang S, Han EH, Lim YH. Bee Venom Promotes Hair Growth in Association with Inhibiting 5 α -Reductase Expression. // *Biol Pharm Bull*. 2016 Apr 2. [Epub ahead of print]
96. Ramos PM(1), Brianezi G(2), Martins AC(2), Silva MG(2), Marques ME(2), Miot HA(1). Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. // *Int J Cosmet Sci*. 2016 May 10. doi: 10.1111/ics.12341
97. Rendal V.A. Molecular basis of androgenetic alopecia // *Aging Hair*.- 2010.-Vol.9.-P.58-63.
98. Rothschild, G., Sottas, C. M., Kissel, H., Agosti, V., Manova, K., Hardy, M. P., Besmer, P. A role for Kit receptor signaling in Leydig cell steroidogenesis. *Biol. Reprod.* 69: 925-932, 2003
99. Rutowitsch M., Le Vocci F., Steiner D. Hair loss: impact on people's behavior and attitudes // *J. Am. Acad. Dermatol.*– 2006.– Vol. 54, N 3, Suppl.– P. AB132.
100. Samtsov A. V., Bozhchenko A. A. Androgenetic alopecia: immunomorphological features // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*– 2001.– Vol. 15, Suppl. 2.– P. 130–131.
101. Shapiro J, Kaufman KD. Use of finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia (male pattern hair loss) // *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003 Jun; 8(1):20-3.
102. Shahzad M, Al Robaee A, Al Shobaili HA, Alzolibani AA, Al Marshood AA, Al Moteri B. Skin manifestations in diabetic patients attending a diabetic clinic in the Qassim region, Saudi Arabia. *Med Princ Pract*. 2011; 20(2):137-41. doi:10.1159/000321219.
103. Shintani D, Yoshida H, Imai Y, Fujiwara K. Acute pancreatitis induced by paclitaxel and carboplatin therapy in an ovarian cancer patient. // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016; 37(2):286-7.
104. Shorter K., et al., Human hair follicles contain two forms of ATP-sensitive potassium channels, only one of which is sensitive to minoxidil. *FASEB Journal*, 2008. 22(6): p. 1725-36.
105. Simonetti O., et al., Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study. *British Journal of Dermatology*, 2004. 150(5): p. 940–948.
106. Siwik D. A. et al. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. C53–60.
107. Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Stacey, S. N., Helgason, A., Rafnar, T., Magnusson, K. P., Manolescu, A., Karason, A., Palsson, A., Thorleifsson, G., Jakobsdottir, M., Steinberg, S., and 13 others. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans // *Nature Genet*. 39: 1443-1452, 2007.
108. Szafran AT, Hartig S, Sun H, Uray IP, Szwarc M, Shen Y, Mediwala

Иллюстрации пациентов, получивших терапию



До лечения

После лечения

Рис. 23 Пациент 27 года, андрогенная алопеция



До лечения

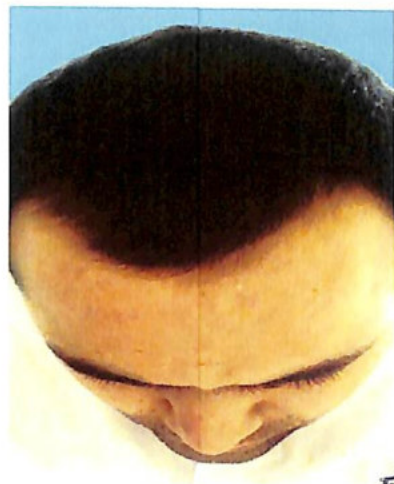
После лечения

Рис. 24 Пациент 23 года, андрогенная алопеция

- SN, Bell J, McPhaul MJ, Mancini MA, Marcelli M Androgen receptor mutations associated with androgen insensitivity syndrome: a high content analysis approach leading to personalized medicine.//*PLoS One*. 2009 Dec 9;4(12):e8179. doi: 10.1371/journal.pone.0008179.
109. Tkachev, V.P. Computer software Trichoscience – professional diagnostic program for office based trichologists / V.P. Tkachev // 17th congress of the European academy of dermatology and venerology. 17–21 september 2008. Paris. P. 31
110. Trueb R. Diffuse hair loss in men and women. *Hair Newsletter*. 2004;1:6-14.
111. van Zuuren EJ(1), Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss.// *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 26;5:CD007628. [Epub ahead of print]
112. Vexiau P., Chaspoux C., Boudou P. et al. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12-month randomized trial // *Br. J. Dermatol.*– 2002.– Vol. 146.– P. 992–999.
113. Winiarska A., et al., Effect of 5alpha-dihydrotestosterone and testosterone on apoptosis in human dermal papilla cells. // *Skin pharmacology and physiology*. – 2006 – Vol. 19, N 6. – P. 311-21.
114. Xie Y, Upton Z, Richards S, Rizzi SC, Leavesley DI. Hyaluronic acid: evaluation as a potential delivery vehicle for vitronectin: growth factor complexes in wound healing application. *J Control Release* 2011; 153(3):225-232.
115. Yano K., Brown L.F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *Clinical Investigation*. - 2001.- Vol. 107, N4. – P. 409-417.
116. Yu SP, Hunter DJ. Intra-articular therapies for osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*.2016 Oct; 17(15):2057-2071.
117. Yuan T., Zhang CQ, Wang JH. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP), *Muscles Ligaments Tendons J*2013; 3(3): 139-149.



До лечения



После лечения

Рис. 25 Пациент 34 года, андрогенная алопеция



До лечения

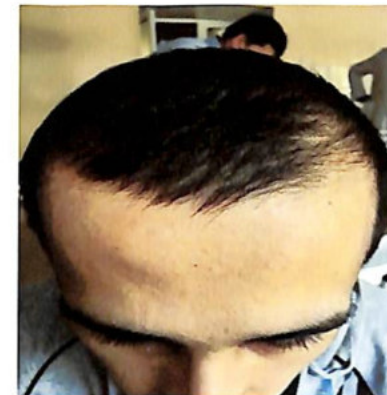


После лечения

Рис. 26. Пациентка 39 года, андрогенная алопеция



До лечения



После лечения

Рис. 27. Пациент 35 лет, андрогенная алопеция



До лечения



После лечения

Рис. 28 Пациент 25 лет, андрогенная алопеция



До лечения



После лечения

Рис. 29 Пациент 27 лет, андрогенная алопеция

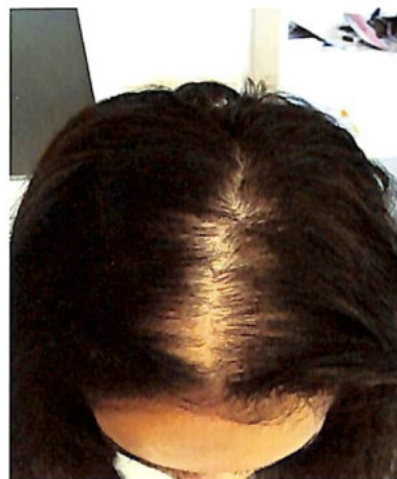


До лечения



После лечения

Рис. 30 Пациентка 34 года, андрогенная алопеция



До лечения



После лечения

Рис.31 Пациентка 19 лет, андрогенная алопеция
Фотографии пациентов, которым была выполнена
трансплантация волос



Рис.32 Пересадка волос 1850 графтов методом FUE





Рис.33 Пересадка волос 2000 графтов методом FUE



Рис.34 Пересадка волос 3000 графтов методом FUE

Сабилов У.Ю., Азимова Ф.В.,
Ходжаева Н.В., Иноятлов А.Ш., Шоракмедов Ш.Ш.

АНДРОГЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ВОЛОС

Технический редактор : *Жоравоев С.А*
Корректор : *Гулямова У.К.*
Компьютерная верстка: *Абдуллаев О.Ж*

Подписано в печать 28.03.2019. Формат: 84x60 1/16. Бумага офсетная.
Гарнитура «Times New Roman». Печать офсетная.
Объем 7 п.л. Тираж 100 экз. Заказ №48.

Отпечатано в типографии «Ташкентского химико-технологического института».
100011, г.Ташкент, ул. Навои 32.