

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

**Кораблева Ольга Андреевна**

**КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ЖЕНЩИН С НЕРУБЦОВЫМИ  
АЛОПЕЦИЯМИ**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Кубанов Алексей Алексеевич

МОСКВА – 2017

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Роль факторов роста в физиологии волос.....	14
1.2. Этиология, патогенез и клиническая картина выпадения волос при андрогеновой алопеции и телогенном выпадении волос .....	32
1.2.1. <i>Этиология, патогенез и клиническая картина выпадения волос при телогенном выпадении волос</i> .....	32
1.2.2. <i>Этиология, патогенез и клиническая картина выпадения волос при андрогенной алопеции</i> .....	38
1.2.3. <i>Современные методы диагностики и лечения выпадения волос</i> .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	52
2.1. Клиническая характеристика пациентов .....	52
2.2. Методы исследования.....	53
2.2.1. <i>Клиническое обследование пациенток с выпадением волос</i> .....	55
2.2.2. <i>Оценка состояния волос и кожи волосистой части головы</i> .....	56
2.2.3. <i>Условия получения биологического материала</i> .....	58
2.2.4. <i>Гистологическое исследование</i> .....	59
2.2.5. <i>Иммуногистохимическое исследование экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле</i> .....	59
2.3. Методы лечения .....	61
2.4. Методы статистической обработки данных .....	63
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ И ТЕЛОГЕННЫМ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС .....	66
3.1. Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование .....	66
3.2. Показатели трихоскопии и фототрихографии у больных алопециями .....	68
3.2.1. <i>Показатели трихоскопии и фототрихографии у женщин с телогенным выпадением волос</i> .....	68
3.2.2. <i>Показатели трихоскопии и фототрихографии у женщин с андрогенной алопецией</i> .....	68
3.3. Морфологические изменения в биоптатах кожи волосистой части головы .....	69
3.3.1. <i>Гистологическая картина кожи волосистой части головы у здоровых респондентов</i> .....	69
3.3.2. <i>Гистологическая картина кожи волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос</i> .....	70
3.3.3. <i>Гистологическая картина кожи волосистой части головы у женщин с андрогенной алопецией</i> .....	71
3.4. Экспрессия факторов роста у больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос .....	72
ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ РОСТА С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ АЛОПЕЦИИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНОГО .....	79
4.1. Экспрессия факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) в зависимости от характера течения и клинической картины алопеции.....	79
4.2. Результаты анализа влияния факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) в коже волосистой части головы на развитие алопеции.....	82
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ И ТЕЛОГЕННЫМ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС .....	86
5.1. Оценка клинической эффективности комплексной терапии больных .....	86
5.1.1. <i>Оценка эффективности терапии больных телогенным выпадением волос основной группы</i> .....	86
5.1.2. <i>Оценка эффективности терапии больных андрогенной алопецией основной группы</i> .....	91

5.1.3. Оценка эффективности терапии больных телогенным выпадением волос группы сравнения.....	96
5.1.4. Оценка эффективности терапии больных андрогенной алопецией группы сравнения .....	99
5.2. Сравнительный анализ экспрессии факторов роста после комплексного лечения .....	104
5.2.1. Сравнительный анализ экспрессии факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) у пациенток с телогенным выпадением волос после комплексного лечения .....	104
5.2.2. Сравнительный анализ экспрессии факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) у пациенток с андрогенной алопецией после комплексного лечения.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

EGF– эпидермальный фактор роста

KGF– фактор роста кератиноцитов

TGF – трансформирующий фактор роста

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## ВВЕДЕНИЕ

По мнению современных авторов с проблемой выпадения волос сталкивается более 50% мужчин и женщин на протяжении жизни (Price V.H., 1999). Исследования причин выпадения волос и совершенствование методов терапии больных являются одними из наиболее актуальных направлений в дерматологии. Интерес обусловлен тем, что патогенез алопеции неоднороден, современные методы терапии больных не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения полностью не раскрывают механизмы выпадения волос (Самцов А.В., 2006; Мареева А.Н., 2010; Галлямова Ю.А., 2013). Разработка новых фармакологических средств и методов терапии больных алопецией возможна только благодаря более четкому пониманию патофизиологических механизмов выпадения волос.

Современные фундаментальные исследования в области цитогенетики и биохимии свидетельствуют о возможной роли регуляторных субстанций в ритме смены волос. К ним относятся семейства факторов роста и рецепторы к ним, факторы транскрипции, цитокины, нейротрофины и внутриклеточные сигнальные пути. Особое внимание уделяется факторам роста – полипептидам, объединенным в группу трофических регуляторных субстанций. Эти факторы обладают широким спектром биологического воздействия на многие клетки – стимулируют или ингибируют пролиферацию клеток, хемотаксис и дифференцировку. В настоящее время установлены факторы роста, способные контролировать цикл волосяного фолликула, к ним относятся: эпидермальный фактор роста (EGF – epidermal growth factor), трансформирующий фактор роста (TGF – transforming growth factor), фактор роста кератиноцитов (KGF – keratinocyte growth factor), инсулиноподобный фактор роста (IGF – insulin-like growth factor), фактор роста фибробластов (FGF – fibroblast growth factor), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), фактор роста гепатоцитов (HGF – hepatocyte growth factor) (Takakura N., 1996; Yano K., 2001).

Факторы роста способны вызывать пролиферацию клеток эндотелия сосудов и дермальных фибробластов, продлевать стадию анагена и задерживать наступление стадии катагена волосяного фолликула (BöhlenP., 1985; KawanoM., 2005; Kimura-UekiM., 2012). Следовательно, с помощью факторов роста можно увеличить продолжительность стадии анагена и, таким образом, стимулировать рост волос (OzekiM., 2003; TomitaY., 2006; JainR., 2014).

Исследование факторов роста имеет не только теоретическое значение, но и предполагает практическую необходимость. Установлено, что на физиологические процессы оказывают влияние не целые молекулы факторов роста, а их небольшие фрагменты – олигопептиды. Учитывая этот факт, в настоящее время синтезированы – биомиметические пептиды (лат. Bios – жизнь и mimesis – подражание), которые состоят из остатков аминокислот, способны избирательно взаимодействовать с клеточными рецепторами и могут применяться в топическом варианте (Хавинсон В.Х., 2005; ЛуроМ.Р., 2007).

Необходимо также учитывать, что в фазу анагена для поддержания быстрой клеточной пролиферации, значительно возрастают потребности волосяных фолликулов в энергетических субстратах. В исследовании LenggN. с соавт. (2007) на пациентках с телогенным выпадением волос было показано влияние L-цистеина и витаминов группы В на рост волос, отмечено увеличение волос в стадии анагена. L-цистеин – серосодержащая аминокислота, играет ключевую роль в синтезе проколлагена и кератина, обладает выраженным антиоксидантным действием. Витамины группы В участвуют в процессах метаболизма и обеспечивают энергией волосяной фолликул для полноценного роста волос в фазу анагена. Авторами были сделаны выводы о том, что индукция стадии анагена является основным механизмом действия L-цистеина и витаминов группы В. Основываясь на этом, авторы также предположили положительное действие L-цистеина и витаминов группы В для лечения пациентов с андрогенной алопецией в комплексной терапии (LenggN., 2007).

Исследования последних лет свидетельствуют об эффективности гомеопатических препаратов в лечении различных форм алопеции (Халед 2010).

Благодаря регулирующему и стимулирующему действию, гомеопатические препараты включают аутогенные механизмы регуляции физиологической смены волос.

Согласно вышеизложенным данным можно предположить, что терапия на основе L-цистеина в комплексе с витаминами группы В и использование синергизма гомеопатических препаратов и наружного применения биомиметических пептидов позволит комплексно воздействовать на все звенья роста волосу пациентов с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос.

Учитывая незначительное число отечественных и зарубежных исследований в клинической практике, и, главное, безусловная необходимость расширения использования новейших технологий в практической медицине диктуют потребность более подробного и глубокого исследования роли факторов роста в патогенезе различных форм алопеции. Таким образом, иммуногистохимические исследования экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле при выпадении волос на фоне комплексной терапии представляют собой перспективное направление современных исследований.

### **Степень разработанности темы диссертации:**

На сегодняшний день многочисленные исследования носят экспериментальный характер и остаются нераскрытыми вопросы о роли факторов роста в патогенезе различных форм алопеции и их влиянии на тяжесть патологического процесса.

Наиболее изученным фактором роста является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Установлено, что VEGF регулирует рост волос путем взаимодействия с рецептором VEGFR-2 (ManX.-Y., 2009; WuX.-J., 2014). VEGFR-2 рецептор находится в волосяных фолликулах человека (в том числе в зоне bulge в дермальном сосочке), сальных железах, эккринных потовых железах и других клетках. Однако роль VEGF в цикле волосяного фолликула изучена недостаточно, известно только, что высокий уровень экспрессии мРНК VEGF в

клетках дермального сосочка регистрируется в фазу анагена. Эксперименты на животной модели продемонстрировали, что в фазу анагена происходит увеличение размеров перифолликулярных сосудов более чем в четыре раза, что совпадает с циклическими изменениями размера фолликула. В то же время перифолликулярный ангиогенез коррелирует с активацией экспрессии мРНК VEGF в фолликулярных кератиноцитах наружного корневого влагалища. Все это дает основание предположить, что улучшение васкуляризации и увеличение размеров волосяного фолликула у экспериментальных животных напрямую связано с экспрессией мРНК VEGF (YanoK., 2001) Следует также отметить, что уровень мРНК VEGF в волосяном фолликуле в норме варьируется на протяжении волосяного цикла, увеличивается в фазу анагена и снижается в катагеновую и телогеновую фазы (ManX.-Y., 2009).

Изучение механизмов апоптоза в волосяном фолликуле определили важную роль трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ). FoitzikK. с соавт. и LiuX. с соавт. на животной модели установили, что TGF- $\beta_1$  ингибирует рост волос за счет сокращения фазы анагена и запуска раннего вступления фолликула в фазу катагена. Также было отмечено, что уровень экспрессии TGF- $\beta_1$  зависит от стадии волосяного цикла (FoitzikK., 2000; LiuX., 2001). В исследовании ItamiS., было установлено, что в клетках дермальных сосочков андрогензависимых областей происходит андроген-опосредованное увеличение экспрессии TGF- $\beta_1$ , а согласно данным полученным в исследовании ParkS. индукция экспрессии TGF- $\beta_1$  осуществляется активными формами кислорода (ParkS.K., 2001; ItamiS., 2005). Учитывая эти данные, Shin H. с соавт. установили, что индукция экспрессии TGF- $\beta_1$  андрогенами опосредована активными формами кислорода. На этом было основано предположение о потенциальной роли антиоксидантов в лечении андрогенной алопеции (ShinH, 2013).

Исследования DanilenkoD.M. с соавт. и GuoL. с соавт. показали, что действие фактора роста кератиноцитов (KGF) является дозозависимым и может как индуцировать, так и ингибировать рост волос. KGF является необходимым фактором для нормального процесса роста, развития и дифференцировки



волосяного фолликула путем связывания с рецептором KGFR (Guo L., 1993; Danilenko D.M., 1995). В исследовании Kawano M. на животной модели, было установлено, что экспрессия KGF максимально выражена в стадии анагена V, когда идет интенсивный рост волос (Kawano M., 2005).

Противоречивые данные были получены при изучении роли эпидермального фактора роста (EGF) в волосяном цикле, так в работе Miettinen P.J. было сделано предположение о важной роли EGF в развитии волосяного фолликула и росте волос (Miettinen P.J., 1995). Напротив, Cohen S. предположил, что активация экспрессии EGF препятствует развитию волосяного фолликула, в исследовании Moore G.P. было показано, что EGF замедляет рост волос и участвует в прекращении стадии анагена (Cohen S., 1963; Moore G.P., 1981). Kashiwagi M. (1997) в исследовании на животной модели, показал дозозависимое действие EGF на рост волос (Kashiwagi M., 1997).

#### **Цель исследования:**

Определить значение факторов роста в развитии андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос у женщин и разработать комплексный подход к терапии.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить экспрессию факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией, телогенным выпадением волос и здоровых лиц иммуногистохимическим методом.
2. Выявить взаимосвязь различных клинических форм алопеции, возраста больных, длительности течения заболевания и экспрессии факторов роста.
3. Установить влияние уровня экспрессии факторов роста на развитие андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос у женщин.

4. Оценить эффективность комплексной терапии женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос на основании клинических данных и динамики экспрессии факторов роста.

#### **Научная новизна:**

Впервые изучена экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос. Установлена взаимосвязь различных клинических форм нерубцовой алопеции у женщин, возраста и длительности течения заболевания и экспрессии факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1. Впервые установлено, что на развитие телогенного выпадения волос у женщин – снижение экспрессии фактора роста VEGF оказывает влияние в большей степени, снижение экспрессии факторов роста KGF, EGF, и увеличение TGF- $\beta$ 1 – в меньшей степени; на развитие андрогенной алопеции у женщин – снижение экспрессии VEGF оказывает влияние в большей степени, снижение экспрессии KGF – в меньшей степени.

#### **Практическая значимость**

На основании исследования экспрессии факторов роста при андрогенной алопеции и телогенном выпадении волос обоснована комплексная терапия, включающая пептиды для стимуляции факторов роста волос. По результатам динамики результатов трихоскопии, фототрихограммы и экспрессии факторов роста доказана эффективность комплексной терапии женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос в коже волосистой части головы нарушена экспрессия факторов роста VEGF, KGF, TGF- $\beta$ 1 ( $p \leq 0,05$ ).

2. Клинические формы нерубцовых алопеций у женщин, длительность течения заболевания взаимосвязаны с экспрессией различных факторов роста ( $p \leq 0,05$ ).

3. На развитие телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции у женщин наибольшее влияние оказывает снижение экспрессии фактор роста VEGF ( $p \leq 0,05$ ).

### **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение:**

Результаты проведенного исследования внедрены в программы обучения интернов, ординаторов, аспирантов, слушателей повышения квалификации по программе 31.08.32 - «Дерматовенерология» и используются в учебном процессе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Метод комплексного лечения женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос, внедрен в практическую деятельность консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

### **Апробация диссертации:**

Состоялась 10 февраля 2017 г. на научной конференции сотрудников кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России и сотрудников ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Материалы диссертации доложены на IV Конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа, г. Казань, 16-17 октября 2014 года; XIV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 24-27 июня 2014 г.; научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии», г. Москва, 7 ноября 2014 г.; XXXII научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии», г. Москва, 30.01.2015 г.; XIV Международном Конгрессе по эстетической медицине U.I.M.E. (Международного союза обществ эстетической

медицины), г. Москва, 26 февраля 2015 г.; VI Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации», г. Москва, 22-23 апреля 2015 г.; V конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, г. Краснодар, 3-4 апреля 2015 г.; IV Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области, г. Самара, 24 апреля 2015 г.; XV Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 23-26 июня 2015 г.; Заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А. И. Пospelова №1103, г. Москва 15 марта 2016 г.; VI конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа, г. Краснодар, 17-18 марта 2016 г.; 17<sup>th</sup> meeting of the European Hair Research Society, 24-26 June 2016, Tbilisi, Georgia.

#### **Публикации:**

Результаты диссертационной работы отражены в 18 печатных работах, 4 из них опубликованы в научных журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор подготовил обзор литературы по данной проблеме, разработал дизайн исследования, составил и вел протоколы исследования, самостоятельно провел обследование и лечение больных. Автором самостоятельно проведено обследование с использованием специальной микрокамеры «Aramo SG» больных телогенным выпадением волос и андрогенной алопецией. Автором проанализированы и обработаны полученные данные, подготовлены к публикациям статьи, тезисы.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Специальность 14.01.10 – «Кожные и венерические болезни (медицинские науки)» изучает кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и при патологии.

В соответствии с пунктом 1 (различные аспекты патогенеза кожных болезней и заболеваний, передаваемых половым путем) в диссертационной работе изучены патогенетические аспекты развития андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос, а также в соответствии с пунктами 3 и 4 (современные клинические проявления кожных и венерических болезней, их роль в комплексной диагностике. Клинико-лабораторные параллели при кожных и венерических болезнях. Дифференциальный диагноз дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Совершенствование лечения кожных и венерических заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу. Новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами, диетой, психотерапевтическими воздействиями) проведены клинико-лабораторные параллели андрогенной алопеции и телогенового выпадения волос, предложен современный усовершенствованный комплекс лечения андрогенной алопеции и телогенового выпадения волос.

### **Структура и объем диссертации:**

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав с описанием данных литературы, материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 260 источников, из них 29 отечественных и 231 зарубежных источников. Диссертация изложена на 141 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 22 рисунками и 17 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

По мнению различных авторов, основными причинами поредения волос являются андрогенная алопеция и телогенное выпадение волос (Соколовский Е.В., 2003; Headington J.T., 1993; Fiedler V.C., 2003; Werner B., 2012). С проблемой выпадения волос сталкивается более 50% людей на протяжении жизни (Price V.H., 1999), к 80 годам андрогенная алопеция встречается у 80% европейских мужчин, к 70 годам – у 41% женщин (Dinh Q.Q., 2007; Heilmann S., 2013).

На сегодняшний день многочисленными исследованиями доказано, что поредение волос отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов, вызывает у них серьезные психологические проблемы и неврологические расстройства (Соколовский Е.В., 2003). Из всех клинических разновидностей выпадения волос наиболее часто в практике дерматолога встречается диффузное поредение волос. В современной литературе диффузное выпадение волос определяется как значительное уменьшение количества волос без формирования тотального облысения (Harrison S., 2009).

Несомненно, разработка новых фармакологических средств и методов терапии от облысения возможна только благодаря более четкому пониманию закономерности выпадения волос на патофизиологическом уровне.

### **1.1. Роль факторов роста в физиологии волос**

Волосяные фолликулы развиваются из клеток эктодермы и мезенхимы. Первым морфологическим признаком формирования фолликула служит появление в эпидермисе плода утолщений, так называемых «плакод», расположенных через одинаковые расстояния. Формирование плакод начинается с локального утолщения эпителия, и, связанной с ним, конденсации мезенхимальных клеток. Инвагинация плакод в дерму приводит к формированию волосяного мешочка, что происходит приблизительно на 5-ой неделе внутриутробного развития (Кошевенко Ю.Н., 2008; Хабер Р.С. и соавт., 2009). Полностью сформированные волосяные фолликулы можно увидеть у плода уже на сроке 9-10 недель (Мяделец О.Д., 2006; Messenger A.G., 2010; Клаус Вольф,

2013). Морфогенез волосяного фолликула является строго регулируемым процессом, в основе которого лежат сигнальные пути, в том числе Wnt/ $\beta$ -catenin/Lef1, Eda/Edar, TGF- $\beta$ 2/TGF- $\beta$ -RII, Delta/Notch, Hedgehog/Patched, BMP-2/4, EGF и FGF, которые обеспечивают баланс стимулирующих и ингибирующих влияний (Millar S.E., 2002; Botchkarev V.A., 2003; Schmidt-Ullrich R., 2005).

Как известно, процесс роста волос отличается цикличностью, каждый волосяной фолликул в течение жизни проходит 10–30 циклов (Соколовский Е.В., 2003; Мяделец О.Д., 2006; Harrison S., 2002). В норме цикл роста волос имеет последовательную смену фаз: анагена – период активного роста, который может длиться от 2 до 8 лет; катагена – фаза инволюции волосяного фолликула, продолжительностью 4–6 недель; телогена – период покоя волосяного фолликула, длительностью 2–3 месяца; экзогена – период активного удаления стержня волоса из волосяного фолликула (Мяделец О.Д., 2006; Paus R., 1999; Messenger A.G., 2010). Относительно недавно, в научной литературе, появились упоминания о фазе "кеноген" (Courtois M., 1995; Piérard-Franchimont C., 2001; Rebora A., 2002; Rebora A., 2004; Guarrera M., 2005; Messenger A.G., 2006; Messenger A.G., 2010), которая характеризует длительный период после выпадения волоса, во время которого волосяной фолликул остается в латентном состоянии. Некоторые авторы считают, что эта фаза является показательным признаком андрогенной алопеции (Rebora A., 2002; Guarrera M., 2005; Messenger A.G., 2010).

Следует отметить, что активность волосяных фолликулов в течение жизни асинхронна, поэтому все они находятся на разных стадиях формирования. До сих пор не существует единого мнения о количественном соотношении волос, находящихся в стадиях анагена и телогена. По мнению Р.С. Хабер и соавт. (2009), в любой определенный момент около 84-90% волос на голове находятся в стадии анагена, 2% - в стадии катагена, 10-16% - в стадии телогена. Другие авторы считают, что в норме количество волосяных фолликулов, находящихся в фазе телогена, составляет около 7 - 6% (Whiting D.A., 1996; Messenger A.G., 2010). Несомненно, коэффициент соотношения количества волос находящихся в стадии

анагена и телогена является ключевым моментом в постановке диагноза андрогенная алопеция или телогенное выпадение волос (Соколовский Е.В., 2003).

Физиологический «механизм» смены волос у человека прекрасно описан еще в 1959 году в монографии Е.С. Залкинд. Автор подробно изобразил продвижение и отделение луковицы волоса от сосочка и укорочение внутреннего корневого влагалища. Детально представлено изменение размеров сосочка в различные стадии развития волосяного фолликула и возобновление роста волос за счет эпителиальных клеток, покрывающих сосочек. Этот сложный процесс смены волос начинается еще во внутриутробной жизни плода и происходит в течение всей жизни человека (Залкинд Е.С., 1959).

Благодаря фундаментальным исследованиям в области цитогенетики и биохимии представления о морфологии и физиологии волосяного фолликула значительно расширились. В настоящее время описано 6 периодов фазы анагена; обнаружена, так называемая, зона «bulge», утолщение, находящиеся под сальной железой, названная некоторыми авторами, как вторичный волосяной зародыш; установлена биохимическая и пролиферативная активность в зоне «bulge» даже в период телогена; доказано, что цикл роста волос в фолликулах происходит не только асинхронно, но и независимо от соседних фолликулов и т.д. (Мяделец О.Д., 2006; KatsuokaK., 1987; HuM.C., 1998; JindoT., 1994; JindoT., 1998; MessengerA.G., 2010; Клаус Вольф, 2013).

В настоящее время доказано, что волосяной цикл регулируется эндогенно внутри самого фолликула и тканями ближайшего окружения. В течение всего волосяного цикла повторяющийся процесс регресса и регенерации можно увидеть только в нижней части фолликула, включающего супрабульбарный и бульбарный участки. В то же время, верхняя часть фолликула, состоящая из перешейка и воронки, является относительно стабильной структурой (MessengerA.G., 2010; Клаус Вольф, 2013).

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 остается неизвестным расположение и вид, так называемого «переключателя», который индуцирует и ингибирует фазу анагена (MessengerA.G., 2010). Таким образом, основной целью исследования биологии волос на данный момент является определение ключевых молекул, участвующих во «включении» и «выключении» цикла роста волос.

На сегодняшний день известно, что существует большое количество сигнальных молекул, принимающих участие в регуляции волосяного цикла и регенерации фолликула. Это определенные гены, некоторые семейства факторов роста, ядерные рецепторы, цитокины, внутриклеточные сигнальные пути (HébertJ.M., 1994;BotchkarevV.A., 2003;MessengerA.G., 2010; Chen C.C., 2012). Для каждой стадии морфологического развития фолликула характерна уникальная картина экспрессии факторов роста, их рецепторов и антагонистов, молекул адгезии и компонентов внутриклеточных сигналов (Клаус Вольф, 2013; ItamiS., 1995;GuoL., 1996;LachgarS., 1998;JindoT., 1998).

Экспериментальные исследования в области цитологии, гистологии и биохимии раскрыли роль регуляторных субстанций в ритме смены волос. К ним относятся несколько семейств факторов роста и их рецепторы, факторы транскрипции, ядерные рецепторы, цитокины, нейротрофины и внутриклеточные сигнальные пути (MessengerA.G., 2010). Особое внимание уделяется цитокинам, к которым относятся, в том числе факторы роста. Это полипептиды, объединенные в группу трофических регуляторных субстанций. Факторы роста – тканеспецифические цитокины локального действия только на органы-мишени. Класс цитокинов это большая группа веществ – тканевых, местных, гистогормонов, которые вырабатываются, в отличие от «классических» гормонов, неспецифическими клетками или образуются в плазме крови из химических предшественников при определенных воздействиях, и могут осуществлять свое действие эндокринным, паракринным и аутокринным способами (ХавинсонВ.Х., 2005; Судаков К.В., 2006).

Эндокринные факторы вырабатываются и транспортируются к удаленным клеткам-мишеням через кровоток. Достигая своей «цели», они взаимодействуют со специализированными высокоаффинными рецепторами клеток-мишеней. Паракринные факторы отличаются тем, что распространяются путем диффузии. Рецепторы клеток-мишеней обычно расположены вблизи клеток-продуцентов. Аутокринные факторы оказывают воздействие на клетки, являющиеся непосредственным источником этих факторов. Большинство полипептидных факторов роста действует по паракринному или аутокринному типу. Однако отдельные факторы, такие как инсулиноподобный фактор роста (IGF) способны оказывать эндокринное действие (Пальцев М.А., 1995; Пальцев М.А., 1996).

Современные исследования позволили установить факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосяного фолликула, к ним относятся: эпидермальный фактор роста (EGF – epidermal growth factor), трансформирующий фактор роста (TGF – transforming growth factor (TGF- $\alpha$ ; TGF- $\beta$ ), фактор роста кератиноцитов (KGF – keratinocyte growth factor), инсулиноподобный фактор роста (IGF – insulin-like growth factor (IGF)-1), фактор роста фибробластов (FGF – fibroblast growth factor), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), фактор роста гепатоцитов (HGF – hepatocyte growth factor) и др. (Takakura N., 1996; Yano K., 2001).

Одни участвуют в инициации стадии анагена (Wnts, SHH, IGF-1, HGF, KGF, VEGF, FGF-7, FGF-2, FGF-18), другие подавляют рост и дифференцировку фолликула в стадии катагена и телогена (TGF- $\beta$ 1, FGF-5, EGF) (Takakura N., 1996; Yano K., 2001; Woo W.M., 2011).

В фазе анагена в клетках дермального сосочка активируются факторы роста, такие как IGF-1, HGF, FGF-7, VEGF и факторы роста стволовых клеток (SCF), паракринно влияя на фолликулярные кератиноциты и меланоциты. При переходе от фазы анагена к фазе катагена в фолликулярных кератиноцитах происходит активация FGF-5, TGF- $\beta$ 1, EGF. Эти факторы роста оказывают свое действие на волосяной фолликул аутокринно или паракринно.

Основной биохимический процесс регуляции ритма волос происходит через активацию TGF- $\beta$ , BMP (bone morphogenetic protein) и Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальных путей, именно они играют ключевую роль в волосяном цикле в период стадии телогена и анагена (Plikus M.V., 2012). Исследования на животной модели показали, что активация Wnt (Wingless-type) пути имеет решающее значение для запуска морфогенеза фолликула через активацию стволовых клеток волосяного фолликула. При отсутствии дермальной Wnt-активации, плакоды волосяного фолликула не формируются. В постнатальный период активация Wnt/ $\beta$ -catenin сигнального пути имеет важнейшее значение в индукции и поддержании фазы анагена (Andl T., 2002; Zhang Y., 2008; Enshell-Seijffers D., 2010; Plikus M.V., 2012; Gay D., 2013). Для стимуляции фазы анагена, в дополнение к активирующим сигналам Wnt-путей всегда присутствуют и факторы, ингибирующие TGF- $\beta$  и BMP-сигнальные пути (Zhang J., 2006; Greco V., 2009; Rabbani P., 2011). Доказано, что в период телогена повышенная активность TGF- $\beta$  и BMP сигналов способствует сохранению стволовых клеток волосяного фолликула в состоянии покоя (Plikus M.V., 2008; Rognoni E., 2014).

Следует обратить внимание, что в настоящее время исследования факторов роста волос в медицине делают первые шаги. В основном цитируемые источники относятся к области биологии, большинство экспериментальных работ проводилось *in vitro* или на животной модели. Однако имеются единичные публикации, посвященные болезням волос человека, которые позволяют сделать выводы о ведущей патогенетической роли факторов роста в развитии алопеции.

**Фактор роста фибробластов (FGF)** – это семейство факторов роста, участвующих в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии. Семейство FGF включает более 20 секретируемых лигандов и 4 рецептора, которые играют ключевую роль в процессе пролиферации и дифференцировки, миграции и жизнеспособности огромного разнообразия клеток и тканей (Hebert J.M., 2011). Хотя, действие факторов роста семейства FGF изучено недостаточно, исследования показали их многообразное действие на процесс образования и развития волосяного фолликула (du Cros D.L., 1993).

Первые два члена семейства FGF – кислотный (FGF1/aFGF) и основной (FGF2/bFGF), получили свое название по их способности стимулировать пролиферацию фибробластов (Clegg C.H. 1987).

Фактор роста фибробластов кислотный (FGF1/aFGF) действует подобно ангиогенному фактору, влияя на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток. Исследования *invitro* показали, что aFGF запускает митоз различных мезодермальных и нейроэктодермальных стволовых клеток волосяного фолликула (Böhlen P., 1985; Gospodarowicz D., 1986).

Фактор роста фибробластов основной (FGF2/bFGF). Данные литературы, ссылающиеся на наиболее ранние исследования на животной модели, указывают на ингибирующие действие bFGF на рост волос (du Cros D.L., 1993; Jindo T., 1998). Впоследствии при проведении исследования с использованием биоразлагаемых гидрогелей, содержащих bFGF, при подкожном введении экспериментальным животным, обнаружено образование новых капилляров. Эти данные послужили основанием для предположения, что bFGF индуцирует ангиогенез, таким образом, пролонгируя рост волос (Ozeki M., 2003).

Фактор роста фибробластов-9 (FGF-9), секретируемый Т-лимфоцитами, служит катализатором сигнала, посылаемого через дермальные Wnt-сигнальные пути. Этот сигнал ускоряет дальнейшую экспрессию FGF-9 в фибробластах и стимулирует генерацию новых волосяных фолликулов (Gay D., 2013). На сегодняшний день еще не достаточно данных, чтобы оценить влияние FGF-9 на зрелый волосяной фолликул.

Фактор роста фибробластов-5 (FGF-5) является необходимым компонентом для завершения стадии анагена VI и инициации стадии катагена у экспериментальных животных. Существует предположение, что это осуществляется за счет подавления активации клеток дермального сосочка (Tanaka A., 1992; Hébert J.M., 1994; Ota Y., 2002).

Фактор роста фибробластов-18 (FGF-18) впервые был описан M.C. Hu в 1998 г., который доказал участие этого фактора в регуляции роста волос (Hu M.C., 1998). FGF-18 имеет большое разнообразие тканевой экспрессии и участвует во

многих клеточных процессах в организме. На сегодняшний день FGF-18 является наиболее изученным фактором роста в медицине, но в то же время, многочисленные экспериментальные работы имеют противоречивые выводы, являясь предметом научных дискуссий и споров.

Существенная информация, раскрывающая влияние FGF-18 на волосяной фолликул, опубликована М. Kawano в 2005 году. По данным автора, у экспериментальных животных мРНК FGF-18 экспрессируется исключительно в переходной части внутреннего корневого влагалища волосяного фолликула, рядом с волосяной луковицей, причем пик экспрессии мРНК этого фактора отмечен в зоне выпуклости (bulge) в стадию телогена. В экспериментальных работах, при введении FGF-18 подкожно мышам в фазу телогена, наблюдался рост анагеновых волос. Таким образом, появилась гипотеза, что FGF-18 имеет важное значение для стимуляции роста волос у мышей (Kawano M., 2005).

Дальнейшие исследования показали, что FGF-18 запускает синтез ДНК волосяного фолликула человека, клеток дермального сосочка, дермальных фибробластов, кератиноцитов эпидермиса и клеток эндотелия сосудов. Все эти наблюдения дали основания предположить, что FGF-18 стимулирует клетки дермального сосочка к выработке факторов роста, влияющих на клетки волосяного фолликула, таким образом, стимулируя фазу анагена (Kawano M., 2005).

Позже М. Kimura-Ueki (2012), продолжив эксперимент М. Kawano (2005) установил, что эффект FGF-18 на рост волос зависит от стадии волосяного цикла, во время которого введен данный фактор роста. Например, при введении FGF-18 подкожно в фазу анагена, пролиферация матричных клеток сразу тормозится, и рост волосяного фолликула подавляется, а при введении в фазу телогена, проявляется отсроченный эффект: после продолжительного периода, рост волос у этих мышей наступает раньше, чем у контрольных (Kawano M., 2005; Kimura-Ueki M., 2012).

Абсолютно противоположное мнение высказал Т. Imamura (2014). По мнению автора FGF-18 экспрессируется в стволовых клетках фолликула в фазу

телогена, поддерживая стволовые клетки волосяного фолликула в состоянии покоя, а подавление этого фактора стимулирует фазу роста (Imamura T., 2014). Этому же мнению придерживаются и другие авторы, которые отметили, что при устранении экспрессии FGF-18 фолликулы вступают в фазу анагена (Blainpain C., 2004; Hsu Y.C., 2011).

Одним из доказательств важной роли FGF-18 в регуляции роста волос являются исследования в области медицины. Анализ гистологического материала больных очаговой алопецией показал, что в очагах поражения подавляется выработка FGF-18 (Shimokawa T., 2003; Van Mater D., 2003; Subramanya R.D., 2010).

**Фактор роста кератиноцитов (KGF)**, также известный как FGF-7. Человеческий фактор роста кератиноцитов (KGF) является одноцепочечным гепаринсвязывающим гликопротеином с молекулярной массой 28 кДа, который сначала был выделен из культуральной среды растущих фибробластов эмбриональных легких человека (Dlugosz A.A., 1994; Capone A., 2000). Зрелый KGF длиной 163 аминокислотных остатка содержит пять остатков цистеина, которые не являются необходимыми для митогенной активности белка, но участвуют в связывании гепарина (Belleudi F., 2002; Ostrovsky O., 2002).

Сообщалось, что следующие типы клеток экспрессируют KGF: фибробласты, эмбриональные мезенхимальные клетки и гладкомышечные клетки. Рецептор KGF (KGFR) является ограниченно экспрессируемым сплайсинговым вариантом гена *bek* (гена экспрессируемой бактериями киназы), рецептором клеточной поверхности с тирозинкиназной активностью (Marchese C., 2003).

Предполагают, что функционально KGF является паракринным эффектором для различных типов эпителиальных клеток. KGF, синтезируемый фибробластами кожи или *lamina propria*, действует локально на вышележащую эпителиальную выстилку. Кроме способности индуцировать клеточную пролиферацию, он также способствует дифференцировке эпителия. При заживлении роль KGF как агента реэпителизации дополняется присутствием провоспалительных молекул, которые появляются в результате повреждения тканей (Marchese C., 2003; Ceridono M.,

2005).

Исследования Danilenko D.M. с соавт. и Guo L. с соавт. показали, что действие фактора роста кератиноцитов (KGF) является дозозависимым и может как индуцировать, так и ингибировать рост волос. KGF является необходимым фактором для нормального процесса роста, развития и дифференцировки волосяного фолликула путем связывания с рецептором KGFR. Высокая активность EGF и KGF в плакодах плода, препятствует развитию волосяного фолликула (Guo L., 1993; Danilenko D.M., 1995; Richardson G.D., 2009).

Kawano M. на животной модели, продемонстрировал, что KGF вырабатывается в дермальных фибробластах и клетках дермального сосочка и его экспрессия максимально выражена в стадии анагена V, когда идет интенсивный рост волос (Kawano M., 2005).

**Эпидермальный фактор роста (EGF)** – белок с 53 аминокислотными остатками и тремя внутримолекулярными дисульфидными связями, стимулирующий клеточный рост и клеточную дифференцировку эпителиального покрова с помощью рецептора эпидермального фактора роста (Harris R., 2003).

Впервые EGF был найден у мышей в подчелюстной железе Cohen S. в 1962 году. Семейство эпидермального фактора роста включает: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), амфирегулин, гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста, бетацеллюлин, эпирегулин, томорегулин, изоформы неурегулинов (Savage C.R.Jr., 1973).

Трансмембранные рецепторы (EGFR) к EGF и другим EGF-подобным лигандам, осуществляющие перевод внешнего сигнала роста во внутриклеточный, состоят из внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного каталитического или белкового тирозинкиназного домена.

Цитоплазматический участок молекулы рецептора обладает тирозинкиназной активностью и ответственен за передачу сигнала. Гидрофобная трансмембранная часть соединяет внутриклеточный киназный и экстрацеллюлярный концы рецептора (Schlessinger J., 2002). В результате

связывания рецептора с лигандом в соотношении 1:1 (одна молекула лиганда с одной молекулой рецептора), происходит гомо- или гетеродимеризация рецепторов. Формируется новый комплекс, состоящий из 2 молекул лиганда и 2 молекул рецептора.

Димеризация экстрацеллюлярных доменов, в свою очередь, стягивает цитоплазматические домены обеих субъединиц, приводя их в тесный контакт. Это позволяет тирозинкиназе одной рецепторной молекулы фосфорилировать киназный домен другой, что вызывает изменение его трехмерной структуры – активацию (Bublil E.M., 2007). Таким образом, связывание лиганда приводит к тому, что обе половинки рецептора фосфорилируют и активируют друг друга (процесс ауто- и трансфосфорилирования).

Сразу же после их активации они переходят к фосфорилированию множества близлежащих цитоплазматических субстратных белков, которые затем передают сигнал далее в клетку (Xian C., 2007; Nuvoli B., 2013). Посылаемый ими далее сигнал в клетку способствует ее росту и делению. EGF не транспортируется в клетку для того, чтобы произошла трансмембранная передача сигнала. Все дальнейшие события передачи сигнала к конечной мишени в ядре осуществляются, несмотря на то, что лиганд остается во внеклеточном пространстве.

EGF выделен из многих тканей и жидкостей организма у человека и животных: он присутствует в крови, амниотической жидкости, слюне, молоке, моче, а также — в слизистых выделениях из дыхательных и пищеварительных путей (Dehnhard M., 2000). Противоречивые данные были получены при изучении роли эпидермального фактора роста в волосяном цикле, так в работе Cohen S. предположил, что активация экспрессии EGF препятствует развитию волосяного фолликула (Cohen S., 1963). Воздействие EGF на волосяной фолликул продемонстрированы еще около тридцати лет назад, когда после инъекций EGF в кожу овец наблюдалось выпадение волос и утолщение эпидермиса. Таким образом, стало известно, что EGF замедляет рост волос и является посредником в прекращении стадии анагена (Moore G.P., 1981, Moore G.P., 1985). Напротив,



Miettinen P.J. было сделано предположение о важной роли EGF в развитии волосяного фолликула и росте волос (Miettinen P.J., 1995). Kashiwagi M. в исследовании на животной модели, показал дозозависимое действие EGF на рост волос (Kashiwagi M., 1997).

**Фактор роста гепатоцитов (HGF)** стимулирует рост фолликула *in vitro* и *in vivo* (Jindo T., 1994, Jindo T., 1998). HGF секретируется клетками дермального сосочка и стимулирует клетки наружного корневого влагалища, что приводит, в итоге, к удлинению волоса (Fujie T., 2001).

**Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)** был впервые описан в 1989 г. как гепарин-связывающий ангиогенный фактор роста, который оказывает выраженное митогенное воздействие на эндотелиальные клетки. Семейство VEGF включает 7 членов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F и плацентарный фактор роста (PlGF) (Roy H., 2006). Кроме того, открыто несколько изоформ VEGF-A (121, 145, 165, 183, 189, 201, 206) (Houck K.A., 1991; Roy H., 2006).

Факторы роста эндотелия сосудов имеют большое значение для организма в целом. VEGF индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток (ангиогенез), повышает проницаемость сосудов и повышает опосредованную эндотелиальными клетками свертываемость, способствуя активации тромбопластина и увеличения экспрессии VIII фактора свертывания крови на поверхности эндотелиальных клеток. Различные изоформы VEGF в разной степени участвуют в этих реакциях. VEGF-A был идентифицирован первым, и изоформы VEGF-121 и VEGF-165 изучены наиболее хорошо как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, так, например, VEGF121 обладает в большей степени ангиогенными свойствами, тогда как VEGF165 имеет ангиогенное действие и повышает проницаемость кровеносных сосудов (Goldman C.K., 1995).

VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2) и активируя их. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный

каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию (Ferrara N., 1999; Isner J.M., 2001; Sylvén C., 2002; Freedman S.B., 2002; Madeddy P., 2005; Grothey A., 2009).

Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов – как капилляров, так и вен или артерий. VEGF обеспечивает выход из сосудов плазменных белков (фибронектин, витронектин, фибриноген, факторы коагуляции) и активирует экспрессию тканевого фактора, что ведет к формированию зацепок для мигрирующих эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза. Белки VEGF служат частью системы, отвечающей за восстановление подачи кислорода к тканям в ситуации, когда циркуляция крови недостаточна. Значение данного белка для формирования нормально функционирующей сосудистой системы столь велико, что повреждение даже одной аллели гена VEGF-A приводит к внутриутробной гибели эмбриона. Основные функции VEGF – создание новых кровеносных сосудов в эмбриональном развитии или после травмы, усиление роста мышц после физических упражнений, обеспечение коллатерального кровообращения (создание новых сосудов при блокировании уже имеющихся).

Экспрессия VEGF наблюдается в эпидермисе, опухолях кожи, волосяном фолликуле, сальных и потовых железах (Ballau C., 1995; Weninger W., 1996; Lachgar S., 1996; Kozłowska U., 1998; Man X.-Y., 2009).

VEGF имеет огромное значение в развитии и жизни волос. Он способствует росту, определяет дифференцировку, структуру и продолжительность роста волосяного фолликула и волосяного стержня *in vivo* (Yano K., 2001; Yano K., 2001). VEGF оказывает огромное влияние на васкуляризацию и ангиогенез, таким образом, стимулируя рост волос (Ozeki M., 2003; Bartels N.G., 2011; Kim M.J., 2013).

Роль VEGF в фазу анагена изучена недостаточно, известно только, что высокий уровень экспрессии мРНК VEGF в клетках дермального сосочка

регистрируется в фазу анагена. Эксперименты на животной модели продемонстрировали, что в фазу анагена происходит увеличение размеров перифолликулярных сосудов более чем в четыре раза, что совпадает с циклическими изменениями размера фолликула. В то же время перифолликулярный ангиогенез коррелирует с активацией экспрессии мРНК VEGF в фолликулярных кератиноцитах наружного корневого влагалища. Все это дает основание предположить, что улучшение васкуляризации и увеличение размеров волосяного фолликула у экспериментальных животных напрямую связано с экспрессией мРНК VEGF (YanoK., 2001). При этом уровень мРНК VEGF в волосяном фолликуле в норме варьирует на протяжении волосяного цикла, увеличивается в фазу анагена и снижается в катагеновую и телогеновую фазы (ManX.Y., 2009).

Установлено, что VEGF регулирует рост волос путем взаимодействия с рецептором VEGFR-2 (ManX.-Y., 2009; WuX.-J., 2013). VEGFR-2 рецептор находится в волосяных фолликулах человека (в том числе в зоне bulge в дермальном сосочке), сальных железах, эккринных потовых железах и других клетках. VEGFR-2 рецептор опосредовано через ERK (extracellular signal-regulated kinase)-сигнальные пути стимулирует пролиферацию клеток наружного корневого влагалища (LiW., 2012).

При иммуногистохимическом исследовании кожи волосистой части головы у лиц без выпадения волос установлено, что VEGF концентрируется в эпидермальных кератиноцитах, причем наибольшая экспрессия наблюдалась в наружном корневом влагалище. У пациентов с очаговой алопецией концентрация VEGF значительно снижена, что раскрывает первопричину недостаточной васкуляризации волосяного фолликула при очаговой алопеции (SimonettiO., 2004).

Другое исследование, подтверждает практически полное отсутствие VEGF в волосяных фолликулах при очаговой алопеции и в меньшей степени при андрогенной алопеции. Установлено, что исчезновение капилляров является

ранним изменением при алопеции и ревааскуляризация предшествует росту новых волос (Goldman K., 1995).

Все факторы роста тесно взаимосвязаны между собой и способны как регулировать, так и контролировать друг друга. Так, в активации выработки VEGF кератиноцитами играют роль эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ), фактор некроза опухоли-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-B), интерлейкины (Goldman K., 1995; Simonetti O., 2004).

Суперсемейство **трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ )** включает более 40 различных членов, сгруппированных в несколько подсемейств: трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), активин (Activin), BMP (bone morphogenic protein), Nodal, факторы роста и дифференцировки (GDFs), которые являются мультифункциональными полипептидами. Эти факторы регулируют многие клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, адгезия, миграция и апоптоз, имеют важное значение в эмбриогенезе и тканевом гомеостазе.

Представители семейства TGF- $\beta$  впервые были выделены из тромбоцитов. Свое название эта группа ростовых факторов получила из-за способности индуцировать трансформацию фенотипа в культуре клеток (Leask A., 2007). Прототипом этого семейства является фактор TGF- $\beta$ 1. У млекопитающих экспрессируются также изоформы TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 (Lawrence D. A., 1996; Itman C., 2006).

Источниками TGF- $\beta$  являются преимущественно моноциты и макрофаги, содержащие его постоянно, но секретирующие только при активации (Zhang L., 2006). Кроме того, TGF- $\beta$  могут продуцировать и другие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей (Dong Y., 2004; Кетлинский С. А., 2008).

TGF- $\beta$  обычно секретируется в биологически неактивной форме, называемой латентным TGF- $\beta$ , который не способен взаимодействовать с

соответствующим рецептором. Активация гена TGF- $\beta$ 1 происходит в ответ на повреждение тканей (DongY., 1999). TGF- $\beta$  задействован в регуляции важнейших видов клеточной активности.

TGF- $\beta$  инициирует синтез белков p15 и p21, которые блокируют циклин/CDK комплекс, ответственный за фосфорилирование белка ретинобластомы (Rb). Таким образом, TGF- $\beta$  подавляет экспрессию мус-гена (с-мус), который участвует в прогрессе G1-фазы клеточного цикла. В результате TGF- $\beta$  блокирует переход через G1-фазу клеточного цикла (YangL., 2010).

Обнаружено, что TGF- $\beta$ 1 является многофункциональным фактором с разнонаправленным действием. Для одних и тех же физиологических процессов были выявлены стимулирующие и ингибирующие эффекты TGF- $\beta$ 1, а в некоторых случаях и отсутствие его влияния. При остром воспалении описано участие TGF- $\beta$ 1 в регуляции экспрессии адгезионных молекул, их лигандов и ускорении процессов репарации (ФрейдлинИ.С., 2001; Bogavac-StanojevicN., 2003; GraingerD.J., 2007).

Показано, что TGF- $\beta$ 1 оказывает угнетающее действие на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, подавляет гемопоэз, цитотоксическую активность CD8+ лимфоцитов, натуральных киллеров и ингибирует синтез воспалительных цитокинов и секрецию некоторых иммуноглобулинов (ChenY.G., 2004; Licona-LimonP., 2007). TGF- $\beta$ , как полагают, играет важную роль в регуляции работы иммунной системы. Через белок Foxp3 он влияет на регуляторные Т-клетки и Т-хелперы. Оказалось, что TGF- $\beta$ 1 блокирует активацию лимфоцитов и макрофагов.

Изучение механизмов апоптоза в волосяном фолликуле, определили важную роль фактора TGF- $\beta$  (MassagueJ., 2000; FengX.H., 2005; FeiT., 2010; KlorcisB., 2007; InoueK., 2009). Многими исследованиями показано, что TGF- $\beta$  оказывает уникальные разнонаправленные эффекты на физиологию волосяного фолликула – как стимулирующее, так и ингибирующее воздействие на рост волос (SchmidP., 1991; MillanF.A., 1991; StennK.S., 2001; InoueK., 2009).

Еще в 1994 г. М.Р. Philpott и соавт. отметили, что TGF- $\beta$  является негативным регулятором роста волосяного фолликула (PhilpottM.P., 1994).

Однозначно мнение у всех современных исследователей в том, что TGF- $\beta$  запускает апоптоз фолликулярных кератиноцитов через активацию каспаз-3 (PiL.-Q., 2014).

TGF- $\beta$  является мощным ингибитором роста различных типов клеток, в том числе большинства эпителиальных клеток. У мышей с дефицитом TGF- $\beta$  отмечается значительное увеличение продолжительности фазы анагена, а у мышей с отсутствием TGF- $\beta$  было показано значительное увеличение количества пролиферирующих и низкий уровень апоптотических клеток в волосяной луковице в фазу анагена VI и начале катагена (LiJ., 2014). TGF- $\beta$  ингибирует рост волос за счет сокращения фазы анагена и запуска раннего вступления фолликула в фазу катагена (FoitzikK., 2000; LiuX., 2001; SomaT., 2002; SongK., 2008; InoueK., 2009).

**Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)** – гликопротеин, являющийся мощным митогеном для фибробластов и гладкомышечных клеток, участвует во всех трех фазах заживления ран, включая ангиогенез, формирование фиброзной ткани, реэпитализации, а также играет важное значение в развитии волосяного фолликула (HosgoodG., 1993; KampH., 2003). PDGF впервые был выделен из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, в настоящее время известно, что он синтезируется и секретируется другими клетками, такими как макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты (RossR., 1986; HeldinC.H., 1999). Семейство тромбоцитарных факторов роста состоит из различных полипептидов: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D. Существует 4 изоформы биологически активных молекул PDGF (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC). Биологическое действие факторов роста проявляется путем связывания с рецепторами PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$  на поверхности клеток. Оба вида рецепторов экспрессируются в фолликулярных кератиноцитах человека, в то время как клетки дермального сосочка экспрессируют только PDGFR- $\beta$  (TomitaY., 2006; KampH. 2003). Экспрессия PDGF-AA и рецептор PDGFR- $\alpha$  наблюдается в волосяном фолликуле человека в период развития плода (AkiyamaM., 1996).

В экспериментальных работах на животной модели с отсутствием фактора PDGF-А обнаружено нарушение формирования компонентов дермального сосочка дающих начало волосяному фолликулу (KarlssonL., 1999). PDGF-А оказывает влияние на выработку VEGF клетками дермального сосочка, следовательно, может являться важным фактором, стимулирующим морфогенез новых капилляров в период анагена (KampH., 2003).

Местное введение рекомбинантных человеческих изоформ фактора роста PDGFэкспериментальным животным, вызвало индукцию и поддержание стадии анагена в волосяных фолликулах, что возможно, связано с активацией, в том числе, Wnt-сигнальных путей. Таким образом, было высказано предложение, о том, что местное применение изоформ фактора роста PDGF может быть эффективным в лечении алопеции в основе которых лежит ранняя индукция фазы катагена и удлинение фазы телогена (TomitaY., 2006).

**Инсулиноподобный фактор роста** – семейство факторов роста, включающее 2 лиганда (IGF-1, IGF-2) (DupontJ., 2003). IGF-2 играет фундаментальную роль в развитии эмбриона и плода, в постнатальном периоде IGF-2 имеет меньшее значение, так как IGF-1 заменяет этот фактор (BakerJ., 1993). IGF-1 – имеет структурное сходство с инсулином и является ключевым фактором во многих биологических процессах (JonesJ.I., 1995). IGF-1 влияет на пролиферацию фолликула, тканевое ремоделирование и цикл роста волос, а так же на дифференцировку фолликула у трансгенных мышей (WegerN., 2005; SemenovaE., 2008).

Экспериментальные животные, лишённые IGF-1 или его рецептора, имеют слабо развитые волосяные фолликулы (WegerN., 2005; LiJ., 2014). В недавнем исследовании LiJ. (2014), продемонстрировано, что экзогенный IGF-1 продлевает фазу анагена и увеличивает количество волосяных фолликулов. У экспериментальных животных, которым был введен препарат IGF-1, происходило дозозависимое уменьшение экспрессии TGF- $\beta$ 1 в волосяном фолликуле. Таким образом, IGF-1, возможно, является эффективным промотором в развитии волосяных фолликулов (LiJ., 2014).

В исследовании PanchaprateepR., в котором участвовало 4 мужчины с андрогенной алопецией, установлено, что секреция IGF-1 в фолликулах в областях с облысением (лобно-теменная область) значительно ниже, чем в областях без облысения (затылочная область). Таким образом, автором сделано предположение, что снижение секреции IGF-1 является одним из важных механизмов способствующих развитию андрогенной алопеции, и, следовательно, IGF-1 может быть рассмотрен как новый терапевтический препарат для лечения алопеции, как очаговой, так и андрогенной (PanchaprateepR., 2014).

Таким образом, экспериментальные исследования в области физиологии волос являются фундаментом для дальнейшего развития новых направлений в терапии больных алопецией. В ближайшее время могут стать доступными средства, содержащие топические ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (TanglertsampanC., 2012; CaseriniM., 2012; MadheswaranT., 2013), имеющие меньше побочных эффектов, чем системные препараты 5 $\alpha$ -редуктазы; агонисты и антагонисты простагландина (PGE2, PGD2) (Blume-PeytaviU., 2012; GarzaL.A., 2012), а также препараты, воздействующие на Wnt-сигнальные пути (ZimberM.P., 2011; LeeS.H., 2012). Перспективным направлением в этой области станет синтез факторов роста, способных взаимодействовать с рецепторами клеток мишеней волосяного фолликула.

## **1.2. Этиология, патогенез и клиническая картина выпадения волос при андрогеновой алопеции и телогенном выпадении волос**

### *1.2.1. Этиология, патогенез и клиническая картина выпадения волос при телогенном выпадении волос*

Термин «телогенное выпадение волос» (telogeneffluvium) впервые был предложен А.М. Kligman в 1961 году и обозначал выпадение телогеновых волос при патологических состояниях волосяного фолликула (MessengerA.G., 2010). В настоящее время телогенное выпадение волос согласно МКБ-10 классифицируется по коду -L65.0, отнесено к разделу алопеции – «L65. Другая нерубцующая потеря волос».



Выявлено огромное количество триггерных факторов, способных спровоцировать выпадение волос (Kligman A.M., 1961; Rook A., 1982; Headington J.T., 1993; Harrison S., 2002). Гипо- и гипертиреоз (Sperling I.C., 2001; Един А.С., 2010), хронические системные заболевания, такие как амилоидоз, печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, лимфопролиферативные заболевания могут стать причиной телогенного выпадения волос (Kligman A.M., 1961; Fiedler V.C., 2003; Соколовский Е.В., 2003; Един А.С., 2010). Телогенное выпадение волос также наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и дерматомиозит (Fiedler V.C., 2003), при инфекционных заболеваниях, таких как вирус иммунодефицита человека 1 типа (Sperling L.C., 2001) и вторичный период сифилиса (Rook A., 1982). Хронические заболевания кожи, такие как псориаз или себорейный дерматит также могут стать причиной развития телогенного выпадения волос (Apache P.G., 1986; Bergfeld W.F., 2008).

Известен целый ряд лекарственных препаратов, провоцирующих выпадение волос – это комбинированные оральные контрацептивы, андрогены, ретиноиды, бета-адреноблокаторы, противосудорожные средства, антидепрессанты и антикоагулянты, антитиреоидные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты лития (Fiedler V.C., 2003; Tosti A., 2007). Как правило, волосы начинают выпадать спустя 12 недель после начала приема лекарственного препарата и выпадение продолжается до его отмены (Tosti A., 2007).

Многие авторы указывают на связь между развитием телогенного выпадения волос и дефицитом ряда микроэлементов, таких как цинк, железо и др. Имеются научные исследования, доказывающие, что у больных телогенным выпадением волос отмечается недостаток эссенциальных (цинка, селена) и превышение токсичных микроэлементов (кадмий, свинец, бериллий, сурьма) (Галлямова Ю.А., 2008; Аль-Хадж Хассан Халед, 2010; Rook A., 1982; Rushton D.H., 2002; Fiedler V.C., 2003). Исследования, проведенные О.В.

Молчановой (2007), указывают на сочетанную патологию диффузной алопеции и ониходистрофии, в основе которого лежит дефицит кальция (Молчанова О.В., 2007).

На роль нарушений кровообращения при телогенном выпадении волос указывают многие авторы. Расстройства микроциркуляции в пределах кожи волосистой части головы у больных телогенным выпадением волос, характеризуется снижением гемотрансфузии за счет повышения активности нейрогенного и эндотелиально-зависимого компонента тонуса сосудов на фоне сохранения активности пассивных компонентов. Заслуживает внимание заключение, полученное с помощью методатранскраниальной ультразвуковой доплерографии. В результате тщательного анализа выявлено нарушение в магистральных сосудах головы у 87% больных диффузной алопецией. Кроме того, автором продемонстрировано, что соответствующая коррекция венозно-артериального дисбаланса сокращает выпадение волос. В отличие от ранее проведенных исследований автор оценил результативность комплексной терапии с учетом динамики микроциркуляции кожи волосистой части головы, что подчеркивает доказательность вывода (Аль-Хадж Хассан Халед, 2010; Пащенко Е.Ю., 2014).

В публикациях прошлого века имеется множество упоминаний о роли психоэмоционального состояния на интенсивность выпадения волос (Habit T.B., 1990; Pasricha J.S., 1991). Еще в 1987 году F.J.G. Ebling предположил, что клетки гипоталамуса, обладающие способностью трансформировать нервные импульсы в гормональные, воздействуют на волосяные фолликулы опосредованно (Ebling F.J.G., 1987). Однако современные авторы считают, что эти доказательства неубедительны, так как повседневного стресса недостаточно для того чтобы вызвать усиленное выпадение волос (Harrison S., 2002; Fiedler V.C., 2003). Не смотря на то, что во многих источниках литературы психоэмоциональному стрессу в развитие телогенного выпадения волос определена ведущая роль, этот вопрос до сих пор остается спорным (Rook A., 1982; Fiedler V.C., 2003).

Под воздействием провоцирующего фактора происходит нарушение процессов деления и дифференциации кератиноцитов, изменение метаболических процессов, находящихся в ростковой зоне волосяной луковицы, что приводит к преждевременному завершению фазы анагена. Волосяной фолликул постепенно переходит в фазу катагена, а затем телогена, соответственно изменяется соотношение телогеновых и анагеновых волос. Данный цикл занимает определенный промежуток времени, обычно около 2-4 месяцев. Через 2-4 месяца, а иногда и через полгода пациенты замечают обильное выпадение волос, поэтому не всегда удается установить связь между поредением волос и этиологическим фактором (Harrison S., 2002; Headington J.T., 1993).

Телогенное выпадением волос характеризуется внезапным увеличением выпадения волос, при этом не происходит расширения центральной части (Whiting D.A., 1996; Gilmore S., 2010). Выпадение волос всегда имеет диффузный характер. В том случае, если процесс носит острый характер, очевидного поредения волос не происходит, однако, при хроническом процессе заметно диффузное уменьшение плотности волос, но, независимо от тяжести заболевания, полного облысения не происходит (Sinclair R.D., 2010). Хроническая форма телогенного выпадения волос диагностируется, как правило, у женщин в возрасте 30-50 лет, а также у мужчин с длинными волосами (Thai K.E., 2002; Sinclair R.D., 2010).

При дерматоскопии даже хронических форм телогенного выпадения волос нет вариабельности в диаметре стержней волос (Gilmore S., 2010). В некоторых фолликулах волосы могут отсутствовать, или присутствовать vellusные волосы. Тщательное дерматоскопическое обследование лобной области позволяет дифференцировать телогенное выпадение волос от андрогенной алопеции (Quercetani R., 2011).

Исследования, проведенные Аль-Хадж Хассан Халед (2010) позволили выявить следующие значимые клинические признаки диффузной алопеции:

1. Ежедневная потеря более 100 волос в день.

2. Уменьшение количества волос равномерное по всей поверхности головы более чем на 10% от нормы.
3. Уменьшение коэффициента соотношения анагеновых и телогеновых волос равномерное по всему скальпу более чем на 20%.
4. Корень волоса большинства выпавших волос находится в телогене.
5. Наличие темных пятен вокруг волосяных фолликул.
6. Соотношение стержневых и пушковых волос в теменной и затылочной областях одинаковое.
7. Отсутствие у родственников первой линии андрогенетической алопеции.
8. Наличие в анамнезе провоцирующих факторов (соблюдение строгой диеты, психологические стрессы и т.д.).
9. Наличие себореи.
10. Изменения ногтевых пластин по дистрофическому типу (повышенная ломкость, расслаивание по свободному краю, продольные или поперечные борозды, лейконихии).

Установленные изменения позволяют достоверно провести дифференциальную диагностику между андрогензависимой и диффузной алопециями в случаях, когда лабораторные показатели не выявляют гиперандрогению, а явная клиническая картина алопеции еще не сформировалась (Аль-Хадж Хассан Халед, 2010; Пащенко Е.Ю., 2014).

На основании изменений в различных фазах цикла волосяного фолликула, Headington J. предложил 5 функциональных типов телогенного выпадения волос (Headington J.T., 1993):

1. Преждевременное завершение фазы анагена. Волосяные фолликулы, которые в норме должны еще длительное время оставаться в фазе анагена, преждевременно вступают в фазу телогена. Это наиболее частый тип телогенного выпадения волос. В исследовании Gilmore S. выявлено, что в этом случае период роста сокращается в среднем до 16 месяцев (Gilmore S., 2010). В связи с тем, что физиологическая смена волос требует определенного промежутка времени, а именно перехода фолликула из фазы анагена в фазу телогена после периода

катагена, выпадение волос происходит, примерно, через 3-4 месяца после воздействия триггерного фактора (лекарственные препараты, лихорадка)

2. Позднее завершение фазы анагена. В эту фазу волосяные фолликулы длительно остаются в фазе анагена, не вступая в фазу телогена. В связи с этим, после завершения периода роста, большое количество волос переходит в фазу телогена, что выражается в клинических признаках телогенного выпадения волос. Этот тип лежит в основе послеродового выпадения волос.

3. Преждевременное завершение фазы телогена. Волосяные фолликулы, запрограммированные отторгать волосы после завершения фазы анагена, вступают в следующую фазу роста примерно через 100 дней. Этот период возможно сократить с помощью различных стимулирующих факторов, одним из которых является препарат миноксидил (Headington J. T., 1993).

4. Позднее завершение фазы телогена. В этом случае волосяные фолликулы длительно остаются в фазе телогена, не вступая в фазу анагена, но преждевременного выпадения волос при этом не происходит. В период когда фаза телогена завершается, наблюдается увеличение выпадения волос, за счет увеличения количества телогеновых волос. Этот процесс лежит в основе телогенного выпадения волос у людей при перемещении из условий короткого светового дня в условия длинного светового дня (Headington J. T., 1993).

5. Короткая фаза анагена. При этом типе телогенного выпадения волос происходит небольшое, но стойкое выпадение волос. При этом невозможно отрастить длинные волосы, наиболее часто это отмечается при андрогенной алопеции (Trüeb R. M., 2010).

По мнению авторов телогенное выпадение волос может быть острым (длительность заболевания до 6 месяцев), хроническим (6 месяцев и более) или хроническим-рецидивирующим (Bergfeld W. F., 2001; Bergfeld W. F., 2008). Если воздействие триггерного фактора короткое, выпадение волос регрессирует спонтанно или на фоне лечения. В тех же случаях, когда патологическое влияние на волосяной фолликул продолжается, или последовательно действуют различные

триггерные факторы, телогенное выпадение волос принимает упорное течение (Bergfeld W.F., 2008).

### *1.2.2. Этиология, патогенез и клиническая картина выпадения волос при андрогенной алопеции*

«Андрогенным» этот вид облысения назвал N.Orentrich в 1960 году, подчеркнув ведущую роль воздействия андрогенов на андрогензависимые волосяные фолликулы. Андрогенную алопецию часто неверно называют облысением по мужскому типу, что приводит к неоправданно редкой ее диагностике у женщин, особенно при дебюте заболевания (Соколовский Е.В., 2003). Другими синонимами являются андрогенетическая алопеция, андрогензависимая алопеция.

Андрогенную алопецию можно охарактеризовать как прогрессирующий нерубцовый процесс, при котором происходит андроген-опосредованное преобразование фолликулов терминальных (длинных) волос диаметром  $>0,03$  мм в миниатюризированные волосяные фолликулы, соответствующие по размеру фолликулам веллусных (пушковых) волос диаметром  $\leq 0,03$  мм. Клиническая картина выражается в поредение волос в теменной области у мужчин и женщин. Для андрогенной алопеции у женщин типично диффузное поредение волос в центральной и лобной областях. Однако возможно поредение волос в теменной и затылочной областях, а также облысение по мужскому типу. (Messenger A.G., 2010; Blume-Peytavi U., 2011; Клаус Вольф, 2013).

Для андрогенной алопеции характерен ряд общих признаков для обоих полов, таких как генетическая предрасположенность, диффузный характер выпадения волос в начальной стадии, изменение динамики цикла волос, миниатюризация волосяных фолликулов, перифолликулярное воспаление, сопутствующие акне, жирный тип кожи и гирсутизм у некоторых женщин (Messenger A.G., 2010).

Как известно, в патогенезе андрогенной алопеции ведущую роль играют генетическая предрасположенность и гормональный статус (Hamilton J.B., 1951;

Мяделец О.Д., 2006). Изменения волосяного цикла являются одним из ключевых элементов патофизиологического процесса андрогенной алопеции (Randall V.A., 2007; Kaufman K.D., 2002). Поредение волос происходит в результате сокращения продолжительности анагена и длительного пребывания фолликулов в латентной фазе - кеногена (Messenger A.G., 2010; Клаус Вольф, 2013).

Несмотря на то, что в основе патогенеза заболевания лежит парадоксальное действие циркулирующих и местных андрогенов на фолликулы волосистой части головы и тела, имеются некоторые гендерные отличия. Ключевую роль в патогенезе андрогенной алопеции у мужчин играют андрогены, что было обнаружено в наблюдениях J. Hamilton в 1951 году. Рядом исследователей показано, что содержание андрогенов в пределах нормы достаточно для проявления алопеции у генетически предрасположенных мужчин. Однако, роль андрогенов в патогенезе андрогенной алопеции у женщин сомнительна. В недавних исследованиях установлено, что менее чем у 40% пациенток с андрогенной алопецией имеются изменения содержания андрогенов в плазме крови, а именно, повышение уровня общего тестостерона в 11,5% и свободного в 12,6% случаев (Essah P.A., 2006; Werner B., 2012; Мареева А.Н., 2013). Остается неизвестным механизм возникновения алопеции у женщин с содержанием андрогенов в пределах нормы, предположительно это связано с повышенной активностью ферментных систем, метаболизирующих тестостерон (Мареева А.Н., 2013). Гендерные различия в клинической картине андрогенной алопеции объясняются не только соотношением эстрогены/андрогены, но и тем, что у женщин в области лобной линии роста волос на 40% меньше андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах, чем у мужчин (Sawaya M., 1997).

Известно, что заболевание имеет полигенный характер наследования. Однако, данные о типе наследования и генах, предрасполагающих к развитию андрогенной алопеции, остаются не подтвержденными. В качестве триггеров рассматривались гены 5 $\alpha$ -редуктазы, инсулина, андрогенового рецептора, ароматазы, рецепторов эстрогена, Y-хромосомы, факторов роста (Sawaya M., 1997; Ellis J., 2001; Ellis J.A., 2002).

Важные дополнения в схему патогенеза андрогенной алопеции у женщин внесены Мареевой А.Н. (2013). Согласно ее наблюдениям в развитии андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста играет роль наличие неслучайной инактивации хромосомы X, с количеством CAG-повторов в гене AR менее 22 единиц, которое она выявила у – 13,8% обследуемых. Согласно тем же исследованиям доля пациентов с неуточненной формой андрогенной алопеции составляет 35,7% (Мареева А.Н., 2013). Предположения о других, не связанных с андрогенами, причинах развития андрогенной алопеции у женщин поддерживают и другие исследователи (Dinh Q.Q., 2007; Messenger A.G., 2010; Blume-Peytavi U., 2011).

Конечно, предположение, говорящее о том, что у женщин с андрогенной алопецией, при манифестации заболевания в молодом возрасте, имеются генетические отличия от женщин с андрогенной алопецией, возникшей в зрелом возрасте, не безосновательно (Blume-Peytavi U., 2011). До сих пор не определен ген, ответственный за предрасположенность к андрогенной алопеции (Yip L., 2009; Ellis J., 1998; Ellis J., 2001; El-Samahy, 2009), а только установлена роль гена андрогенового рецептора, гена WNT10A в патогенезе андрогенной алопеции (Мареева А.Н., 2013; Heilmann S., 2013).

Достаточно много работ уделено исследованию роли  $5\alpha$ -редуктазы в патогенезе андрогенной алопеции. Патологический процесс характеризуется существенным увеличением локального преобразования тестостерона в дигидротестостерон под действием фермента  $5\alpha$ -редуктазы в клетках дермального сосочка (Randall V.A., 1994; Sawaya M.E., 1997). Тестостерон и  $5\alpha$ -дигидротестостерон могут связываться с рецептором андрогена, формируя комплекс рецептор-лиганд. Этот комплекс перемещается в ядро, где действует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию андроген-чувствительных генов факторов роста (IGF-1, HGF, FGF-7, VEGF) (Hoffmann R., 2002; Ruchy J., 2014). Дигидротестостерон имеет в пять раз более высокое сродство к рецептору андрогена и в 10 раз выше активность, чем тестостерон. Он активирует гены, ответственные за миниатюризацию генетически запрограммированных волосяных



фолликулов, в клетках дермального сосочка индуцирует секрецию факторов роста (DKK-1, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2), подавляющих рост и дифференцировку фолликулярных кератиноцитов, что приводит к преждевременному наступлению стадии катагена (Ellis J.A., 2002; Inui S., 2002; Kwack M.H., 2008). Таким образом, в результате миниатюризации волосяного фолликула происходит снижение плотности волос и их диаметра. Постепенное сокращение длительности стадии анагена обуславливает наличие тонких и коротких стержней волос у пациентов с андрогенной алопецией (Kaufman K.D., 2002; Mirmirani P., 2013).

Ферментом-антагонистом 5 $\alpha$ -редуктазы является цитохром-P-450-ароматаза, который локализуется в клетках наружного и внутреннего корневого влагалища волосяного фолликула. Наличие этого фермента и объясняет различную степень клинической картины андрогенной алопеции у мужчин и женщин. В затылочной области у мужчин и женщин и в лобной линии роста волос у женщин находится более высокая концентрация фермента цитохром-P-450-ароматазы, преобразовывающего в результате реакции ароматизации андрогены (тестостерон, андростендион) в эстрогены (эстрадиол и эстрон), что обуславливает отсутствие выпадения волос в этих областях (Sawaya M., 1997; Sinclair R.D., 2001). Стимулирующее действие эстрогенов на волосяные фолликулы нейтрализуется при взаимодействии эстрогенов с другими гормонами, факторами роста, цитокинами, факторами транскрипции, что постепенно изменяет их биологическую активность. В совокупности с селективными модуляторами рецепторов эстрогенов и ингибиторами ароматаз усиливаются клинические проявления андрогенной алопеции (Conrad F., 2004; Mirmirani P., 2013).

Первой жалобой пациентов с андрогенной алопецией является истончение волос в основном в центральной части волосистой кожи головы, в результате чего формируется видимое расширение пробора.

Клиническая картина андрогенной алопеции у мужчин характеризуется преобладанием поражения отдельных областей центральной части волосистой кожи головы – лобной, височной, срединной и затылочной. Облысение в каждой

отдельной области автономно от других областей (Olsen E.A., 2003). На фоне поредения волос наблюдается прогрессивная миниатюризация фолликулов, возрастает количество атрофированных фолликулов, они становятся менее васкуляризованными (Whiting D.A., 1996; Sinclair R., 2004; Sellheyer K., 2006; Мяделец О.Д., 2006). У женщин с андрогенной алопецией уменьшение плотности волос объясняется тем, что около 80% волосяных фолликулов находятся в стадии покоя, которая может длиться от 3 до 12 месяцев. Некоторые авторы выделяют этот период в отдельную фазу волосяного цикла – кеноген. При трихоскопии в волосяных фолликулах, находящихся в этой фазе, отсутствуют волосы (Rebora A., 2002).

Клиническая картина выпадения волос у мужчин в этих областях впервые была описана и классифицирована Hamilton J.B. (1951). Он описал наиболее типичную последовательность облысения, и выделил 7 типов волосистой кожи головы у мужчин при облысении: при I типе облысение отсутствует, II, III – появляется двустороннее углубление фронтальной линии роста волос, при IV – симметричное усугубление лобно-височной рецессии, при V – обширная фронтальная и лобно-теменная рецессия, а также разреженность или отсутствие волос в теменной области, VI–VIII типы облысения имеют очертания подковы. Позже в 1975 г. Norwood O.T. модифицировал эту классификацию, добавив стадии IIIa, III vertex, IVa и Va (Hamilton J.B., 1951; Norwood O.T., 1975). В настоящее время для определения стадии процесса наиболее часто используется, хорошо известная врачам, шкала Норвуда-Гамильтона, которая включает типичную модель облысения по стадиям заболевания от I до VII с вариантами модели облысения в теменной и фронтальной областях (Sinclair R.D., 2010).

Однако, данная шкала не применима для женщин, так как у женщин при андрогенной алопеции, выпадение волос в центральной части волосистой кожи головы более активное, чем в затылочной части, фронтальная линия роста волос никогда не затрагивается. Выпадение волос в центральной части волосистой кожи головы происходит без акцентуации на определенной области (Olsen E.A., 2001; Mirmirani P., 2013).

Первая классификация андрогенной алопеции у женщин была предложена E.Ludwig в 1977 году, в которой описаны 3 степени облысения: I – видимое поредение волос в теменной области, фронтальная линия роста волос сохраняется; II – резко выраженное поредение волос в теменной области, фронтальная линия роста волос сохраняется; III – практически тотальное облысение теменной области с сохранением фронтальной линии роста волос (Ludwig E., 1977). Андрогенная алопеция у женщин проходит 3 стадии течения, которые представляют степени с I по III.

Фронтальное поредение волос при андрогенной алопеции у женщин в виде «рождественского дерева» было описано Olsen E.A. (1994). Этот признак описывается в виде прогрессирующего снижения плотности волос от темени к передней части головы, и не встречается при телогенном выпадении волос (Olsen E.A., 1999).

В 1992 г. R.C. Savin была предложена классификация андрогенной алопеции, которая полностью основывалась на описании плотности волос срединной линии головы, выделяющая 8 стадий течения (Savin R.C., 1992). Данную классификацию доработал и упростил R.D. Sinclair (2004). Шкала позволяет использовать визуальную шкалу 5 степеней тяжести поредения волос по срединной линии (Collins F., 2006).

Lee W.S. в 2007 г. разработал новую классификацию андрогенной алопеции – BASP (basic and specific classification), основанная на изменении формы фронтальной краевой линии роста волос и плотности волос теменной и лобной областей. Систематизация включает 4 основных типа и 2 дополнительных. Преимущество данной классификации в том, что она применима для обоих полов. Форма передней краевой линии роста волос делится на 4 основных типа: L, M, C, U. Типы M, C и U подразделяются на 3 или 4 степени тяжести (Lee W.S., 2007).

### *1.2.3. Современные методы диагностики и лечения выпадения волос*

При жалобах на выпадение волос, назначается комплекс диагностических процедур для исключения патологии со стороны щитовидной железы, центральной нервной системы, заболеваний надпочечников, яичников, печени,

иммунной системы, желудочно-кишечного тракта и т.д., для установления истинной причины облысения (Марголина А.А., 1999; Адаскевич В.П., 2000; Гаджигороева А.Г., 2004).

В настоящее время существуют специализированные методы диагностики волос, одним из которых является трихоскопия и фототрихография. При трихоскопии, даже на ранних этапах андрогенной алопеции, можно увидеть характерные признаки: диаметр волосяного стержня на 20% меньше в области выпадения волос; плотность волос в затылочной области выше, чем в центральной части кожи головы; возможны признаки воспаления вокруг фолликула, в его верхней части. Кроме того, можно заметить общие признаки воспалительного процесса, а именно, увеличение кольцевидных сосудов, чешуйки желтоватого цвета (Tosti A., 2009; Аль-Хадж Хассан Халед, 2010). При трихологическом исследовании с помощью специального оборудования важно определить соотношение телогеновых/анагеновых волос, терминальных/велусных волос. В случае андрогенной алопеции диагностическим критерием является соотношение терминальных волос к пушковым 4:1, варьирование между диаметрами канала и терминальными фолликулярными стержнями. (Мяделец О.Д., 2006; Whiting D.A., 1996; Sinclair R., 2004; Sellheyer K., 2006).

Стержень волоса терминального волосяного фолликула имеет диаметр более 0,06 мм, в то время как веллусные волосы не превышают 0,03 мм в диаметре (Dinh Q.Q., 2007).

При трихоскопии, даже хронических форм телогенного выпадения волос, стержни волос однородного диаметра, в некоторых отверстиях волосяных фолликулов волосяной стержень может отсутствовать, могут присутствовать пушковые волосы, в норме соотношение длинных волос к пушковым, составляет 7:1. Сосудистый рисунок кожи головы имеет нормальный вид, представлен кольцевидными и древовидными сосудами (Sinclair R., 2004; Tosti A., 2009; Gilmore S., 2010)

В некоторых случаях может потребоваться биопсия кожи головы для проведения дифференциального диагноза телогенного выпадения волос и

андрогенной алопеции. Как правило, проводится панч-биопсия, диаметром 4 мм. Диагностическим критерием андрогенной алопеции является соотношение терминальных и пушковых волос менее 8:1 (Whiting D.A., 1996).

Основываясь на патогенезе телогенного выпадения волос, потенциальные терапевтические возможности включают ингибирование стадии катагена, для того чтобы продлить стадию анагена; индукцию анагена в телогеновых фолликулах и подавление стадии экзогена, с целью уменьшения выпадения волос. Ни один из препаратов, используемых для лечения выпадения волос в настоящее время, не является высокоэффективным в отношении ингибирования стадии катагена или индукции стадии анагена (Paus R., 2008).

Одним из важных аспектов в лечении телогенного выпадения волос, является установление и исключение триггерных факторов, индуцирующих стадию катагена. к ним относятся медикаментозные препараты (бета-блокаторы, антикоагулянты, ретиноиды, антигипертензивные препараты и т.д.), эндокринные заболевания (дисфункция щитовидной железы, гиперпролактинемия, гиперандрогения), дефицитные состояния (недостаток железа, цинка, низкий уровень эстрадиола, белков) (Whiting D.A., 1996, Kantor J., 2003).

Современная стратегия лечения телогенного выпадения волос, в основном, сосредоточена на повышении клеточной пролиферации и дифференцировки в процессе цикла роста волос (Semalty M., 2011). Согласно мнению ряда авторов, местное применение миноксидила способствует росту волос за счет стимуляции митоза эпителиальных клеток и продукции факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и фибробластов (FGF-7), таким образом, удлиняя фазу анагена (Semalty M., 2011; Ruchy J., 2014).

Учитывая гендерные различия, в патогенезе андрогенной алопеции лечение имеет свои особенности и включает медикаментозную терапию, хирургическое восстановление волос и косметологические процедуры (Mirmirani P., 2013).

Современные методы медикаментозного лечения андрогенной алопеции включают наружные и системные препараты. К средствам для наружного применения относятся препараты, содержащие миноксидил. Механизм действия

миноксидила до конца не изучен, имеются данные, о его стимулирующем влиянии и пролонгировании стадии анагена путем активации калиевых каналов. Однако миноксидил эффективен в 30-35% случаев андрогенной алопеции у мужчин и женщин, а лечение необходимо постоянно на протяжении жизни (Sawaya M.E., 2000; Ruchy J., 2014). К системным препаратам, используемым в практике, относят финастерид и ципротерона ацетат. Финастерид - ингибитор 5 $\alpha$ -редуктазы, синтетический азостероид, который необратимо связываясь с ферментом 5 $\alpha$ -редуктаза, предотвращает превращение тестостерона в 5 $\alpha$ -дигидротестостерон, что приводит к снижению концентрации 5 $\alpha$ -дигидротестостерон в сыворотке на 68% (Itami S., 2005). Финастерид, применяемый внутрь, пролонгирует стадию анагена, что приводит к постепенному утолщению и удлинению волос (Tosti A., 2000). Кроме того, было показано, что финастерид сокращает диффузную потерю волос за счет повышения экспрессии каспаз и ингибиторов апоптоза, в конечном итоге приводя к активации стадии анагена (Sawaya M.E., 2002; de Rivero Vaccari J.P., 2012).

У женщин применяется 2% раствор миноксидила, комбинированные оральные контрацептивы, спиронолактон в дозе 100-200 мг в сутки (Burke V.M., 1985; Raudrant D., 2003; Sinclair R., 2005). Регулярное использование 2% раствора миноксидила частично восстанавливает миниатюризированные фолликулы и способствует продлению фазы анагена. Доказано, что применение 5% раствора миноксидила для наружного применения более эффективно, однако при этом возрастает частота побочных эффектов, таких как аллергический контактный дерматит, сухость, зуд кожи головы, гипертрихоз, также возможно возникновение аритмии, нарушения зрения, сердечной недостаточности, экссудативного перикардита, тромбоцитопении, лейкопении. Прекращение применения миноксидила приводит к развитию синдрома отмены (Кубанова А.А., 2005; Lucky A.W., 2004). До сих пор остается открытым вопрос о применении заместительной гормональной терапии андрогенной алопеции у женщин в постменопаузе (Mirmirani P., 2013).

Для лечения андрогенной алопеции у мужчин разрешены к применению 2% и 5% растворы миноксидила и финастерид. По данным литературы, финастерид эффективен только у 48% пациентов. Побочными эффектами от применения финастерида, которые встречаются менее чем у 2% мужчин моложе 40 лет, являются снижение либидо, импотенция, нарушение эякуляции, нарушение половой функции, депрессия, миалгия, боли яичек и гинекомастия (Leyden J., 1999; Kaufman K.D., 1998; Rahimi-Ardabili B., 2006; Ruchy J., 2014). Отмена препарата, приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания (Mounsey A.L., 2009; Blumeyer A., 2011).

Существует группа препаратов, которые блокируют связывание тестостерона и/или 5 $\alpha$ -дигидротестостерона с рецептором андрогена. К ним относятся ципротерона ацетат, спиронолактон и флутамид. Эти препараты имеют ряд побочных эффектов: снижение уровня тестостерона в простате и семенных пузырьках у мужчин, нарушение менструального цикла, депрессия, заболевания молочных желез и феминизация плода у женщин (Sinclair R.D., 2001; Vexiau P., 2002; Ruchy J., 2014).

Метод мезотерапии стал широко применяться для лечения различных видов алопеции. Препараты для мезотерапевтического введения в кожу головы содержат «коктейли» из натуральных растительных экстрактов, гомеопатических веществ, различных витаминов, сосудистых препаратов, финастерида и миноксидила (Озерская О.С., 2003; Селянина О., 2005). Однако в настоящее время имеются единичные рецензируемые публикации клинических испытаний по безопасности и эффективности данного метода при различных видах алопеции (Duque-Estrada B., 2009; Mysore V., 2010; Mofteh N., 2013). Необходимы контролируемые научные исследования для доказательства эффективности огромного разнообразия препаратов для мезотерапевтического применения, предлагаемых для лечения больных алопецией (Duque-Estrada B., 2009; Mysore V., 2010).

Для лечения различных форм алопеции используется PRP-терапия (platelet-rich plasma – «богатая тромбоцитами плазма»). Известно, что PRP содержит более

20 различных факторов роста и другие биоактивные молекулы, которые находятся в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), интерлейкин-1 и другие факторы роста (ErppleyB.L., 2006;ErppleyB.L., 2004;BhanotS., 2002;HarrisonP.,1993;WeibrichG., 2002). В зарубежной литературе имеются сведения о применении PRP терапии для лечения различных видов выпадения волос. В исследованиях *invitro* и *invivo* было показано, что применение PRP удлиняет фазу анагена (UebelC., 2006;LiZ.J., 2012;Kang J.-S., 2012).

В исследовании, проведенном С.Уебелс соавторами (2006), отмечено существенное улучшение плотности волос и стимулирование роста при хирургическом лечении мужского облысения, после предварительной обработки фолликулярных единиц в препарате богатой тромбоцитами плазмы перед имплантацией. Авторы сделали предположение, что факторы роста, высвобождаемые из тромбоцитов, могут оказывать влияние на стволовые клетки в зоне выпуклости (bulge) фолликулов, стимулируя развитие новых фолликулов и способствовать неоваскуляризации (UebelC.O.,2006).В исследованиях на мышах, продемонстрировано, что применение препарата PRP оказывает значительный эффект на время формирования волос и восстановление волосяных фолликулов (MiaoY.,2013).

В исследовании на 26 добровольцах с истончением волос показано, что после процедур PRP-терапии происходит увеличение количества и толщины волос. Гистологическое исследование биоптатов кожи после проведения курса PRP-терапии продемонстрировало утолщение эпителия, пролиферацию коллагеновых волокон и фибробластов, и увеличение количества вновь образованных сосудов вокруг фолликулов (TakikawaM., 2011).

Сравнительное рандомизированное двойное контролируемое плацебо исследование в двух параллельных группах применения PRP в сравнении с триамцинолоном ацетонидом и плацебо у пациентов с диагнозом очаговая



алопеция показало, что данный метод значительно увеличивает рост новых волос, уменьшает дистрофию волос и ощущения зуда и жжения. Пациенты находились под наблюдением в течение года после курса лечения, за это время полная ремиссия была достигнута у 60% пациентов пролеченных PRP, а при лечении триамцинолона ацетонидом у 26,6% пациентов. Рецидив заболевания наблюдался у 31% пациентов в группе лечения препаратом PRP, а в группе пациентов получавших триамцинолона ацетонид у 71%. Так же отмечено, что при применении PRP у 96% пациентов вновь выросшие волосы были полностью пигментированы, в то время как в группе пациентов получавших триамцинолона ацетонид только у 25%. Значительное повышение уровня маркера клеточной пролиферации (Ki-67) также было отмечено после PRP-терапии (Takikawa M., 2011; Trink A., 2013; Kang J.-S., 2014).

В России в настоящее время всего несколько научных исследований демонстрируют эффективность применения PRP-терапии у больных алопециями (Ахмеров Р.Р., 2011; Кондрахина И. Н., 2013). Данная терапия в нашей стране имеет более популярное название – "плазмолифтинг". Плазмолифтинг (Plasmolifting) – методика применения инъекционной формы богатой тромбоцитами плазмы, была создана в 2001 году в России. Клиническая эффективность данного метода доказана с помощью клинических исследований на 280 пациентах с жалобами на выпадение волос. Авторы получили улучшение состояния волос (появление блеска), уменьшение выпадения и рост новых волос. Полученные данные были подтверждены определением плотности и измерением диаметра волос. Авторами доказано, что при проведении терапии плазмолифтингом к 5 – 6 дню прекращается выпадение волос, а рост новых волос наблюдался через 10 – 14 недель. Длительность полученного эффекта составила до 8 месяцев (Ахмеров Р.Р., 2011).

Инновационным методом восстановления волос является трансплантация (Mirmirani P., 2013). Современные методы хирургического восстановления волос дают возможность добиться почти неотличимого увеличения плотности волос у пациентов. Золотым стандартом восстановления

волос является пересадка волос лоскутным методом (FUSS – follicular unit strip surgery), так как предусматривает эстетическое восстановление естественного волосяного покрова с относительно минимальным повреждением в донорском участке. Более новым методом является микротрансплантация и пересадка волос методом FUE (follicular unit extraction). Этот метод является перспективным в восстановлении волос, так как дополняет некоторые недостатки пересадки волос лоскутным методом (LeeS.T., 2009).

Постоянно разрабатываются новые методы лечения волос, которые могут стать доступны для лечения андрогенной алопеции в ближайшее время, многие из них уже сейчас проходят клинические испытания, некоторые еще на стадии экспериментальных исследований (ValenteDuartedeSousaI.C., 2013). Среди них перспективными лекарственными средствами считаются топические ингибиторы  $5\alpha$ -редуктазы (TanglertsampanC., 2012; CaseriniM., 2012; MadheswaranT., 2013), которые будут иметь меньше побочных эффектов, чем системные препараты  $5\alpha$ -редуктазы, агонисты и антагонисты простогландина (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>) (Blume-PeytaviU., 2012; GarzaL.A., 2012), а также препараты, которые действуют на Wnt-сигнальные пути (ZimberM.P., 2011; LeeS.H., 2012).

В настоящее время разрабатывается 0,5%/2мл раствор миноксидила для мезотерапевтического введения (ValenteDuartedeSousaI.C., 2013).

Японскими учеными была показана возможность регенерации функциональных биоинженерных волосяных фолликулов за счет перегруппировки различных стволовых клеток фолликула. Для создания фолликулярного ростка, в лаборатории были соединены стволовые клетки и дермальные сосочки. После имплантации в кожу головы, эти фолликулярные ростки выросли в жизнеспособные волосяные фолликулы (ToyoshimaK.E., 2012).

Лечение андрогенной алопеции остается сложной задачей, так как молекулярные механизмы, приводящие к миниатюризации фолликула, остаются малоизученными. Такие популярные методы лечения как PRP-терапия нуждаются в больших доказательствах эффективности и безопасности. Биоинженерия волосяных фолликулов, хотя и является перспективным направлением в лечении

больных алопецией, должна пройти долгий путь, чтобы быть доступной в клинической практике (ValenteDuartedeSousaI.C., 2013).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика пациентов

Работа проводилась на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании приняли участие 60 пациенток с диагнозом андрогенная алопеция (30 женщин) и телогенное выпадение волос (30 женщин).

В зависимости от метода терапии больные были разделены на две группы: основную и группу сравнения, сопоставимые по возрасту и клиническим проявлениям. В каждую группу вошли 30 пациенток, с верифицированным диагнозом телогенное выпадение волос или андрогенная алопеция.

*Критерии включения в исследование:*

- Информированное согласие больного на участие в исследовании;
- Возраст пациентов от 18 до 60 лет;
- Подтвержденный диагноз андрогенная алопеция или телогенное выпадение волос
- Возможность следовать требованиям протокола лечения

*Критерии исключения из исследования:*

- Аллергические реакции;
- Наличие заболеваний щитовидной железы;
- Наличие сопутствующих соматических заболеваний без адекватной медикаментозной коррекции, тяжелого течения или неопластического характера;
- Наличие заболеваний кожи в стадии обострения;
- Активная бактериальная, вирусная или грибковая инфекция на месте предполагаемого лечения;
- Инфекционные заболевания;
- Гиперандрогения;

- Другие алопеции;
- Отсутствие желания у пациента продолжать исследование и лечение.

Из 60 пациенток, находившихся под нашим наблюдением, было 30 женщин с диагнозом телогенное выпадение волос, 30 женщин с диагнозом андрогенная алопеция. Средний возраст пациенток с телогенным выпадением волос составил  $37,1 \pm 9,29$  лет, с андрогенной алопецией –  $40,6 \pm 8,98$ .

Длительность заболевания у пациенток с телогенным выпадением волос варьировала от 6 месяцев до 28 лет и составила в среднем  $8,85 \pm 2,83$  лет, у женщин с андрогенной алопецией длительность заболевания варьировала от 1 года до 25 лет, средняя длительность заболевания составила  $8,83 \pm 4,47$  лет.

## 2.2. Методы исследования

Исследование проводилось по этапам согласно разработанному дизайну (таблица 2.1).

**Таблица 2.1.**

Этапы клинического исследования

Этапы исследования	Исследования	Контингент пациентов	Всего
I этап. Клиническое обследование пациентов с жалобами на выпадение волос	Первичный осмотр, сбор анамнеза	больные с диагнозом телогенное выпадение волос и андрогенная алопеция	60
II этап. Инструментальное исследование волос и кожи волосистой части головы	Компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии	больные с диагнозом телогенное выпадение волос и андрогенная алопеция	60
III этап. Патоморфологическое и иммуногисто-химическое исследование кожи волосистой части головы	Исследование патоморфологических характеристик кожи волосистой части головы. Исследование экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле иммуно-флюоресцентным методом	женщины с диагнозом телогенное выпадение волос	30
		женщины с диагнозом андрогенная алопеция	30
		здоровые лица	15

V этап. Назначение соответствующей терапии	Медикаментозное лечение: препарат «Селенцин» по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально 2 месяца; препарат «Пантовигар» по 1 капсуле 3 раза в день во время еды 2 месяца.	женщины с диагнозом телогенное выпадение волос	15
	Местное нанесение лосьона на основе биомиметических пептидов на кожу волосистой части головы с применением дермороллера 2 раза в неделю 8 недель	женщины с диагнозом андрогенная алопеция	15
	Медикаментозное лечение: препарат «Селенцин» по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально 2 месяца; препарат «Пантовигар» по 1 капсуле 3 раза в день во время еды 2 месяца	женщины с диагнозом телогенное выпадение волос	15
	Медикаментозное лечение: препарат «Селенцин» по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально 2 месяца; препарат «Пантовигар» по 1 капсуле 3 раза в день во время еды 2 месяца	женщины с диагнозом андрогенная алопеция	15
VI этап. Клиническое и инструментальное обследование пациентов. Пато-морфологическое и иммуногисто-химическое исследование кожи волосистой части головы	Повторный осмотр сразу после лечения. Компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии. Исследование патоморфологических характеристик кожи волосистой части головы.	женщины с диагнозом телогенное выпадение волос	30
	Исследование экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле иммуно-флюоресцентным методом	женщины с диагнозом андрогенная алопеция	30
VII этап. Клиническое и инструментальное обследование пациентов.	Повторный осмотр через 2 месяца после лечения. Компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии	женщины с диагнозом телогенное выпадение волос	30
	Компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии	женщины с диагнозом андрогенная алопеция	30
VIII этап. Клиническое и инструментальное обследование пациентов.	Повторный осмотр через 6 месяцев после лечения. Компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии	женщины с диагнозом телогенное выпадение волос	30
	Компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии	женщины с диагнозом андрогенная алопеция	30

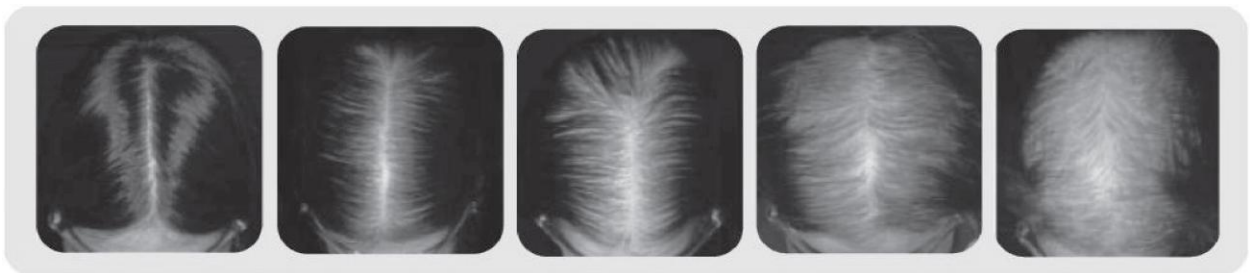
### 2.2.1. Клиническое обследование пациенток с выпадением волос

Обследование больных проводилось после подписания пациентами информированного согласия с требованиями надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005, Надлежащая клиническая практика (GCP – Goodclinicalpractice)) и этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации с поправками от 2008г.

Клиническое исследование больных проводилось в соответствии со специально разработанной индивидуальной картой пациента, включающей данные о возрасте, поле больного, анамнезе заболевания, особенностях выпадения волос, наследственной предрасположенности, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, провоцирующих факторах, проводимом ранее лечении и его эффективности, и т.д.

Клиническое обследование кожи волосистой части головы включало: оценку видимого поредения, истончения стержня волос, выраженности салоотделения, наличия патологических высыпаний кожи волосистой части головы.

Для оценки выраженности клинических проявлений облысения у женщин, была применена шкала Sinclair (2004), с учетом 5 степеней тяжести поредения волос по срединной линии (рисунок 2.1).



**Рисунок 2.1.**Классификация Sinclair (Sinclair Scale)

Степень 1: соответствует норме.

Степень 2: наблюдается расширение центральной части.

Степень 3: усугубление расширения центральной части и симметричное истончение волос от центральной части.

Степень 4: выраженное диффузное поредение волос макушечной области

Степень 5: выраженное облысение.

### *2.2.2. Оценка состояния волос и кожи волосистой части головы*

Всем пациентам, перед началом лечения и после лечения (сразу после окончания лечения, через 2 и 6 месяцев после окончания лечения) проводилась оценка плотности, диаметра волос в андрогензависимой и андрогеннезависимой зонах волосистой части головы, расчет процента vellusных и терминальных волос, расчет процентного соотношения и оценка распределения волос в фолликулярных юнитах в исследуемых зонах, подсчет процента анагеновых, телогеновых волос, vellusных волос среди анагеновых и телогеновых волос, автоматический подсчет общего количества волос на голове пациента, расчет скорости роста волос с использованием специальной микрокамеры «Aramo SG» (компания “AramHUVISCo., Ltd.”, Республика Корея) и двух объективов (увеличение x60 – для исследования внешней поверхности кожи и волос, увеличение x200 – для исследования состояния волосяных фолликулов и кожи головы) в сочетании со специализированной компьютерной диагностической программой «Программа для профессиональной диагностики в трихологии Трихосаенс/ Trichosciencev. 1.7 (RUS)» (Россия) в фиксированной зоне с нанесением несмываемой меткикраской Tribalblack (Изготовитель: Startbrite Color, США).

Для проведения обследования, личные данные пациента (возраст, пол, анамнез) заносились в электронную амбулаторную карту компьютерной диагностической программы «Программа для профессиональной диагностики в трихологии Трихосаенс/ Trichosciencev. 1.7 (RUS)» (Россия), что позволило создать единую базу данных пациентов.

Первый осмотр всей поверхности волосистой части головы пациента методом трихоскопии проводился с помощью объектива для камеры с увеличением



изображения в 60 раз, выполнялись снимки изображения волосяного покрова в теменной и затылочной области. Для подсчета плотности волос в одной области выделялся участок равный  $0,1 \pm 0,004 \text{ см}^2$ , в пределах которого каждый стержневой и пушковый волос помечался разным цветовым значком. Показатели плотности волос пациента сравнивались с нормативными значениями в зависимости от цвета волос (таблица 2.2).

**Таблица 2.2.**

Нормальные значения плотности и диаметра в зависимости от цвета волос

Показатель \ Цвет волос	Рыжий	Брюнет	Шатен	Блондин
Плотность волос теменной области (количество на кв.см.)	180-210	210-240	240-270	>270
Плотность волос в затылочной области (количество на кв.см.)	160-190	190-220	220-245	>245
Диаметр волос в теменной области (мкм)	>86	50-62	62-74	74-86
Диаметр волос в затылочной области (мкм)	>78	45-56	56-67	67-78

Данный режим работы позволяет оценить объективное состояние волос, их количество, абсолютное значение и процентное соотношение терминальных и vellusных волос в теменной и затылочной области, получить графическое отображение, позволяющее наглядно сравнить полученные данные по плотности с нормальными значениями.

Измерение диаметра волосяного стержня проводилось с помощью объектива с увеличением изображения в 200 раз. После получения изображения стержней волос теменной и затылочной области на мониторе компьютера отмечались границы каждого стержня, автоматически подсчитывалось среднее значение толщины волос. Информация о результатах подсчетов отображалась на графике, что позволило сравнить полученные значения с нормальными показателями.

Для оценки процессов роста волос проводилось фототрихографическое исследование. Для проведения исследования, проводилось выбривание волос на

уровне кожи в двух участках (теменная и затылочная область) размером до 1 см<sup>2</sup>. Осмотр пациента проводился через 48 часов после сбривания волос. Исследуемые участки окрашивались краской для бровей и ресниц черного цвета с быстрым действием (время экспозиции до 10 минут). Фототрихография проводилась с помощью камеры и объектива с увеличением изображения в 60 раз. После получения изображения, устанавливался порог длины волоса равный 40 мкм и в автоматическом режиме производилось измерение длины каждого волоса в пределах  $0,1 \pm 0,004$  см<sup>2</sup>. Если длина измеряемого стержня оказывалась меньше 40 мкм, данный волос определялся как телогеновый, если больше 40 мкм – как анагеновый. Соотношение между анагеновыми и телогеновыми волосами в теменной и затылочной области отражалось на графике после проведения подсчетов. В норме процентное соотношение анагеновых и телогеновых волос на волосистой части головы должно составлять не более 85%:15%.

Период наблюдения больных после лечения составлял 6 месяцев и включал оценку клинической эффективности лечения и контрольное проведение трихоскопии и фототрихографии через 2 и 6 месяцев.

Клиническую эффективность лечения оценивали с помощью опроса больных (уменьшения интенсивности выпадения волос, увеличение плотности, диаметра волос) и обзорного фотографирования волосистой части головы. Инструментальное подтверждение клинической эффективности лечения проводилось на основании данных трихоскопии и фототрихографии (увеличение плотности волос, увеличение количества фолликулярных юнитов, уменьшение веллуса, уменьшение количества волос в стадии телогена, увеличение диаметра волос).

### *2.2.3. Условия получения биологического материала*

В процессе выполнения работы материалом для исследования служили биоптаты кожи волосистой части головы. Взятие кожи у больных алопецией проводилось путем панч-биопсии при обязательном добровольном согласии пациента до начала терапии и через 2 месяца от начала терапии с использованием

одноразового устройства для биопсии кожи EPITHEASY, диаметром 4 мм (Производитель: «Медакс, С.р.л.», Италия), под местной анестезией. Для местной анестезии подкожно вокруг участка биопсии вводили анестетик лидокаин (Производитель: ОАО Фармацевтический завод эгис, Венгрия). До начала лечения биоптаты брали из теменной области. Через 2 месяца биоптаты брали из участков, расположенных в непосредственной близости от места проведения первой панч-биопсии.

В качестве контроля были взяты 15 образцов кожи волосистой части головы, полученные от пациенток, без жалоб на выпадение волос и клинических признаков алопеции, во время хирургической операции при обязательном добровольном согласии пациента (15 женщин, в возрасте от 21 до 52 лет).

#### *2.2.4. Гистологическое исследование*

Биоптаты коживолосистой части головы подвергали стандартной гистологической обработке. Фиксацию биопсийного материала осуществляли в 10% растворе забуференного формалина в течение 12-24 часов при комнатной температуре. После отмывания фиксатора в проточной воде проводилась стандартная гистологическая проводка биоптатов в автоматизированной вакуумной системе обработки тканей LeicaASP300 (Германия) путем обезвоживания в 96% этиловом спирте. Далее кусочки ткани пропитывали парафином, заливали в парафиновые блоки, из которых на ротационном микротоме изготавливали срезы толщиной (3-5 мкм), растягивали их на предметных стеклах. Окрашивали гематоксилин-эозином. Заключили под покрывное стекло с монтирующей средой.

#### *2.2.5. Иммуногистохимическое исследование экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле*

Экспрессию факторов роста: VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 исследовали в коже волосистой части головы больных андрогенной алопецией (30 женщин), больных телогенным выпадением волос (30 женщин) и 15 здоровых лиц.

Иммуногистохимическое исследование проводили иммунофлюоресцентным методом, по стандартной методике: после депарафинизации и регидратации в серии жидкостей (по 3-10 мин.) в последовательности: ксилол I, ксилол II, этанол 100%, этанол 96% I, этанол 96% II, этанол 75% промывали стекла дистиллированной водой. Осуществляли процедуру демаскировки антигенов: контейнер со стеклами инкубировали в цитратном буфере (pH 6,08-6,10) в течение 20 мин при высоком давлении и температуре (95-98°C). После остывания стекла промывали в Wash-буфере (Dako). Проводили блокировку неспецифического связывания ProteinBlock (Abcam). После промывки в Wash-буфере (Dako) проводили инкубацию с первичными специфичными антителами. Стекла переносили во влажную камеру и проводили инкубацию (таблица 2.3).

**Таблица 2.3.**

Антитела, используемые в иммунофлюоресцентном методе

Антитела	Фирма	Разведение	Условия инкубирования
Anti-VEGF antibody (mouse)	Abcam (UK)	1:50	30 мин при комнатной температуре
Anti-TGF beta 1 antibody (rabbit)	Novus Biologicals (UK)	1:100	1 час при комнатной температуре
Anti-KGF antibody (mouse)	Abcam (UK)	1:200	1 час при комнатной температуре
Anti-EGF antibody (mouse)	Abcam (UK)	1:100	30 мин при комнатной температуре

После промывки в Wash-буфере (Dako) стекла инкубировали с вторичными антителами, конъюгированными с флуорохромом Alexa 488 (1:1000, Abcam) и Alexa 647 (1:1000, Abcam) в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. После промывки в Wash-буфере (Dako) ядра докрашивали Hoechst 33258 (Sigma, USA). Готовый препарат заключали под покровные стекла в монтирующую среду Dako Fluorescent Mounting Medium (Dako, USA).

Для оценки результатов иммунофлюоресцентного окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из конфокального

микроскопа Olympus FlueView1000 и персонального компьютера на базе IntelPentium 4 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.0» (Россия). В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 200х.

Проводилось измерение площади экспрессии. Площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах.

### **2.3. Методы лечения**

После проведения диагностики пациентам основной группы было назначено комплексное курсовое лечение, включающее:

- медикаментозное лечение: пероральный прием препарата "Пантовигар", содержащего L-цистин и витамины группы В, по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 2 месяцев; препарат «Селенцин» по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально в течение 2 месяцев;
- местная терапия: применение лосьона на основе биомиметических пептидов на кожу волосистой части головы 2 раза в неделю, продолжительностью 8 недель. Всего 16 процедур с интервалом между ними 3–4 дня.

Пациентам группы сравнения было назначено медикаментозное лечение: пероральный прием препарата "Пантовигар", содержащего L-цистин и витамины группы В, по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 2 месяцев; препарат «Селенцин» по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально в течение 2 месяцев.

### **Описание препаратов**

- Препарат «Селенцин», таблетки гомеопатические, - РЕГ. УД. № ЛС-000497-310507 (ФСП 42-02-13-5895-04). Изменения №1, №2, №3.

Все активные компоненты препарата «Селенцин» внесены в Номенклатуру однокомпонентных (простых) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к безрецептурному медицинскому применению на территории

Российской Федерации "Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении [Приказ Минздрава России от 29.11.95 № 335. – В кн.: Гомеопатический метод лечения и практическое здравоохранение. (Сборник нормативных документов и информационных материалов). – М.: МЗ РФ, 1996. - С. 165-199].

Состав препарата «Селенцин» подобран с учетом совместимости компонентов таким образом, что каждый ингредиент воздействует на определенный этиопатогенетический фактор с учетом положений о совместимости гомеопатических лекарств и безопасности действия комплексного лекарственного средства.

Таким образом, все активные компоненты, входящие в препарат «Селенцин» применяют для коррекции патологических состояний организма, сопровождающихся алопецией и дистрофией ногтей. Препараты дополняют друг друга и в своей совокупности целенаправленно действуют на причину этих заболеваний.

Противопоказаниями к применению препарата «Селенцин» являются повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата, возраст до 18 лет, недостаточность лактозы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

- Препарат для лечения различных видов алопеции «Пантовигар» (MERZ PHARMA GmbH & Co. KGaA, Германия) содержит L-цистин, комплекс витаминов группы В, экстракт медицинских дрожжей и кератин - РЕГ. УД. № ЛС-000045-130407. Изменения №1, №2, №3.

Препарат «Пантовигар» содержит необходимые для волос и ногтей элементы – моонитрат тиамин (витамин В1), Д-пантотенат кальция (витамин В5), L-цистин и аминокислоты, кератин. Свойства препарата обусловлены свойствами, входящих в его состав компонентов. L-цистин – серосодержащая аминокислота, играет ключевую роль в синтезе проколлагена и кератина, обладает выраженным антиоксидантным действием. Витамины группы В

участвуют в процессах метаболизма и обеспечивают энергией волосяной фолликул для полноценного роста волос в фазу анагена.

Показаниями к применению препарата являются диффузное выпадение волос негормональной этиологии. Дегенеративные изменения структуры волос (вследствие химического воздействия, повреждения волос солнечным и ультрафиолетовым излучением). Нарушение структуры ногтей.

Противопоказания к назначению препарата «Пантовигар»: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, первая половина беременности (I-III триместры), период грудного вскармливания, детский возраст.

- HAIR FILLER exCell Serum DR.CYJ (Caregen Co., LTD, Южная Корея) – лосьон с пептидным комплексом для роста волос и восстановления клеток кожи головы. Останавливает выпадение волос, обновляет клетки волосяного фолликула, улучшает гемодинамику в области волосяного фолликула. Поредение и истончение волос у мужчин и женщин, усиление положительного эффекта после трансплантации волос, комплексная терапия нерубцовых форм алопеции у мужчин и женщин. Состав: Флакон №1: Декапептид-18, Олигопептид – 54, Декапептид – 10, Октапептид – 2, Декапептид-19, Олигопептид-71, Декапептид-28. Флакон №2: вода, хлорид натрия.

Показаниями к применению являются: поредение и истончение волос у мужчин и женщин, усиление положительного эффекта после трансплантации волос, интенсивная комплексная терапия нерубцовых форм алопеции у мужчин и женщин.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Статистические расчеты выполнялись с помощью языка статистического программирования R версии v3.2.0 (R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, ISBN 3-900051-07-0. Vienna, Austria. 2008. [Электронный ресурс] / R Development Core Team. URL: <http://www.R-project.org>).

Определение распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро-Уилка ( $W$ ), при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза о нормальности распределения отклонялась. Описательные статистики рассчитывались по общепринятым методикам. Для количественных признаков, если распределение признавалось нормальным – рассчитывались среднее и стандартное отклонение. Если распределение отличалось от нормального, рассчитывались медиана и 25%-75% квартили. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25%-75% квартили.

Для определения частоты встречаемости значений качественных показателей строились таблицы частот. Рассчитывались частота встречаемости значений, процент встречаемости значений, кумулятивные частота и процент. Для сравнения больных по частотам распределения (пропорциям) качественных признаков между группами использовался критерий хи-квадрат, при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии различий частот отклонялась. Для сравнения больных по показателям между группами использовался критерий Манна-Уитни, при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклонялась.

Сравнение больных между группами по временным интервалам до и после лечения выполнялось с помощью критерия Вилкоксона. При  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отклонялась.

Для выявления линейных связей между количественными и между количественными и качественными порядковыми показателями проводился корреляционный анализ. Анализ корреляций в парах показателей выполнялся с помощью критерия Спирмена, при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии связи между показателями отклонялась.

Анализ влияния факторов роста на развитие алопеции выполнялся с помощью однофакторной и многофакторной линейной регрессии, при  $p < 0,05$  нулевая гипотеза об отсутствии линейной связи факторов роста и факта развития алопеции отклонялась. Анализ силы влияния факторов роста на развитие алопеции выполнялся с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа полученных ранее линейных моделей. Зависимой переменной являлась



вероятность развития алопеции, независимыми переменными – факторы роста. При  $p < 0,05$  нулевая гипотеза о том, что исследуемые факторы не оказывают никакого влияния на зависимый признак, отклонялась. Сила влияния факторов роста на развитие алопеции определялась по значению частного эта-квадрата ( $\eta^2$ ), показывавшего процент дисперсии зависимой переменной, объясняемый независимой переменной.

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ И ТЕЛОГЕННЫМ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС

#### 3.1. Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Под нашим наблюдением находилось 60 пациенток, от 20 до 56 лет. Из них с диагнозом телогенное выпадение волос (30 женщин) и андрогенная алопеция (30 женщин).

В таблице 3.1 представлена характеристика больных, включенных в исследование.

**Таблица 3.1.**

Распределение больных в зависимости от диагноза, возраста и длительности  
заболевания

Диагноз	Пол	Средний возраст	Средний возраст начала заболевания	Средняя длительность заболевания	Всего
		(годы)			
Телогенное выпадение волос	женщины	37,1±9,29	28,6±7,23	8,85±2,83	30
Андрогенная алопеция	женщины	40,6±8,98	31,8±9,53	8,83±4,47	30
Всего		38,85±7,71	30,20±8,61	8,84±6,11	60

Из данных анамнеза установлено, что женщины с телогенным выпадением волос начало заболевания связывали с родами (n=6; 20%), со стрессом (n=12; 40%) и одна пациентка (n=1; 3,33%) указала на нарушения в диете.

Женщины с андрогенной алопецией указали на взаимосвязь первых проявлений заболевания со стрессом (n=14; 46,66%), с родами (n=5; 16,67%), с химической завивкой (n=3; 10%) и наращиванием волос (n=1; 3,33%).

Не могли связать начало заболевания с конкретным провоцирующим фактором 11 женщин (36,67%) с телогенным выпадением волос, 7 женщин (23,33%) с андрогенной алопецией.

Из анамнеза установлено, что наследственность была отягощена у 11 (30%) пациенток с телогенным выпадением волос, по линии отца – у 10 (33,33%), по линии матери – у 4 (13,33%), в том числе по линии отца и матери (у 3 пациенток), у всех по 1-й линии родства.

Среди больных андрогенной алопецией наследственность отягощена у 19 (63,33%) женщин, по линии отца – у 16 (53,33%), по линии матери – у 5 (16,67%), в том числе по линии отца и матери (у 2 пациенток), у 18 (60%) по 1-й линии родства.

Заболевание имело внесезонный характер течения у 17 (56,67%) пациенток с телогенным выпадением волос, у 19 (63,33%) женщин с андрогенной алопецией.

Характер выпадения волос у пациенток с телогенным выпадением волос преобладал хронический-рецидивирующий (n=18, 60%), у женщин с андрогенной алопецией хронический (n=25; 83,3%).

Большинство пациенток проводили самостоятельное лечение с применением наружных средств для ухода за волосами и препаратов внутрь: 13(43,33%)и 10 (33,33%)женщин с телогенным выпадением волос соответственно, 16 (53,33%) и 17( 56,67%)женщин с андрогенной алопецией соответственно. Наружно использовались различные косметические лосьоны и шампуни, народные средства, внутрь применяли комплексные витаминно-минеральные средства. Среди них 7 женщин (23,33%) с телогенным выпадением волос, 15 (50%) женщин с андрогенной алопецией проходили курс мезотерапии. Несмотря на проводимую терапию, отмечался временный эффект у 4 (21%) женщин с телогенным выпадением волос, 10 (37%) женщин с андрогенной алопецией. Отсутствие положительной динамики от проводимой терапии зафиксировано у 11 (57,89%) женщин с телогенным выпадением волос, у 9 (33,33%) женщин с андрогенной алопецией.

Среди исследуемых пациентов не получали никакого лечения 11 (36,67%) женщин с телогенным выпадением волос, 3 (10%) женщины с андрогенной алопецией.

Таким образом, согласно полученным данным, у женщин с андрогенной алопецией отмечается хроническое течение, у женщин с телогенным выпадением волос – хроническо-рецидивирующее течение заболевания. Телогенное выпадение волос преобладает у женщин молодого возраста, при этом наиболее частыми причинами выпадения волос являются психологический стресс и роды. Несмотря на проводимое раннее комплексное лечение данных больных, выраженного терапевтического эффекта не отмечено, что еще раз подтверждает актуальность поиска новых лечебных средств.

### **3.2. Показатели трихоскопии и фототрихографии у больных алопециями**

#### *3.2.1. Показатели трихоскопии и фототрихографии у женщин с телогенным выпадением волос*

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток этой группы выявлено нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ( $37,02 \pm 11,26$  в теменной области,  $24,49 \pm 6,52$  в затылочной области). При этом в теменной и затылочной областях, общее количество волос на квадратный сантиметр ( $242,4$  ( $231,9; 289,6$ ) и  $242,75 \pm 34,81$  соответственно), процентное соотношение терминальных и vellus-волос ( $12(6;16)$  в теменной области,  $12,6 \pm 7,31$  в затылочной области) соответствовало норме.

#### *3.2.2. Показатели трихоскопии и фототрихографии у женщин с андрогенной алопецией*

По данным трихоскопии и фототрихографии у данной группы пациенток выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области ( $242,74 \pm 68,63$ ), изменение процентного соотношения терминальных и vellus-волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellus-волос ( $33(32;38,5)$  в теменной области,  $25(21;27,75)$  в затылочной области), нарушение процентного соотношения анагеновых и

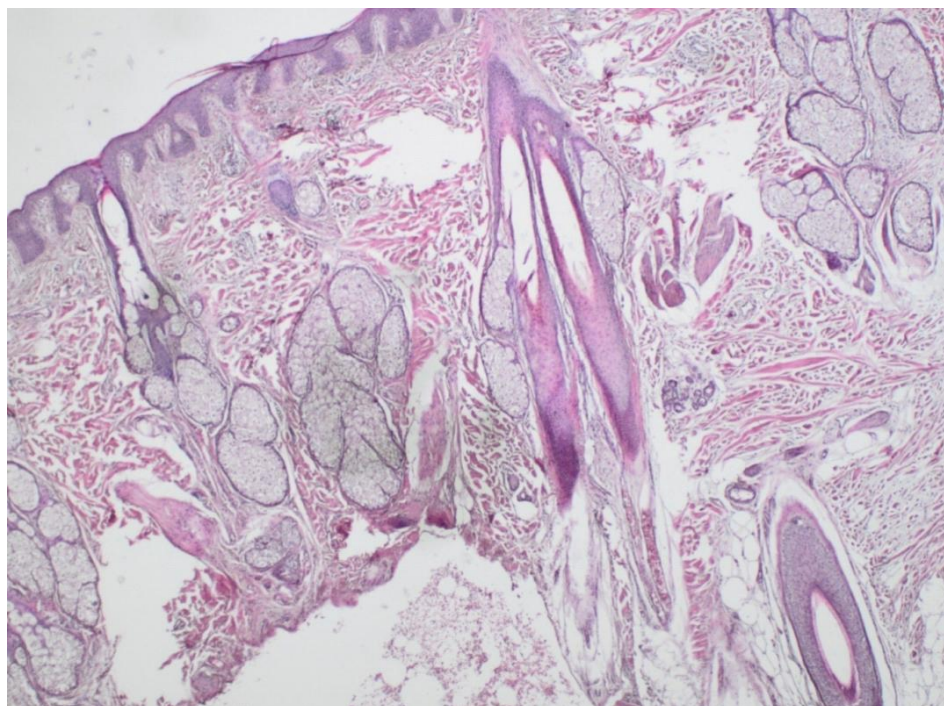
телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ( $44,28 \pm 15,56$  в теменной области,  $24,87 \pm 15,07$  в затылочной области).

### **3.3. Морфологические изменения в биоптатах кожи волосистой части головы**

#### *3.3.1. Гистологическая картина кожи волосистой части головы у здоровых респондентов*

Нами изучены 15 гистологических биоптатов кожи волосистой части головы, полученные от здоровых пациенток, без жалоб на выпадение волос и клинических признаков алопеции.

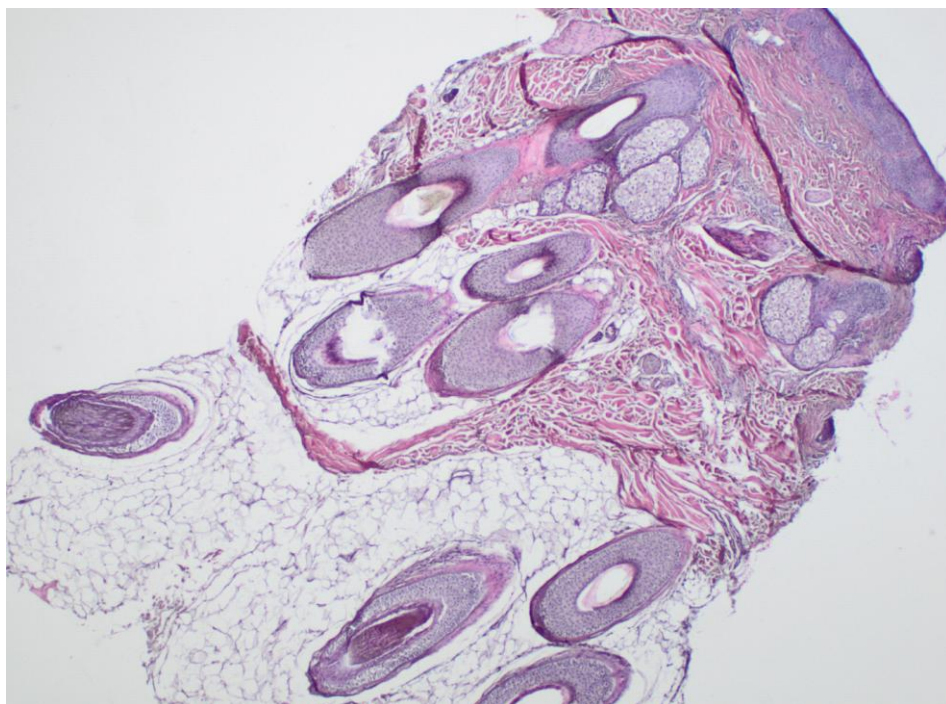
При исследовании гистологического материала в сетчатом слое дермы и гиподерме определяются волосяные фолликулы нормальных размеров ( $85 \pm 5$  мкм) и связанные с ними устья выводных протоков сальных желёз (простые разветвлённые альвеолярные, секретирующих по голокринному типу) (рисунок 3.1.). Преобладают терминальные волосы в стадии анагена и единичные в стадии катагена. Определяются волосяные луковицы с визуализирующимся соединительнотканым сосочком и матрицей волоса с делящимися клетками. Очаговая перигландулярная моноцитарная инфильтрация в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Фиброз отсутствует. Состояние стромы (нервы, кровеносные сосуды) в пределах нормы.



**Рисунок 3.1.** Гистологическое исследование. Здоровая кожа волосистой части головы. Окраска гематоксилином и эозином, x40.

*3.3.2. Гистологическая картина кожи волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос*

При исследовании биоптатов кожи волосистой части головы теменной области больных телогенным выпадением волос, гистологическая картина не имела характерных патоморфологических изменений. Наблюдалось равномерное распределение волосяных фолликулов нормальных размеров ( $85 \pm 5$  мкм) в сетчатом слое дермы и гиподерме связанных с ними устьев выводных протоков сальных желёз. В биопсийном материале преобладали терминальные волосы в стадии телогена, единичные в стадии катагена. Состояние стромы (нервы, кровеносные сосуды) в норме (рисунок 3.2).

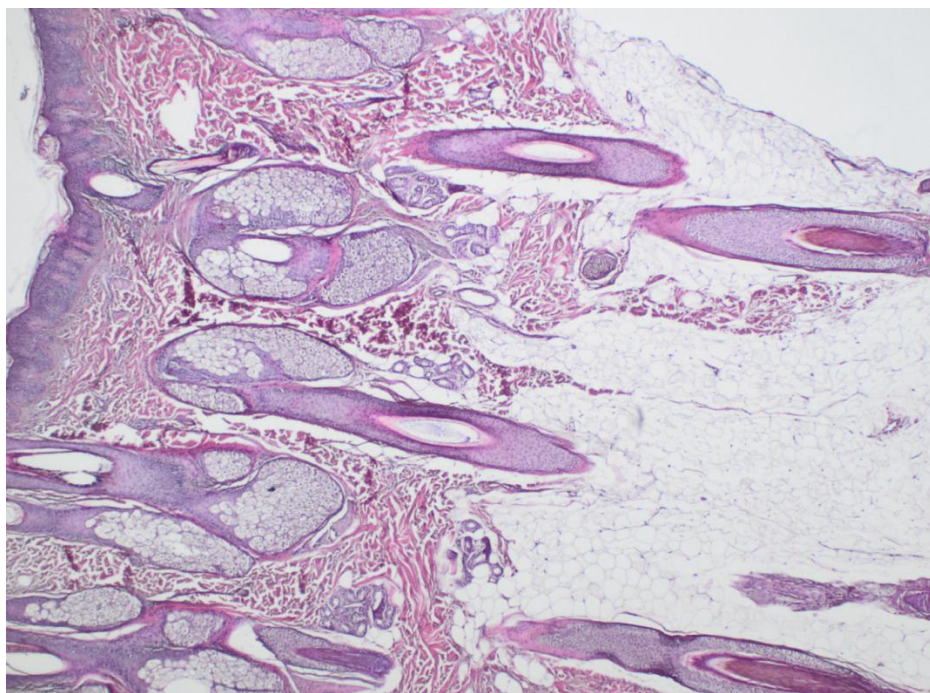


**Рисунок 3.2.** Гистологическое исследование. Кожа волосистой части головы при телогенном выпадении волос у женщин. Окраска гематоксилином и эозином, х40.

*3.3.3. Гистологическая картина кожи волосистой части головы у женщин с андрогенной алопецией*

При гистологическом исследовании в сетчатом слое дермы и гиподерме определяются уменьшенные в размерах волосяные фолликулы, встречается атрофия волосяных фолликулов, связанные с ними устья выводных протоков сальных желёз, при этом в большинстве случаев отмечается небольшая гипертрофия мешка сальной железы. Большая часть волосяных фолликулов визуализируется без волоса, определяются единичные фолликулы в стадии телогена и катагена. Фиброз и воспалительные инфильтраты отсутствуют, отмечается некоторое уменьшение числа сосудов капиллярного типа (рисунок 3.3).





**Рисунок 3.3.** Гистологическое исследование. Кожа волосистой части головы при андрогенной алопеции у женщин. Окраска гематоксилином и эозином, х40.

### **3.4. Экспрессия факторов роста у больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос**

Согласно современным представлениям, для каждой стадии морфологического развития фолликула характерна уникальная картина экспрессии факторов роста, их рецепторов, и компонентов внутриклеточных сигнальных путей. Известно, что в фазе анагена в клетках дермального сосочка активируются факторы роста, такие как инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста фибробластов (FGF-7), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а так же факторы роста стволовых клеток (SCF), паракринно влияя на фолликулярные кератиноциты и меланоциты. При переходе от фазы анагена к фазе катагена в фолликулярных кератиноцитах происходит активация фактора роста фибробластов-5 (FGF-5), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), эпидермального фактора роста (EGF). В фазу катагена подавляется действие факторов роста, ответственных за поддержание волосяного фолликула в фазе анагена. При переходе от фазы катагена в фазу телогена не было выявлено факторов роста и цитокинов, участвующих в этом процессе.

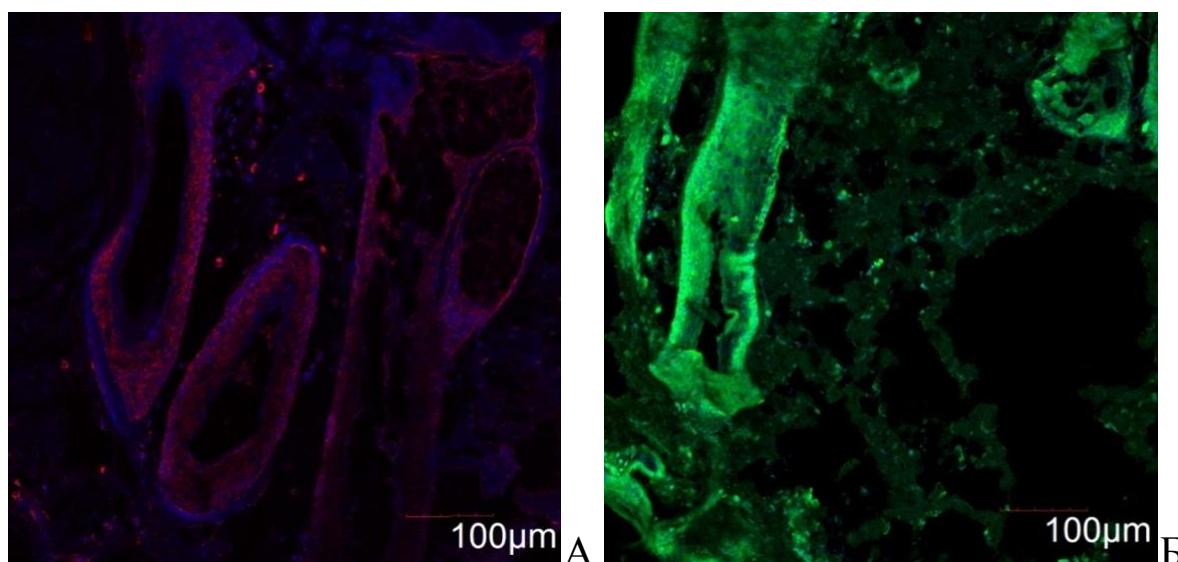


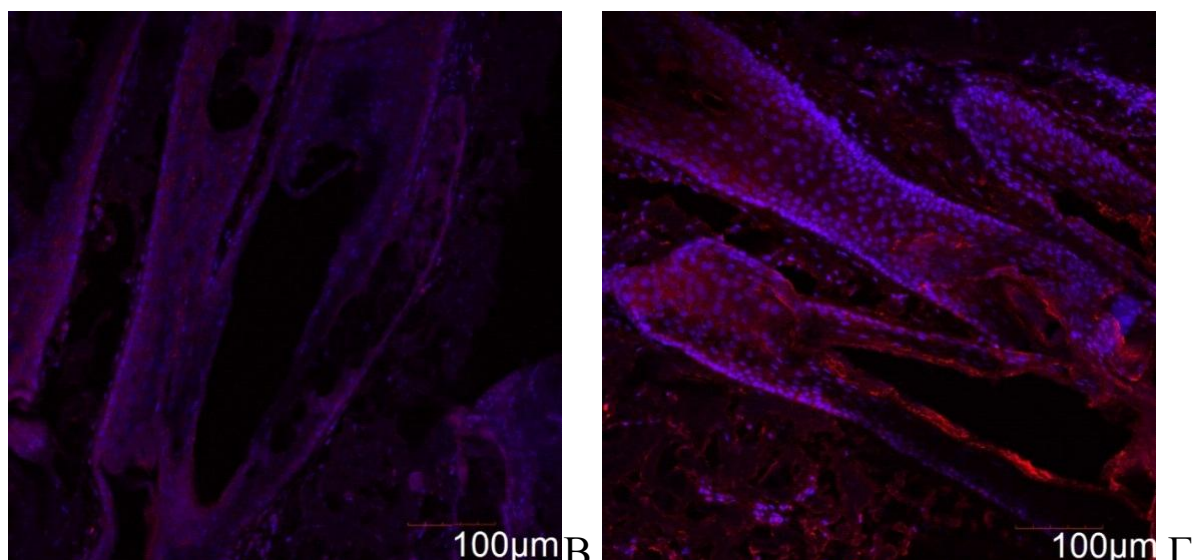
Изменения волосяного цикла являются одним из ключевых элементов патофизиологического процесса как андрогенной алопеции, так и телогенного выпадения волос. Это может быть обусловлено дисбалансом цитокинов и факторов роста, отвечающих за инициацию и поддержание стадии анагена.

Нами изучена экспрессия факторов роста: VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы у 30 женщин с андрогенной алопецией и у 30 женщин с телогенным выпадением волос.

В качестве контроля были использованы образцы кожи волосистой части головы 15 здоровых респондентов (рисунок 3.4).

Иммуногистохимическое исследование экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы показало, что EGF локализуется в большей степени в наружном корневом влагалище волосяного фолликула, TGF- $\beta$ 1 – во внешнем и внутреннем корневом влагалище, KGF экспрессируется фолликулярными эпителиальными клетками локализуется в недифференцированных клетках в стержне волоса. Экспрессия VEGF наблюдается в эпидермисе, волосяном фолликуле, сальных и потовых железах, наибольшая экспрессия наблюдается в наружном корневом влагалище волосяного фолликула.





**Рисунок 3.4.** Конфокальное изображение факторов роста EGF (А), TGF- $\beta$ 1 (Б), KGF (В), VEGF (Г) в образцах кожи волосистой части головы здоровых респондентов,  $\times 400$ .

В таблице 3.2 представлена экспрессия факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) в коже волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми лицами.

**Таблица 3.2.**

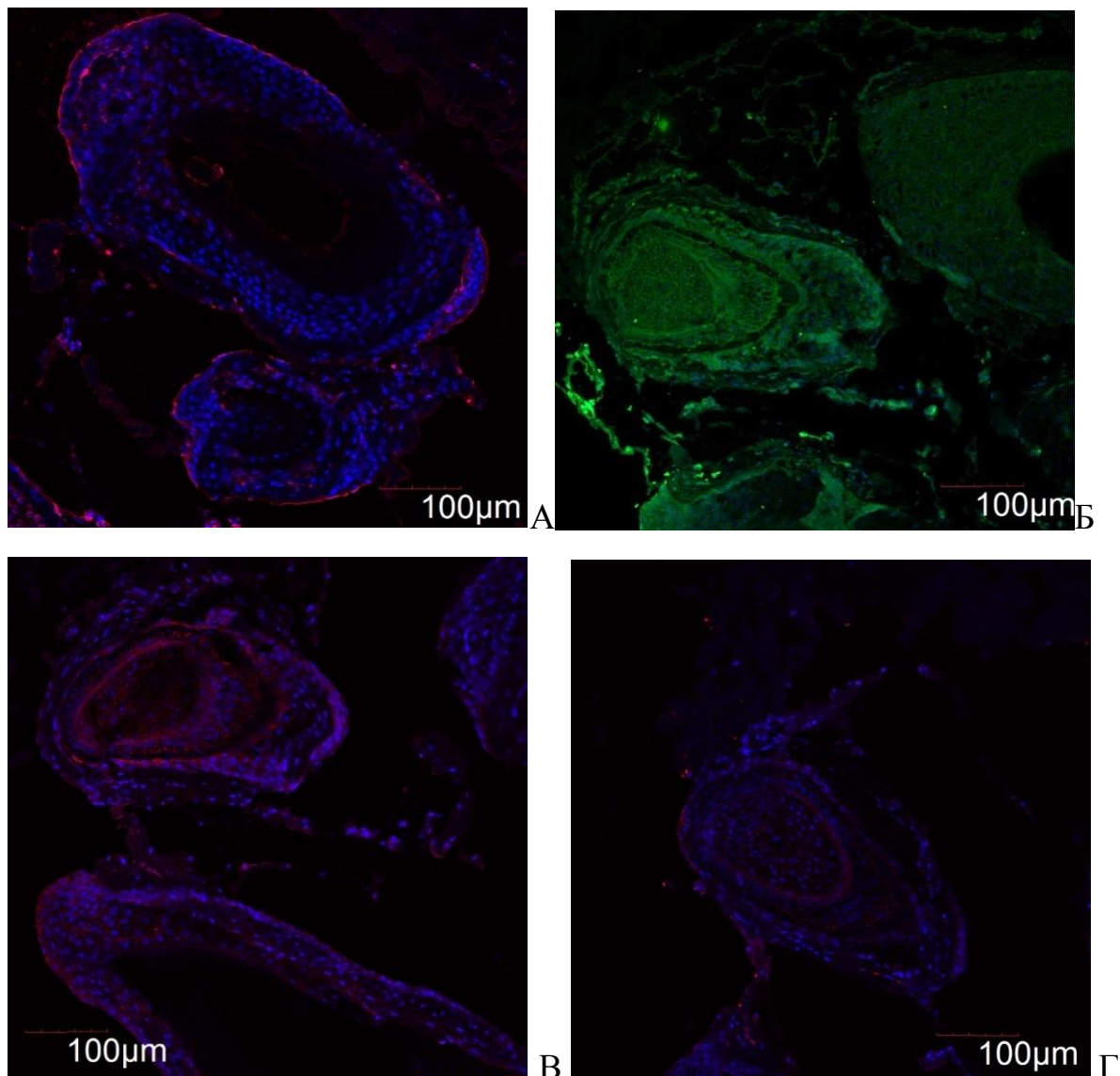
Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос и здоровых лиц

Фактор роста Группы исследования	VEGF	KGF	EGF	TGF- $\beta$ 1
	относительная площадь экспрессии, %			
Женщины с телогенным выпадением волос (n=30)	25,79 $\pm$ 1,81*	35,83 $\pm$ 0,7*	19,17 (18,93;19,79)	63,14 (60,84;64,7)*
Здоровые женщины (n=15)	68,53 $\pm$ 1,08	47,68 $\pm$ 0,93	19,96 $\pm$ 3	51,72 $\pm$ 2,21

\*- статистически значимые отличия между больными и здоровыми; при  $p < 0,05$

При анализе полученных результатов обнаружено, что у женщин с телогенным выпадением волос показатели относительной площади экспрессии VEGF (25,79 $\pm$ 1,81) и KGF (35,83 $\pm$ 0,7) оказались достоверно ниже аналогичных показателей у здоровых женщин, уровень экспрессии TGF- $\beta$ 1 имел тенденцию к повышению по сравнению с показателями здоровых лиц, составив

63,14(60,84;64,7)( $p<0,05$ ). При этом, показатель экспрессии EGF(19,17(18,93;19,79)) у женщин с телогенным выпадением волос не отличался от показателя здоровых женщин ( $p=0,830$ ) (таблица 3.2, рисунок 3.5).

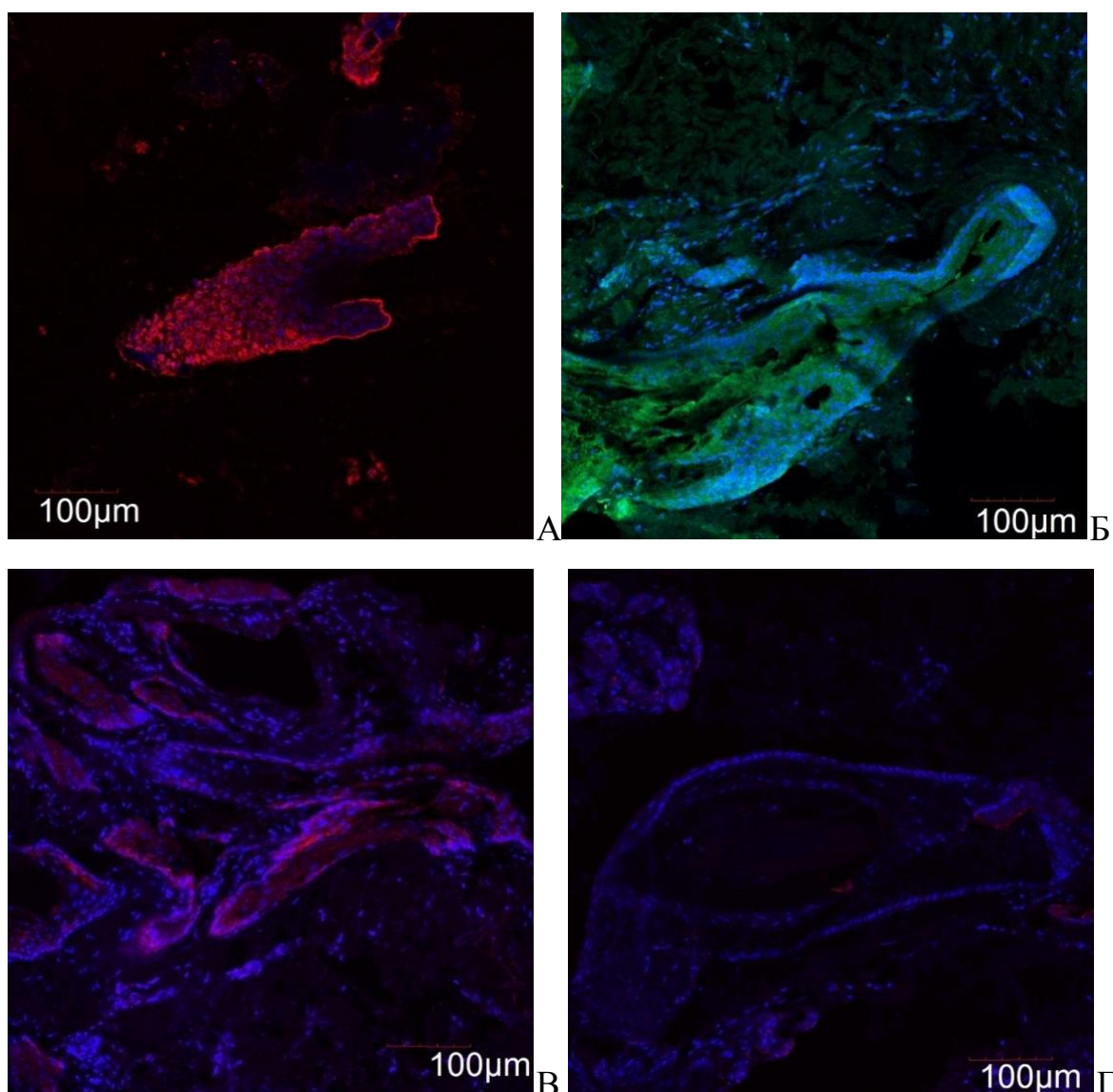


**Рисунок 3.5.** Конфокальное изображение факторов роста EGF (А), TGF- $\beta$ 1 (Б), KGF (В), VEGF (Г) в биоптатах кожи волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос,  $\times 400$ .

У женщин с андрогенной алопецией отмечено снижение экспрессии VEGF (32,24 (30,59;33,83), KGF (22,32 (21,93;23,81)) и увеличение экспрессии TGF- $\beta$ 1 ( $56,11 \pm 1,77$ ) по сравнению с показателями здоровых лиц ( $p<0,05$ ).



Экспрессия EGF у женщин с андрогенной алопецией (20,96(20,12;21,7)) не отличалась от показателя здоровых женщин ( $p=0,204$ ) (таблица 3.3, рисунок 3.6).



**Рисунок 3.6.** Конфокальное изображение факторов роста EGF (А), TGF-β1 (Б), KGF (В), VEGF (Г) в биоптатах кожи волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией, х400.

**Таблица 3.3.**

Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с андрогенной алопецией и здоровых лиц

Фактор роста Группы исследования	VEGF	KGF	EGF	TGF-β1
	относительная площадь экспрессии, %			
Женщины с андрогенной алопецией (n=30)	32,24 (30,59;33,83)*	22,32 (21,93;23,81)*	20,96 (20,12;21,7)	56,11±1,77*
Здоровые женщины (n=15)	68,53±1,08	47,68±0,93	19,96±3	51,72±2,21

\*- статистически значимые отличия между больными и здоровыми; при  $p < 0,05$

На следующем этапе исследования мы сравнили экспрессию факторов роста у женщин с различными клиническими формами алопеции, которые представлены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4**

Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщины с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией

Фактор роста Группы исследования	VEGF	KGF	EGF	TGF-β1
	относительная площадь экспрессии, %			
Женщины с телогенным выпадением волос (n=30)	25,79(1,81)	35,83(0,7)	19,17 (18,93;19,79)	63,14 (60,84;64,7)
Женщины с андрогенной алопецией (n=30)	32,24 (30,59;33,83)	22,32 (21,93;23,81)	20,96 (20,12;21,7)	56,11(1,77)
<b>Уровень значимости p</b>	≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001

При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF-β1). Таким образом, несмотря на то, что дисбаланс экспрессии факторов роста у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми одинаков, относительная площадь экспрессии этих же факторов роста различна в зависимости от клинической формы алопеции.

Таким образом, у пациенток с телогенным выпадением волос установлено изменение соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене. Общее количество волос на квадратный сантиметр, соотношение терминальных и vellusных волос в теменной области и затылочной областях соответствует норме. Гистологическая картина у данных больных не сопровождается патоморфологическими изменениями кожи волосистой части головы и волосяных фолликулов. При этом отмечается изменение экспрессии факторов роста по сравнению со здоровыми: статистически значимое значение имеет снижение экспрессии факторов VEGF, KGF и повышение TGF- $\beta$ 1. Разница в показателях экспрессии EGF статистически не достоверна.

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток с андрогенной алопецией установлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области, изменение соотношения терминальных и vellusных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellusных волос, нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене. Гистологическая картина при андрогенной алопеции у женщин характеризуется уменьшением размеров волосяного фолликула и сальной железы при отсутствии фиброза и воспалительных инфильтратов. Установлено изменение экспрессии факторов роста по сравнению со здоровыми: статистически значимое значение имеет снижение экспрессии факторов VEGF, KGF и повышение TGF- $\beta$ 1. Разница в показателях экспрессии EGF статистически не достоверна.

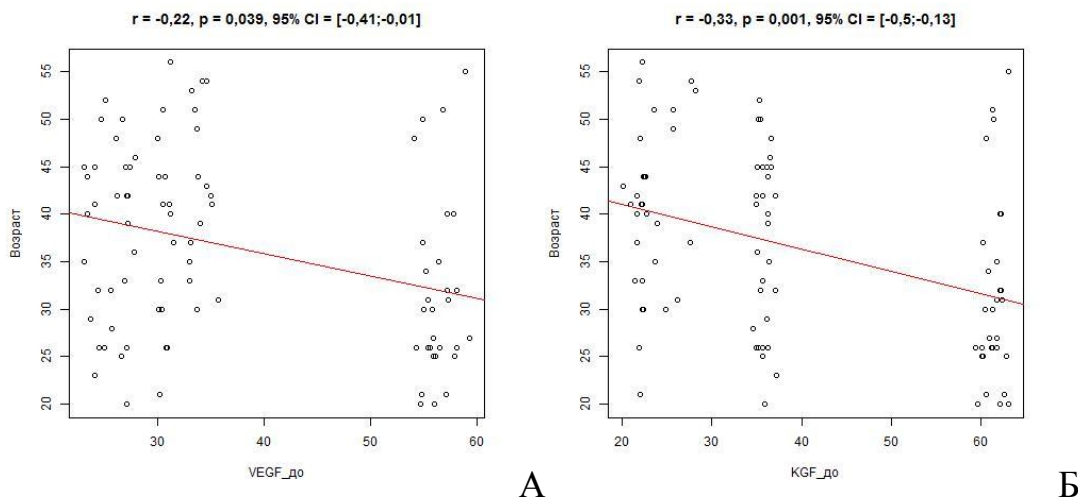
При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия экспрессии по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1). Таким образом, показатели экспрессии факторов роста у женщин различны в зависимости от клинической формы алопеции.

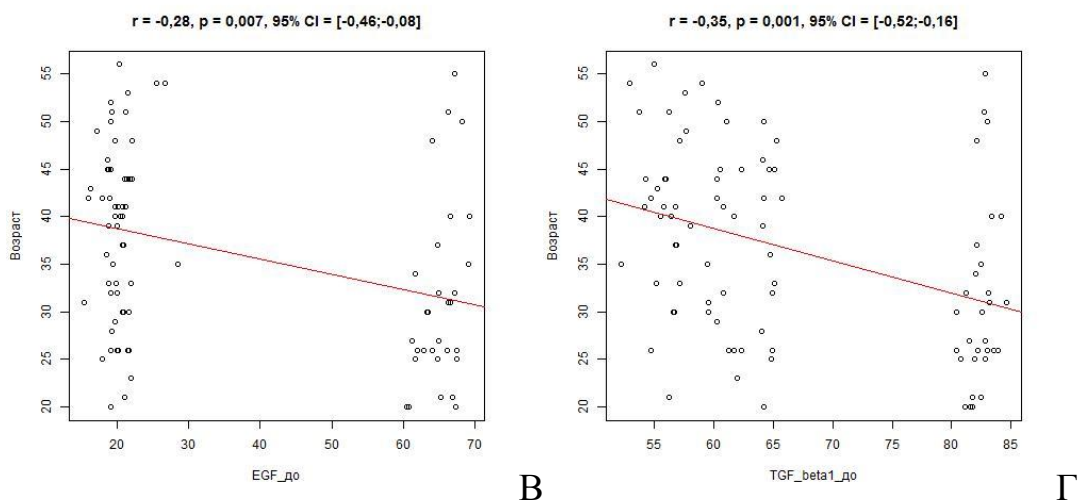
## ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ РОСТА С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ АЛОПЕЦИИ С УЧЕТОМ ВОЗРАСТА БОЛЬНОГО

### 4.1. Экспрессия факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) в зависимости от характера течения и клинической картины алопеции

Для детального исследования влияния экспрессии факторов роста на характер течения различных форм алопеции нами проведен корреляционный анализ и посчитана сила влияния каждого фактора.

При сопоставлении показателей возраста начала заболевания, длительности заболевания и возраста больных с показателями экспрессии факторов роста в коже волосистой части кожи головы у больных нерубцовыми алопециями выявлены отрицательные корреляционные зависимости между возрастом пациенток и уровнями экспрессии VEGF ( $r = -0,22$ ), KGF ( $r = -0,33$ ), EGF ( $r = -0,28$ ), TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0,35$ ) в коже волосистой части головы (рисунк 4.1).

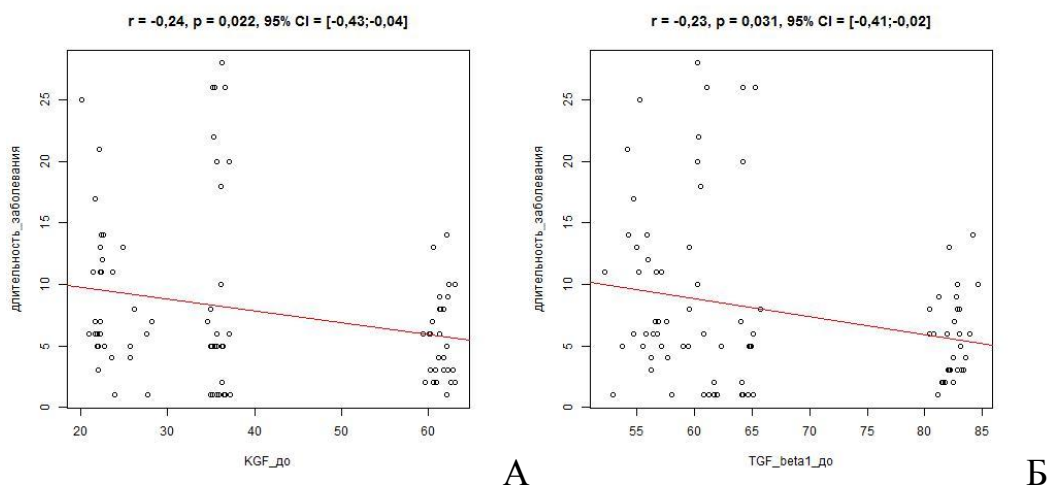




**Рисунок 4.1.** Взаимосвязь экспрессии VEGF (А), KGF (Б), EGF (В), TGF- $\beta$ 1 (Г) и возраста пациентов

Таким образом, у молодых пациенток, экспрессия этих факторов была выше, чем у больных старшей возрастной группы. Возможно, это свидетельствует о более высокой активности анаболизма у пациенток молодого возраста.

Найдена отрицательная корреляционная зависимость между длительностью заболевания и экспрессией KGF ( $r = -0,24$ ), TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0,23$ ). Установлено, что чем меньше длительность заболевания, тем экспрессия KGF и TGF- $\beta$ 1 выше. Данная корреляция может свидетельствовать о роли данных факторов в инициации патологического процесса (рисунок 4.2).

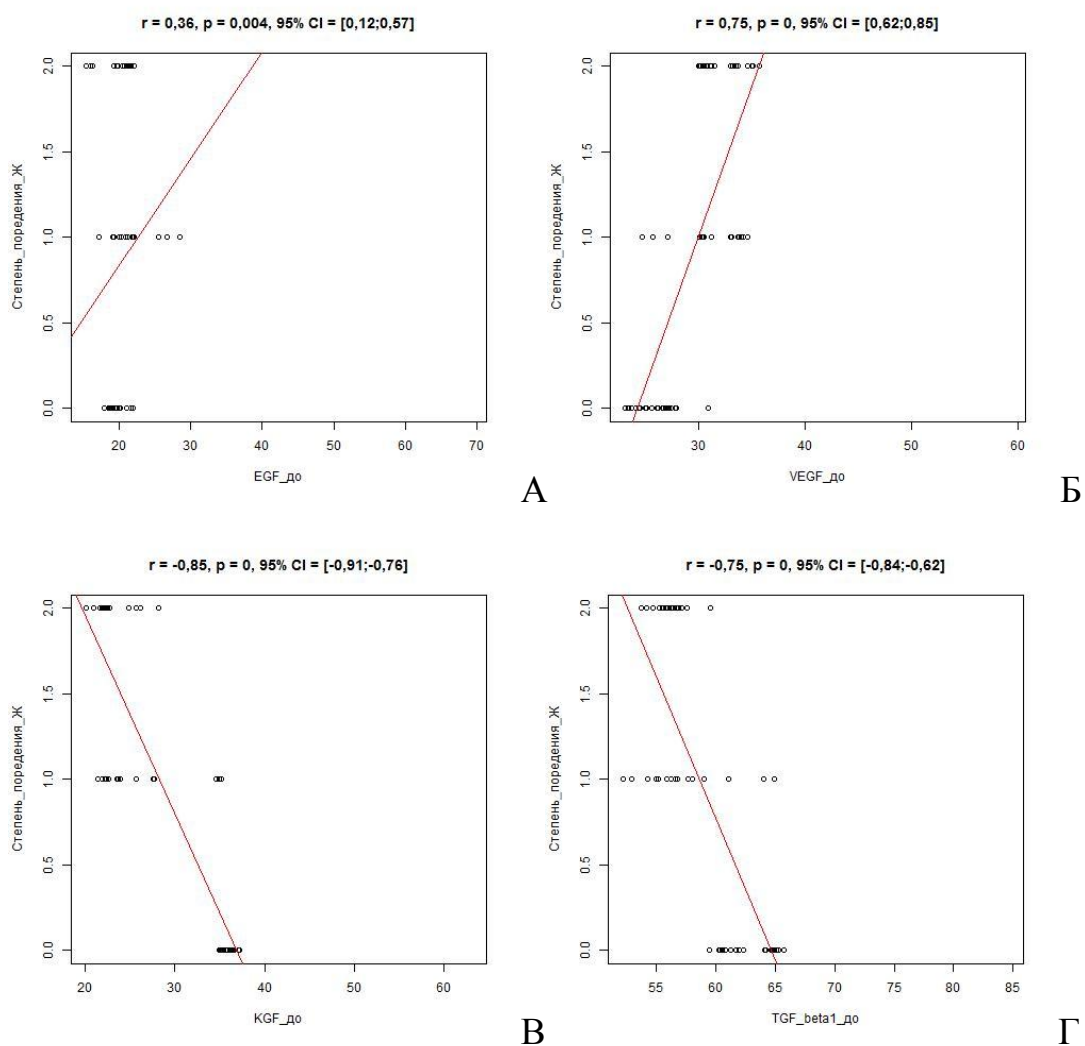


**Рисунок 4.2.** Взаимосвязь экспрессии KGF (А), TGF- $\beta$ 1 (Б) и длительности заболевания



Выявлена корреляционная зависимость между клиническими формами алопеции и экспрессией факторов роста VEGF ( $r = -0,81$ ), EGF ( $r = -0,65$ ), что свидетельствует, что у пациентов с андрогенной алопецией экспрессия этих факторов была выше, чем у пациентов с телогенным выпадением волос.

Обнаружена положительная корреляционная зависимость между степенью тяжести поредения волос по срединной линии у женщин (шкала Sinclair (2004)) и экспрессией факторов роста EGF ( $r = 0,36$ ) и VEGF ( $r = 0,75$ ) и отрицательная корреляционная зависимость между экспрессией факторов роста KGF ( $r = -0,85$ ), TGF- $\beta$ 1 ( $r = -0,75$ ) (рисунок 4.3). Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с тяжелым течением алопеции экспрессия факторов EGF и VEGF повышена, а экспрессия KGF и TGF- $\beta$ 1 снижена.

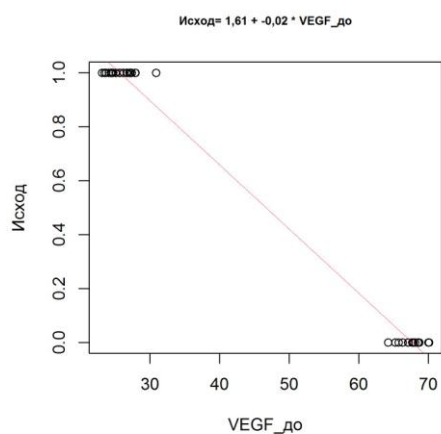


**Рисунок 4.3.** Взаимосвязь экспрессии EGF (А), VEGF (Б), KGF (В), TGF- $\beta$ 1 (Г) и степени тяжести поредения волос по срединной линии у женщин (шкала Sinclair (2004))

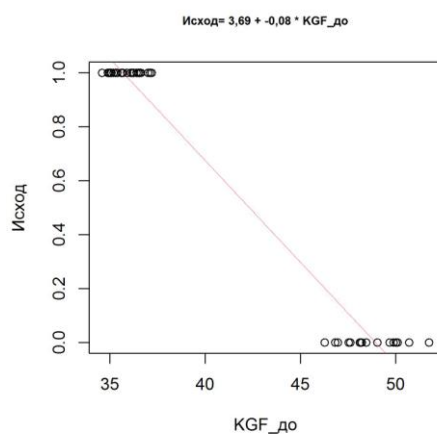
#### 4.2. Результаты анализа влияния факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) в коже волосистой части головы на развитие алопеции

Факторы роста, оказывающие влияние на развитие алопеции, выявляли с помощью однофакторной линейной регрессии. Для каждого статистически значимого случая была построена линейная модель. Далее линейные модели оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа для определения силы влияния фактора роста на развитие алопеции (частный этаквадрат -  $\eta^2$ ).

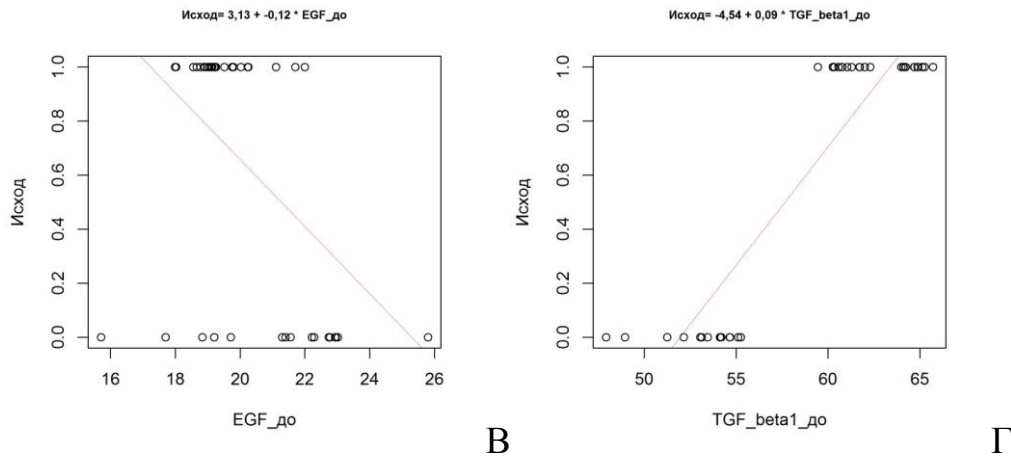
Анализ влияния факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы на развитие телогенного выпадения волос у женщин, с помощью однофакторной линейной регрессии, показал, что каждый из факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) оказывает статистически значимое влияние на развитие телогенного выпадения волос. Так, снижение показателей VEGF ( $\eta^2 = 99,3\%$ ), KGF ( $\eta^2 = 97,2\%$ ), EGF ( $\eta^2 = 22,8\%$ ) и увеличение TGF- $\beta$ 1 ( $\eta^2 = 84,5\%$ ) повышает вероятность развития телогенного выпадения волос ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.4).



А



Б



**Рисунок 4.4.** Зависимость развития телогенного выпадения волос у женщин от значений показателей VEGF (А), KGF(Б), EGF(В), TGF-β1(Г)

С помощью многофакторной линейной регрессии получена модель зависимости вероятности развития телогенного выпадения волос от факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF-β1 одновременно. При анализе многофакторной модели, установлено, что все показатели являются предикторами заболевания, при этом VEGF ( $\eta^2 = 0,836328$ ,  $p < 0,05$ ) оказывает влияние на развитие телогенной алопеции в большей степени, в меньшей степени TGF-β1 ( $\eta^2 = 0,255143$ ,  $p < 0,05$ ), KGF ( $\eta^2 = 0,197145$ ,  $p < 0,05$ ) и EGF ( $\eta^2 = 0,130318$ ,  $p < 0,05$ ) (таблица 4.1).

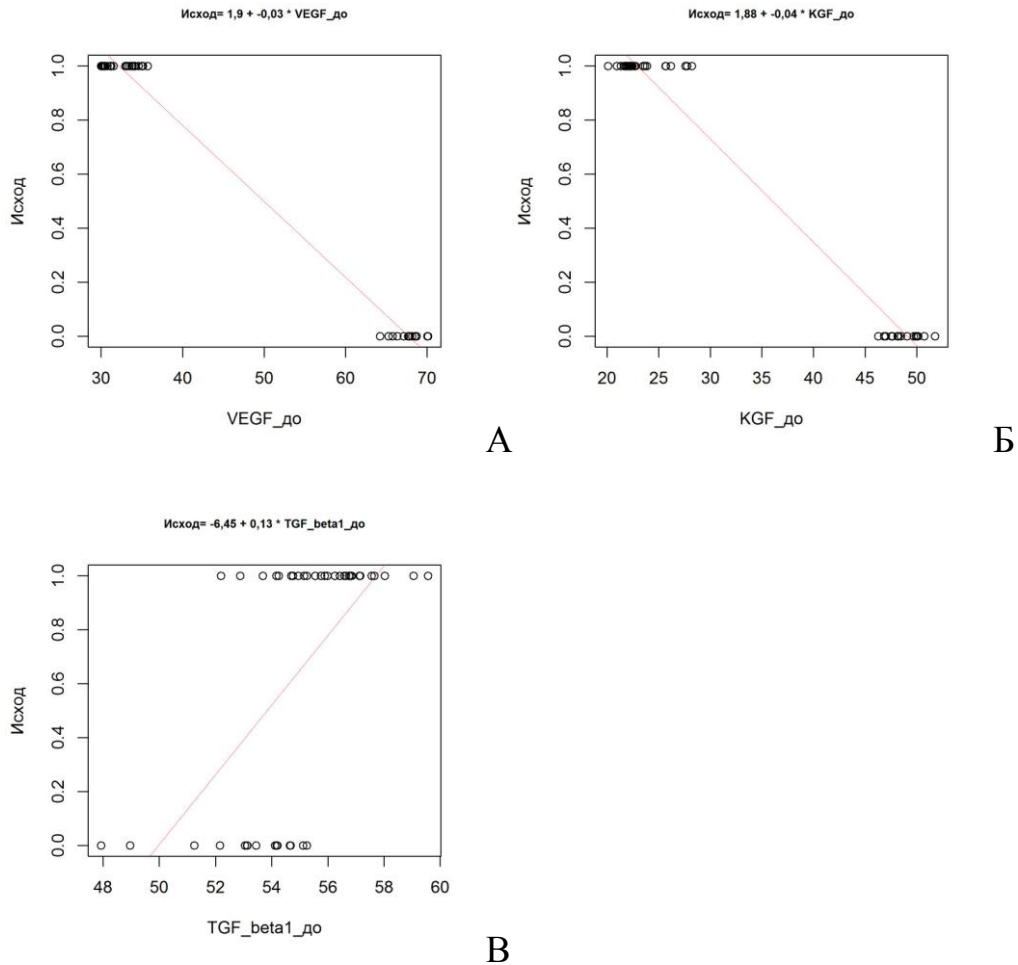
**Таблица 4.1.**

Влияние независимых переменных (факторов роста) на вероятность развития телогенного выпадения волос

Показатель	$\eta^2$	Сумма квадратов (SS)	Критерий Фишера (F)	Уровень p
<b>VEGF</b>	0,836328	93,05723	209,5008	0,000
<b>KGF</b>	0,197145	4,471948	10,06775	0,003
<b>EGF</b>	0,130318	2,728923	6,143657	0,017
<b>TGF-β1</b>	0,255143	6,238207	14,04415	0,001

Анализ влияния факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF-β1 в коже волосистой части головы на развитие **андрогенной алопеции у женщин**, с помощью однофакторной линейной регрессии, показал, что каждый из факторов роста (VEGF, KGF, TGF-β1) оказывает статистически значимое влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин. Так, снижение показателей VEGF ( $\eta^2 =$

99%), KGF ( $\eta^2 = 97,7\%$ ) и увеличение TGF- $\beta$ 1 ( $\eta^2 = 37,7\%$ ) увеличивает вероятность развития андрогенной алопеции у женщин ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.5).



**Рисунок 4.5.** Зависимость развития андрогенной алопеции у женщин от значений показателей VEGF (А), KGF(Б), TGF- $\beta$ 1(В)

С помощью многофакторной линейной регрессии получена модель зависимости вероятности развития андрогенной алопеции у женщин от факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 одновременно. При анализе многофакторной модели, установлено, что показатели  $\eta^2$  являются статистически значимы для предикторов VEGF и KGF. При этом фактор роста VEGF ( $\eta^2 = 0,595864$ ,  $p < 0,05$ ) оказывает влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин в большей степени, в меньшей степени оказывает влияние KGF ( $\eta^2 = 0,127408$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как TGF- $\beta$ 1 ( $\eta^2 = 0,016131$ ,  $p = 0,417$ ) и EGF ( $\eta^2 = 0,039376$ ,  $p = 0,202$ ) не являются статистически значимыми в этой модели, как предикторы развития андрогенной алопеции у женщин (таблица 4.2).

Таблица 4.2.

Влияние независимых переменных (факторов роста) на вероятность развития андрогенной алопеции у женщин

Показатель	$\eta^2$	Сумма квадратов (SS)	Критерий Фишера (F)	Уровень p
<b>VEGF</b>	0,595864	65,63259	60,45109	0,000
<b>KGF</b>	0,127408	6,499599	5,986474	0,019
<b>EGF</b>	0,039376	1,824644	1,680594	0,202
<b>TGF- <math>\beta</math>1</b>	0,016131	0,729848	0,672228	0,417

*Заключение.* Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы зависит от клинической формы алопеции и течения заболевания.

Экспрессия факторов роста имеет различную интенсивность в зависимости от возраста и начала заболевания. Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 достоверно выше в молодом возрасте, а KGF и TGF- $\beta$ 1 в начале заболевания.

На развитие телогенного выпадения волос оказывают влияние все изучаемые факторы роста волос (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1). Снижение показателей VEGF, KGF, EGF и увеличение TGF- $\beta$ 1 увеличивает вероятность развития телогенного выпадения волос. При анализе многофакторной модели, установлено, VEGF оказывает наибольшее влияние на развитие данной алопеции, а EGF в наименьшей степени.

На развитие андрогенной алопеции у женщин статистически значимое влияние оказывают VEGF, KGF, TGF- $\beta$ 1. Снижение показателей VEGF, KGF и увеличение TGF- $\beta$ 1 увеличивает вероятность развития андрогенной алопеции у женщин. При этом VEGF оказывает наибольшее влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин и в наименьшей степени – KGF.

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ И ТЕЛОГЕННЫМ ВЫПАДЕНИЕМ ВОЛОС

### 5.1. Оценка клинической эффективности комплексной терапии больных

В зависимости от выбранной схемы лечения больные были разделены на группы: основную и группу сравнения.

Выбор лечения пациенту осуществлялся методом рандомизации. Контрольные визиты осуществлялись через 2 месяца от начала лечения, через 2 и 6 месяцев после окончания лечения.

Во время контрольного визита через 2 месяца от начала лечения проводился осмотр врача, компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии, взятие кожи волосистой части головы путем панч-биопсии для исследования патоморфологических характеристик и экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле иммунофлюоресцентным методом. Во время контрольного визита через 2 и 6 месяцев после окончания лечения проводился осмотр врача и компьютерная диагностика состояния волос и кожи волосистой части головы методом трихоскопии и фототрихографии.

Субъективно обе схемы лечения больными переносились хорошо, побочных эффектов отмечено не было, ни один пациент не был исключен из группы наблюдения.

#### *5.1.1. Оценка эффективности терапии больных телогенным выпадением волос основной группы*

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток этой группы до начала терапии выявлено нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения процента волос, находящихся в телогене ( $37,02 \pm 11,26$  в теменной области,  $24,49 \pm 6,52$  в затылочной области). При этом

общее количество волос на квадратный сантиметр, соотношение терминальных и vellusных волос в теменной и затылочной областях соответствовало норме.

После проведенной комплексной терапии в теменной и затылочной области наблюдалось увеличение процента анагеновых волос (с  $62,98 \pm 11,26$  до  $82,09 \pm 10,18$  и с  $75,51 \pm 6,52$  до  $85,77 \pm 6,08$  соответственно) и уменьшение процента телогеновых волос (с  $37,02 \pm 11,26$  до  $17,64 \pm 10,09$  и с  $24,49 \pm 6,52$  до  $14,23 \pm 6,08$  соответственно), а также отмечено появление юных волос в теменной области. Положительная динамика была отмечена через 2 и через 6 месяцев после окончания лечения (рисунок 5.2).

Таким образом, при сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток основной группы с телогенным выпадением волос до и после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области, уменьшение процента волос, находящихся в стадии телогена и увеличение процента волос в стадии анагена, увеличение диаметра волос, как в теменной, так и в затылочной области ( $p < 0,05$ ). При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии через 2 месяца после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос и фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр в теменной области. При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии до лечения и через 6 месяцев после лечения, установлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на 19,3% и фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр на 13,7% в теменной области, увеличение процента волос в стадии анагена, как в теменной (на 26,12%), так и в затылочной области (на 13,6%), а также увеличение диаметра волос в затылочной области ( $p < 0,05$ ) (таблица 5.1, рисунок 5.1).

Таблица 5.1.

Показатели трихоскопии и фототрихограммы у женщин с телогенным выпадением волос до и после лечения (основная группа)

Локализация	Показатель	Женщины с телогенным выпадением волос до лечения n=15	Женщины с телогенным выпадением волос после лечения n=15	Женщины с телогенным выпадением волос через 2 месяца после лечения n=15	Женщины с телогенным выпадением волос через 6 месяцев после лечения n=15
Андроген-зависимая (теменная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	242,4 (231,9; 289,6)	289,65 ±82,55 <sup>1</sup>	303,22±87,7 <sup>2</sup>	289,2 (243,7; 334,4) <sup>3,4</sup>
	фолликулярных юнитов на кв.см.	165,7 (124,4;179,5)	168,07±54,44	181,86±57,15 <sup>2</sup>	188,37 ±66,14 <sup>4</sup>
	средний диаметр волос,мкм	66±8,57	80 (73;80) <sup>1</sup>	77 (66;77,5)	72,73±12,67
	анагеновых волос, %	62,98±11,26	82,09±10,18 <sup>1</sup>	85,95±4,08	89,1(85,1;90,1) <sup>3,4</sup>
	телогеновых волос, %	37,02±11,26	17,64±10,09 <sup>1</sup>	12,67±4,03	10,9 (9,9;14,9) <sup>4</sup>
	юных,%	0	0	0 (0;1,1)	0
	веллус, % (<30мкм)	12 (6;16)	11,93±5,71	7,93±5,32 <sup>2</sup>	39,6±1,78
Андроген-независимая (затылочная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	242,75±34,81	249,75±41,89	220,9 (210,95;267,6)	252,62±52,35
	фолликулярных юнитов на кв.см.	115,3 (105,9;172,2)	124,6 (108,15;167)	135,27±44,74	139,8 (59,08)
	средний диаметр волос,мкм	61±9,33	71 (68,5;75,5) <sup>1</sup>	73 (72;75)	72 (67;75,5) <sup>4</sup>
	анагеновых волос, %	75,51±6,52	85,77±6,08 <sup>1</sup>	89,44±5,97	89,11±3,82 <sup>4</sup>
	телогеновых волос, %	24,49±6,52	14,23±6,08 <sup>1</sup>	10,56±5,97	10,89±3,82 <sup>4</sup>
	веллус, % (<30мкм)	12,6±7,31	13±8,4	6 (2,5;12) <sup>2</sup>	8 (4,5;13)

<sup>1</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - статистически значимые отличия между группой после лечения и группой через 2 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$

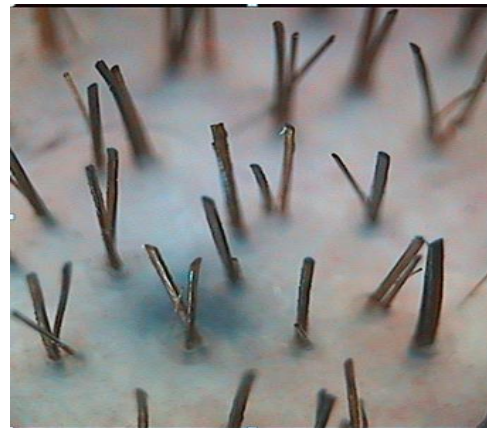
<sup>3</sup> - статистически значимые отличия между группой через 2 месяцев после лечения и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$



<sup>4</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$



А



Б

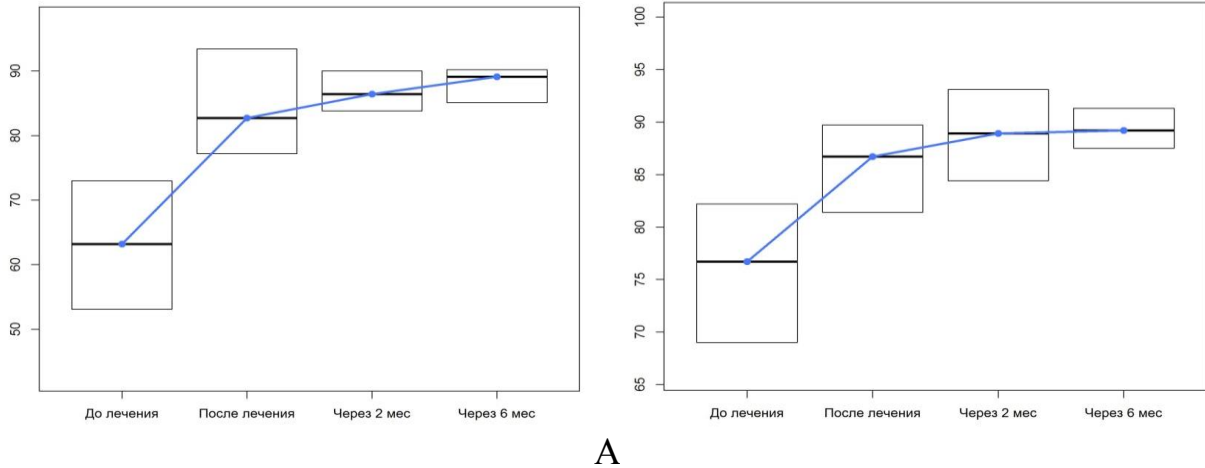


В



Г

**Рисунок 5.1.** Пример фототрихограммы пациентки с телогенным выпадением волос (основная группа): до лечения (А), после лечения (Б), через 2 месяцев после лечения (В), через 6 месяцев после лечения (В)



**Рисунок 5.2.** График динамики количества анагеновых волос в теменной (А) и затылочной (Б) областях у женщин с телогенным выпадением волос (основная группа) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – количество анагеновых волос (%).*

Сравнительный анализ показал, что в результате терапии у пациенток основной группы с телогенным выпадением волос количество анагеновых волос увеличилось на 26,12% в теменной и 13,6% в затылочной областях. Кроме того, терапия имела пролонгированный эффект, который сохранился через 6 месяца терапии. За этот период времени количество волос в стадии роста увеличилось еще на 8,5% в теменной и на 3,9% в затылочной областях (таблица 5.1). Необходимо отметить, что только в этой группе показатели фототрихограммы достигли показателей нормы. Анализ показателей фототрихограммы позволил сделать вывод, что у больных телогенным выпадением волос уменьшается выпадение волос за счет стимуляции и удлинения фазы анагена и, следовательно, сокращения стадии телогена. Инициацию стадии анагена подтверждает объективный факт появления юных волос, а увеличение количества юнитов за период лечения указывает на удлинение периода анагена.

### 5.1.2. Оценка эффективности терапии больных андрогенной алопецией основной группы

В основной группе женщин с андрогенной алопецией диагностирована 2 степень поредения волос у 7 (46,67%) пациенток, 3 степень у 8 (53,33%) пациенток.

По данным трихоскопии и фототрихографии у данной группы пациенток до лечения выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области ( $242,74 \pm 68,63$ ), изменение нормального соотношения терминальных и vellusных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения процента vellusных волос ( $33(32;38,5)$  в теменной области,  $25(21;27,75)$  в затылочной области), нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения процента волос, находящихся в телогене ( $44,28 \pm 15,56$  в теменной области,  $24,87 \pm 15,07$  в затылочной области).

После проведенной комплексной терапии, общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило  $278,99 \pm 66,33$ , наблюдалось увеличение процента анагеновых волос (с  $55,72 \pm 15,56$  до  $74,23\% \pm 9,75$  в теменной области, с  $75,13\% \pm 15,07$  до  $77,27\% \pm 12,6$  в затылочной области), уменьшение процента телогеновых волос, а также было отмечено появление юных волос в теменной области. Положительная динамика была отмечена через 2 и через 6 месяцев после окончания лечения. Через 2 месяца после окончания лечения общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило  $314,36 \pm 67,63$ , а через 6 месяцев –  $311,52 \pm 55,74$ . Таким образом, общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области увеличилось на 28,33%. При этом отмечено снижение процента vellusных волос в теменной и затылочной области (с  $33(32;38,5)$  до  $25,6 \pm 6,86$  и с  $25(21;27,75)$  до  $19,33 \pm 9,91$  соответственно). Наблюдалось увеличение фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр в теменной и затылочной области (с  $106,53 \pm 44,36$  до  $200,31 \pm 51,37$  и с  $118,7(101,1;171,6)$  до  $162,91 \pm 37,73$  соответственно), увеличение

диаметров волос в теменной и затылочной области, а также отмечено появление юных волос в теменной области.

Таким образом, при сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток основной группы с андрогенной алопецией до и после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на квадратный сантиметр, увеличение количества фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр, снижение процентаvellусных волос, уменьшение процентаволос, находящихся в стадии телогена в теменной области ( $p < 0,05$ ). Достоверных изменений показателей трихоскопии и фототрихограммы в затылочной области после проведенного лечения у данной группы пациентов не выявлено.

При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии через 2 месяца после проведенного лечения, выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос в теменной и затылочной областях, фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр в теменной области. При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии до лечения и через 6 месяцев после лечения, установлено статистически достоверное увеличение общего количества волос и фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр, снижение процентаvellусных волос, увеличение процентаволос в стадии анагена, увеличение диаметра волос как в теменной, так и в затылочной области ( $p < 0,05$ ) (таблица 5.2, рисунок 5.3).

**Таблица 5.2.**

Показатели трихоскопии и фототрихограммы у женщин с андрогенной алопецией до и после лечения (основная группа)

Локализация	Показатель	Женщины с андрогенной алопецией до лечения n=15	Женщины с андрогенной алопецией после лечения n=15	Женщины с андрогенной алопецией через 2 месяца после лечения n=15	Женщины с андрогенной алопецией через 6 месяцев после лечения n=15
Андроген-зависимая (теменная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	242,74±68,63	278,99 ±66,33 <sup>1</sup>	314,36 ±67,63 <sup>2</sup>	311,52 ±55,74 <sup>4</sup>

	фолликулярных юнитов на кв.см.	160,53±44,36	169,7 (128,65;204,1) <sup>1</sup>	196,39 ±49,48 <sup>2</sup>	200,31 ±51,37 <sup>4</sup>
	средний диаметр волос, мкм	53,6±7,32	59,07±7,3 <sup>1</sup>	62±6,99	58 (57,5;65) <sup>4</sup>
	анагеновых волос, %	55,72±15,56	74,23±9,75 <sup>1</sup>	73,53±10,74	80,89±6,74 <sup>3,4</sup>
	телогеновых волос, %	44,28±15,56	24,88±9,85 <sup>1</sup>	25,04±10,08	19,11±6,74 <sup>3,4</sup>
	юных, %	0	0 (0;1,7)	0 (0;1,35)	0 (0;0)
	веллус, % (<30мкм)	33 (32;38,5)	25 (22; 5,33) <sup>1</sup>	28,07±8,47	25,6±6,86 <sup>4</sup>
Андроген-независимая (затылочная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	221,88±46,25	236,99±49,57	254,46 ±43,54 <sup>2</sup>	271,5 (258,9;272,25) <sup>4</sup>
	фолликулярных юнитов на кв.см.	118,7 (101,1;171,6)	124,1 (104,3;176,9)	135,27±44,74	162,91 ±37,73 <sup>4</sup>
	средний диаметр волос, мкм	54,13±5,8	56,2±8,23	61,27±4,7 <sup>2</sup>	59,13±6,22 <sup>4</sup>
	анагеновых волос, %	75,13±15,07	77,27±12,6	82,56±8,6	85±8,85 <sup>4</sup>
	телогеновых волос, %	24,87±15,07	22,73±12,6	17,44±8,6	15±8,85 <sup>4</sup>
	веллус, % (<30мкм)	25 (21;27,75)	20,73±12,68	23,2±10,41	19,33±9,91 <sup>4</sup>

<sup>1</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой после лечения; при  $p < 0,05$

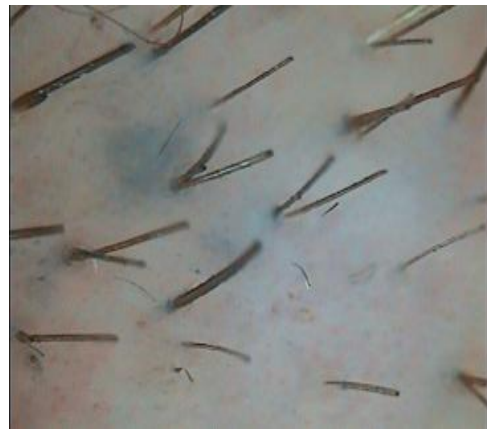
<sup>2</sup> - статистически значимые отличия между группой после лечения и группой через 2 месяца после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - статистически значимые отличия между группой через 2 месяца после лечения и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>4</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$



А



Б



В

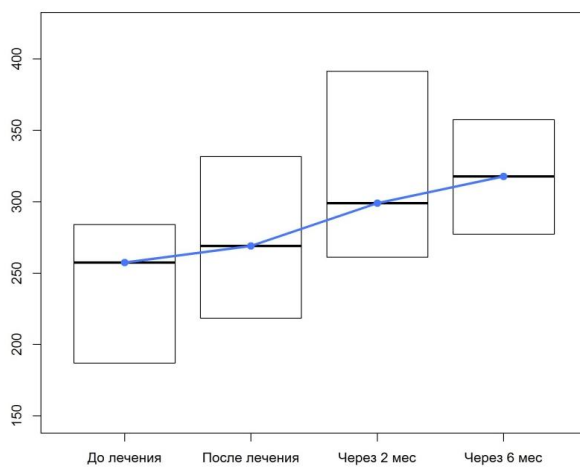


Г

**Рисунок 5.3.**Пример фототрихограммы пациентки с андрогенной алопецией. (основная группа): до лечения (А), после лечения (Б), через 2 месяцев после лечения (В), через 6 месяцев после лечения (В)

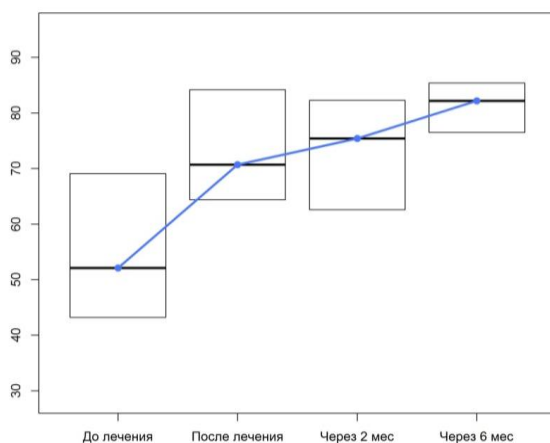
У женщин основной группы исследования с андрогенной алопецией отмечался положительный эффект, который продемонстрирован на рисунках 5.4; 5.5; 5.6. Поскольку патологической зоной выпадения волос является теменная область, наиболее положительный эффект терапии отмечался именно в этой области волосистой части головы. Также как и у пациенток основной группы с телогенным выпадением волос, увеличилось количество волос в стадии роста в теменной на 45,17% и на 13,14% в затылочной области. Таким образом, по окончании курса терапии общее количество волос увеличилось на 28,33% в теменной области и на 22,37% в затылочной области. В отличие от пациенток с телогенным выпадением волос, у больных андрогенной алопецией

регистрировалось больше юных волос ( $n= 5$ ; 33,3%) и общее количество волос увеличилось на 50,7%. В этой группе также отмечалось нарастающее количество фолликулярных юнитов, что демонстрирует удлинение фазы анагена. Необходимо отметить, что имелись достоверные отличия коэффициента соотношения терминальных и vellусных волос у больных андрогенной алопецией. Положительные результаты терапии подтверждает тот факт, что количество vellусных волос уменьшилось на фоне увеличения числа терминальных. У данных больных увеличение количества волос достигается за счет сокращения стадии кеногена и телогена и за счет инициации фазы анагена. Вследствие этого можно сделать вывод о высоком стимулирующем эффекте комплексной терапии гомеопатического препарата, L –цистеина, витаминов группы В и биомиметических пептидов на рост волос, однако при наличии большого количества vellусных волос недостаточно одного курса терапии.



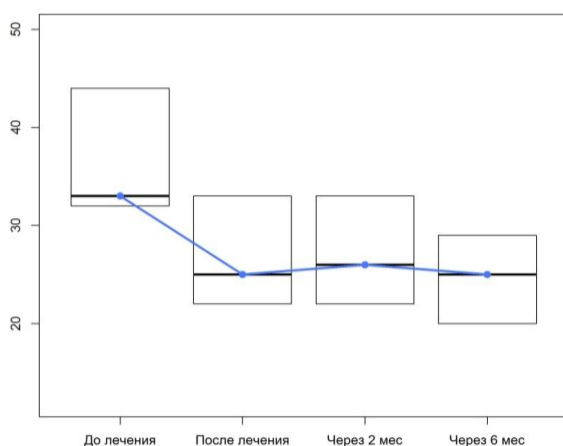
**Рисунок 5.4.**График динамики общего количества волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией (основная группа) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квантилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – общее количество волос на 1 см<sup>2</sup>.*



**Рисунок 5.5.**График динамики анагеновых волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией (основная группа) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – количество анагеновых волос (%).*



**Рисунок 5.6.**График динамики веллусных волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией (основная группа) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – количество веллусных волос (%).*

### 5.1.3. Оценка эффективности терапии больных телогенным выпадением волос группы сравнения

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток группы сравнения с телогенным выпадением волос выявлено нарушение нормального



соотношения анагеновых и телогеновых волос, в сторону увеличения процента волос, находящихся в телогене (35,91±12,01 в теменной области, 24,1(21,4;30,45) в затылочной области). При этом общее количество волос на квадратный сантиметр, соотношение терминальных и веллусных волос в теменной и затылочной областях соответствовало норме.

После проведенной комплексной терапии в теменной и затылочной области наблюдалось увеличение процента анагеновых волос (с 64,09±12,01 до 72,84±5,77 и с 75,9(69,55;78,6) до 80,4(77,25;81,7) соответственно). Положительная динамика была отмечена через 2 и через 6 месяцев после окончания лечения (рисунок 5.7.).

При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток группы сравнения с телогенным выпадением волос до и после проведенного лечения, выявлено статистически достоверное уменьшение процента волос, находящихся в стадии телогена и увеличение процента волос в стадии анагена в теменной и затылочной области, увеличение диаметра волос в теменной области. При сравнении общего количества волос на квадратный сантиметр, фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр в теменной и затылочной области, диаметра волос до и после лечения в затылочной области, достоверных различий не было выявлено (таблица 5.3).

**Таблица 5.3.**

Показатели трихоскопии и фототрихограммы у женщин с телогенным выпадением волос до и после лечения (группа сравнения)

Локализация	Показатель	Женщины с телогенным выпадением волос до лечения n=15	Женщины с телогенным выпадением волос после лечения n=15	Женщины с телогенным выпадением волос через 2 месяца после лечения n=15	Женщины с телогенным выпадением волос через 6 месяцев после лечения n=15
Андроген - зависимая (теменная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	310,85±86,75	310,87±88,58	321,31 ±85,94 <sup>2</sup>	320,09±88,68 <sup>4</sup>
	фолликулярных юнитов на кв.см.	197,75±53,98	191,64±63,3	188,91±55,79	196,71±57,94

	средний диаметр волос, мкм	63,13±7,47	65,87±8,98 <sup>1</sup>	65 (62;69)	64 (59;67,5) <sup>3</sup>
	анагеновых волос, %	64,09±12,01	72,84±5,77 <sup>1</sup>	81,87±4,2 <sup>2</sup>	82,05±4,98 <sup>4</sup>
	телогеновых волос, %	35,91±12,01	27,16±5,63 <sup>1</sup>	18,13±4,2 <sup>2</sup>	17,95±4,98 <sup>4</sup>
	юных, %	0	0	0	0
	веллус, % (<30мкм)	13±6,15	12,4±5,78	6 (4;15,5) <sup>2</sup>	9 (3;10)
Андроген - независимая (затылочная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	275,5 (217,5;276,9)	269,6 (228,55; 280,25)	241,89±47,29	248,07 ±41,98 <sup>3</sup>
	фолликулярных юнитов на кв.см.	137,59±36,5	133,05±50,55	142,05±51,11	147,4±44,97
	средний диаметр волос, мкм	61,53±8,02	63,87±6,63	63,27±7,89	65,93±6,86 <sup>4</sup>
	анагеновых волос, %	75,9 (69,55;78,6)	80,4 (77,25;81,7) <sup>1</sup>	84,07±4,35 <sup>2</sup>	84,39±2,26 <sup>4</sup>
	телогеновых волос, %	24,1 (21,4;30,45)	19,6 (18,3;22,75) <sup>1</sup>	15,93±4,35 <sup>2</sup>	15,61±2,26 <sup>4</sup>
	веллус, % (<30мкм)	14±5,45	13,33±8,25	10,4±5,95	10,73±7,27

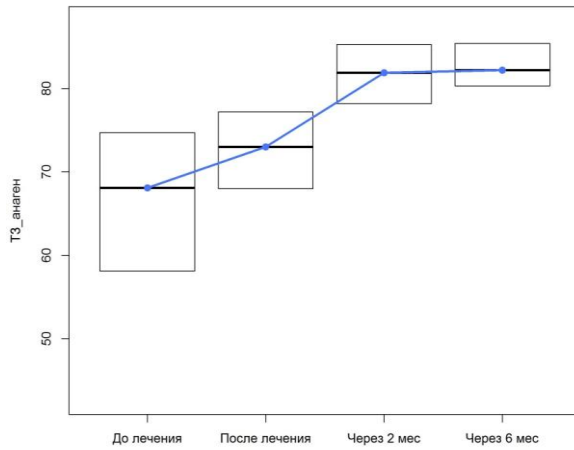
<sup>1</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - статистически значимые отличия между группой после лечения и группой через 2 месяца после лечения; при  $p < 0,05$

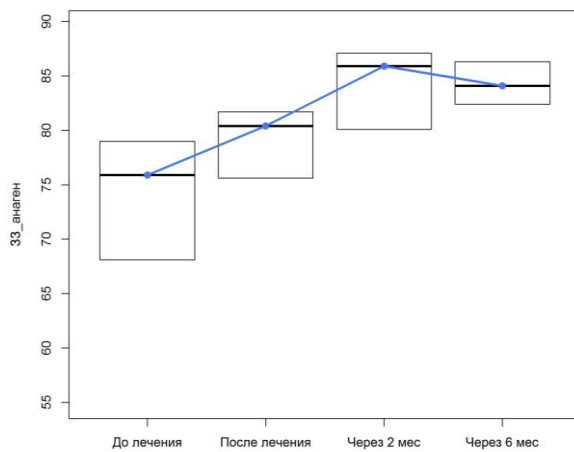
<sup>3</sup> - статистически значимые отличия между группой через 2 месяцев после лечения и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>4</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$

У больных телогенным выпадением волос группы сравнения несмотря на то, что динамика процесса на фоне лечения демонстрирует положительный результат (рисунок 5.7) данные фототрихограммы, у большинства пациенток не достигли нормативных показателей и оказались ниже, чем в основной группе (таблица 5.3), показатель анагеновых волос увеличился на 17,96% в теменной и на 8,49% в затылочной областях.



А



Б

**Рисунок 5.7.**График динамики анагеновых волос в теменной (А) и затылочной (Б) областях у женщин с телогенным выпадением волос (группа сравнения) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – количество анагеновых волос (%).*

#### 5.1.4. Оценка эффективности терапии больных андрогенной алопецией группы сравнения

У женщин с андрогенной алопецией группы сравнения диагностирована 2 степень поредения волос у 5 (33,33%) пациенток, 3 степень у 10 (66,67%) пациенток.

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток группы сравнения с андрогенной алопецией выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области (232,8 (229,7;295,85)), изменение нормального соотношения терминальных и vellusных волос в теменной области в сторону увеличения процента vellusных волос (39 (34;39,5)), нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения процента волос, находящихся в телогене (35,31±10,09 в теменной области).

После проведенной комплексной терапии, общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило 266,49±42,2, наблюдалось увеличение процента анагеновых волос (с 64,69±10,09 до 76,29±8,49), уменьшение процента телогеновых волос в теменной области. Отсутствовала положительная динамика через 2 и через 6 месяцев после окончания лечения. Через 2 месяца после окончания лечения общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области составило 227,1 (213,5;302,7), а через 6 месяцев – 217,5 (213,95;309,05). Таким образом, общее количество волос на квадратный сантиметр в теменной области не увеличилось. Отмечено снижение процента vellusных волос в теменной области (с 39(34;39,5) до 26,73±5,01)). Наблюдалось увеличение фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр в теменной области (с 128,7(94,4;201,25) до 143,4(139,95;178,95)).

Таким образом, при сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток группы сравнения с андрогенной алопецией до и после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на квадратный сантиметр, увеличение количества фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр, уменьшение процента волос, находящихся в стадии телогена в теменной области ( $p < 0,05$ ). Достоверных изменений vellusных волос и диаметра волос в теменной и затылочной областях, а также общего количества волос на квадратный сантиметр, волос, находящихся в стадии телогена в затылочной области после проведенного лечения у данной группы пациентов не выявлено.

При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии через 2 месяца после проведенного лечения, выявлено статистически достоверное снижение общего количества волос в теменной области. При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии до лечения и через 6 месяцев после лечения установлено статистически достоверное увеличение фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр, снижение процента vellusных волос, увеличение процента волос в стадии анагена в теменной области ( $p < 0,05$ ). Достоверного изменения общего количества волос на квадратный сантиметр, диаметра волос до и через 6 месяцев после проведенного лечения в теменной и затылочной областях выявлены не были, достоверных различий в соотношении терминальных и vellusных волос в затылочной области также не выявлено (таблица 5.4).

Таблица 5.4.

Показатели трихоскопии и фототрихограммы у женщин с андрогенной алопецией до и после лечения (группа сравнения)

Локализация	Показатель	Женщины с андрогенной алопецией до лечения n=15	Женщины с андрогенной алопецией после лечения n=15	Женщины с андрогенной алопецией через 2 месяца после лечения n=15	Женщины с андрогенной алопецией через 6 месяцев после лечения n=15
Андроген-зависимая (теменная) область	плотность волос, количество волос на кв.см	232,8 (229,7;295,85)	266,49±42,2 <sup>1</sup>	227,1 (213,5;302,7) <sup>2</sup>	217,5(213,95;309,05)
	фолликулярных юнитов на кв.см.	128,7 (94,4;201,25)	167,97 ±41,44 <sup>1</sup>	158,7 (145,45;209,1)	143,4(139,95;178,95) <sup>4</sup>
	средний диаметр волос,мкм	59 (59;64)	56 (54;64)	57 (51;66)	64 (57,5;67)
	анагеновых волос, %	64,69±10,09	76,29±8,49 <sup>1</sup>	76,37±5,62	75,11±8,21 <sup>4</sup>
	телогеновых волос, %	35,31±10,09	23,71±8,49 <sup>1</sup>	23,63±5,62	24,89±8,21 <sup>4</sup>
	юных,%	0	0	0	0
	vellus, % (<30мкм)	39 (34;39,5)	27 (23;5;40,5)	30 (25;42)	26,73±5,01 <sup>3,4</sup>
Андроген-независима	плотность волос,	243,19±41,22	248,54±39,12	246,73±45,51	232,55 ±43,55 <sup>3</sup>

я (затылочная) область	количество волос на кв.см				
	фолликулярных юнитов на кв.см.	132,54±41,64	159,78 ±54,25 <sup>1</sup>	138,3 (116;207,5)	136,1 (116;143,5)
	средний диаметр волос, мкм	61,07±2,74	57 (56,5;65)	48(48;64,5) <sup>2</sup>	58,47±6,41
	анагеновых волос, %	83,27±3,67	81,5 (79,5;85,35)	81,4 (78,75;86,4)	85,49±4,47
	телогеновых волос, %	16,73±3,67	18,5 (14,65;20,5)	18,6 (13,6;21,25)	14,31±4,16
	веллус, % (<30мкм)	13 (9;21)	23,67±7,02 <sup>1</sup>	23,73±13,57	17,93±10,91

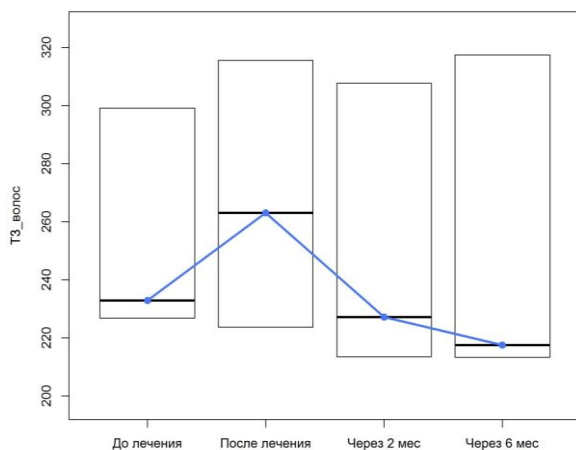
<sup>1</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>2</sup> - статистически значимые отличия между группой после лечения и группой через 2 месяца после лечения; при  $p < 0,05$

<sup>3</sup> - статистически значимые отличия между группой через 2 месяца после лечения и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$

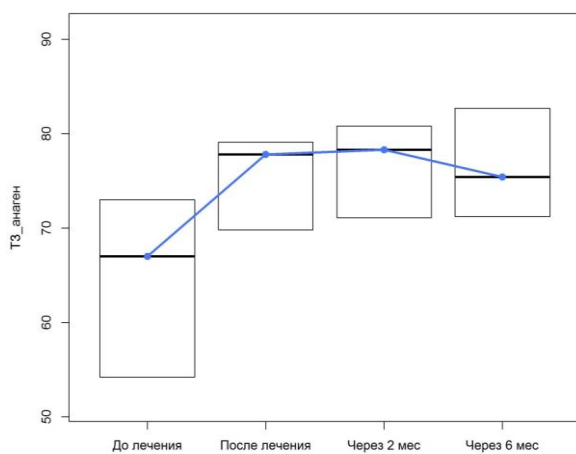
<sup>4</sup> - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой через 6 месяцев после лечения; при  $p < 0,05$

У больных с андрогенной алопецией не смотря на то, что имеются положительные тенденции к увеличению количества волос (рисунки 5.8; 5.9; 5.10), сравнительный анализ показал, что данные фототрихограммы ниже, чем у больных андрогенной алопецией, получивших комплексное лечение с применением биомиметических пептидов (таблица 5.4). У этих пациентов достоверно увеличилось количество волос, находящихся в стадии анагена, однако не выявлено достоверного увеличения общего количества волос. Таким образом, у больных группы сравнения хотя и отмечалась тенденция к увеличению количества волос после проведенного лечения, однако при сравнении данных фототрихограммы через 2 и через 6 месяцев после окончания лечения не отмечено статистически достоверной разницы в количестве волос, что указывает на отсутствие пролонгированного эффекта у больных группы сравнения.



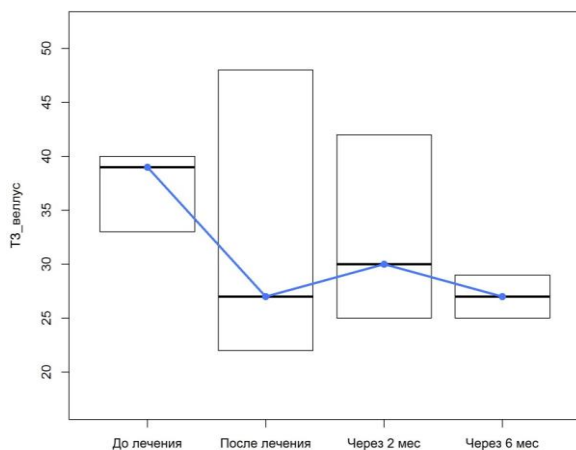
**Рисунок 5.8.**График динамики общего количества волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией (группы сравнения) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – общее количество волос на 1 см<sup>2</sup>.*



**Рисунок 5.9.**График динамики анагеновых волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией (группы сравнения) на фоне комплексного лечения

*Примечание – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – количество анагеновых волос (%).*



**Рисунок 5.10.**График динамики веллусных волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией (группы сравнения) на фоне комплексного лечения

*Примечание* – прямоугольники соответствуют границам 25% и 75% квартилей, черные горизонтальные линии – медиане. По оси абсцисс – временные интервалы, по оси ординат – количество веллусных волос (%).

## 5.2. Сравнительный анализ экспрессии факторов роста после комплексного лечения

5.2.1. Сравнительный анализ экспрессии факторов роста (*VEGF*, *KGF*, *EGF*, *TGF-β1*) у пациенток с телогенным выпадением волос после комплексного лечения

Относительная площадь экспрессии EGF в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $19,96 \pm 3$ . Исходный показатель экспрессии EGF у женщин с телогенным выпадением волос ( $18,89 \pm 0,46$ ) не отличался от показателя здоровых ( $p=0,830$ ). После проведения комплексной терапии, включающей медикаментозное и местное лечение, экспрессия EGF повысилась до  $27,66 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения женщин с телогенным выпадением волос, также отмечалось повышение экспрессии EGF после комплексной медикаментозной терапии с  $19,8(19,19;20,24)$  до  $21,37(20,32;22,67)$  ( $p < 0,05$ ).

В результате проведенной терапии отмечено повышение исходно нормальной экспрессии EGF в коже волосистой части у пациенток с телогенным выпадением волос, как в основной группе, так и в группе сравнения.



Относительная площадь экспрессии VEGF в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $68,53 \pm 1,08$ . В коже волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос основной и группы сравнения экспрессия VEGF была достоверно ниже показателей здоровых женщин и достигала  $26,91 \pm 0,66$  и  $26,1(25,57; 26,88)$  соответственно. После проведенного комплексного лечения отмечалось значительное увеличение экспрессии VEGF в коже волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос основной группы до  $32,26(32,22; 32,84)$  ( $p < 0,05$ ), тем самым экспрессия VEGF повысилась на 5,35%. В группе контроля наблюдалось увеличение экспрессии VEGF всего на 0,73%.

Относительная площадь экспрессии KGF в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $47,68 \pm 0,93$ . В коже волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос основной и группы сравнения экспрессия KGF была достоверно ниже показателей здоровых женщин и достигала  $35,65 \pm 0,63$  и  $36 \pm 0,75$  соответственно. После проведенного комплексного лечения экспрессия KGF в коже волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос основной группы снизилась до  $25,59 \pm 0,83$  ( $p < 0,05$ ). В группе контроля наблюдалось увеличение экспрессии KGF всего на 1% ( $p < 0,05$ ).

При изучении динамики TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы женщин с телогенным выпадением волос основной и группы сравнения, отмечалось достоверное снижение экспрессии TGF- $\beta$ 1 в обеих группах ( $p < 0,05$ ) (таблицы 5.5; 5.6).

**Таблица 5.5.**

Показатели экспрессии факторов роста у пациенток с телогенным выпадением волос (основная группа) до и после лечения

Показатель	VEGF, %	KGF, %	EGF, %	TGF- $\beta$ 1, %
До лечения	$26,91 \pm 0,66$	$35,65 \pm 0,63$	$18,89 \pm 0,46$	$64,67 \pm 0,51$
После лечения	$32,26(32,22; 32,84)^*$	$25,59 \pm 0,83^*$	$27,66 \pm 0,6^*$	$52,97 \pm 0,65^*$

\* - статистически значимые различия между показателями до и после лечения при  $p < 0,05$

**Таблица 5.6.**

Показатели экспрессии факторов роста у пациенток с телогенным выпадением волос (группа сравнения) до и после лечения

Показатель	VEGF, %	KGF, %	EGF, %	TGF-β1, %
До лечения	26,1 (25,57; 26,88)	36±0,75	19,8(19,19;20,24)	64±0,86
После лечения	26,83±2,15*	37±0,83*	21,37(20,32;22,67)*	55,27±2,14*

\* - статистически значимые различия между показателями до и после лечения при  $p < 0,05$

### 5.2.2. Сравнительный анализ экспрессии факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF-β1) у пациенток с андрогенной алопецией после комплексного лечения

Относительная площадь экспрессии EGF в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $19,96 \pm 3$ . Исходный показатель экспрессии EGF у женщин с андрогенной алопецией ( $20,74 \pm 3,87$ ) не отличался от показателя здоровых ( $p = 0,204$ ) (таблицы 5.9; 5.10). После проведения комплексной терапии, включающей медикаментозное и местное лечение, экспрессия EGF повысилась до  $52,93 \pm 0,98$  ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения женщин с андрогенной алопецией, также отмечалось повышение экспрессии EGF после комплексной медикаментозной терапии с  $21,17 \pm 0,53$  до  $23 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$ ).

В результате проведенной терапии отмечено повышение исходно нормальной экспрессии EGF в коже волосистой части у пациенток с андрогенной алопецией как в основной группе, так и в группе сравнения.

Относительная площадь экспрессии VEGF в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $68,53 \pm 1,08$ . В коже волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией основной и группы сравнения экспрессия VEGF была достоверно ниже показателей здоровых женщин и составляла  $34,02 \pm 0,84$  и  $30,67 \pm 0,49$  соответственно. После проведенного комплексного лечения отмечалось значительное увеличение экспрессии VEGF в коже волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией основной группы до  $43,56 \pm 0,52$  ( $p < 0,05$ ), тем самым экспрессия VEGF повысилась на 9,54%. В группе контроля также наблюдалось увеличение экспрессии VEGF ( $32,53 \pm 2,15$ ) на 1,86% (таблицы 5.9; 5.10).

Относительная площадь экспрессии KGF в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $47,68 \pm 0,93$ . В коже волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией основной и группы сравнения экспрессия KGF была достоверно ниже показателей здоровых женщин и составляла  $24,2 \pm 2,59$  и  $24,2 \pm 0,5$  соответственно. После проведенного комплексного лечения, показатель экспрессии KGF в коже волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией основной группы повысился и составил  $42,2 \pm 0,61$  ( $p < 0,05$ ). В группе контроля наблюдалось незначительное увеличение экспрессии KGF до  $27 \pm 2,56$  ( $p < 0,05$ ) (таблицы 5.7; 5.8).

Относительная площадь экспрессии TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы у здоровых женщин составила  $51,72 \pm 2,21$ . При изучении динамики TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы женщин с андрогенной алопецией основной и группы сравнения, отмечалось достоверное снижение экспрессии TGF- $\beta$ 1 в обеих группах до  $48,42 \pm 1,07$  и  $50,06$  ( $49,34; 51,41$ ) соответственно. Таким образом, после проведенного комплексного лечения обеих групп экспрессия TGF- $\beta$ 1 приблизилась к показателям здоровых лиц.

Анализируя полученные данные, мы можем отметить, что оба используемых метода терапии выпадения волос уменьшают экспрессию TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы.

**Таблица 5.7.**

Показатели экспрессии факторов роста у пациенток с андрогенной алопецией (основная группа) до и после лечения

Показатель	VEGF, %	KGF, %	EGF, %	TGF- $\beta$ 1, %
До лечения	$34,02 \pm 0,84$	$24,2 \pm 2,59$	$20,74 \pm 3,87$	$56,44 \pm 2,31$
После лечения	$43,56 \pm 0,52^*$	$42,2 \pm 0,61^*$	$52,93 \pm 0,98^*$	$48,42 \pm 1,07^*$

\* - статистически значимые различия между показателями до и после лечения при  $p < 0,05$

**Таблица 5.8.**

Показатели экспрессии факторов роста у пациенток с андрогенной алопецией (группа сравнения) до и после лечения

Показатель	VEGF, %	KGF, %	EGF, %	TGF-β1, %
До лечения	30,67±0,49	24,2±0,5	21,17±0,53	55,78±0,94
После лечения	32,53±2,15*	27±2,56*	23±0,71*	50,06(49,34;51,41)*

\* - статистически значимые различия между показателями до и после лечения при  $p < 0,05$

Во всех группах исследования до лечения показатель VEGF был ниже, чем после лечения. Можно сделать вывод, что после проводимой терапии улучшается перифолликулярная васкуляризация, что приводит к улучшению кровоснабжения и способствует усилению роста волос.

Учитывая факт, что TGF-β является мощным ингибитором роста различных типов клеток, в том числе большинства эпителиальных клеток, снижение экспрессии TGF-β1 в коже волосистой части головы у пациентов основных групп и групп сравнения, свидетельствует о том, что уровень апоптоза в коже волосистой части головы у пациенток после лечения ниже по сравнению с образцом до лечения.

Фактор роста KGF по данным научной литературы является малоизученным фактором в развитии алопеции, возможно неоднозначность его экспрессии связана с какими-либо неизученными молекулярными сигнальными механизмами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Андрогенная алопеция и телогенное выпадение волос являются основными причинами поредения волос. Поредение и истончение волос отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов, вызывает у них серьезные психологические проблемы и неврологические расстройства.

Телогенное выпадение волос характеризуется диффузным выпадением телогеновых волос на волосистой части головы, которое, как правило, происходит через 2-3 месяца после иницирующего воздействия (Messenger A.G., 2010). В большинстве случаев заболевание протекает субклинически и истинная заболеваемость и распространенность не известна (Harrison S., 2002; Sinclair R.D., 1999). Телогенное выпадение волос может протекать остро (длительность заболевания до 6 месяцев), хронически (6 месяцев и более) или хронически-рецидивирующе (Bergfeld W.F., 2001; Bergfeld W.F., 2008).

Андрогенной алопеции подвержены как мужчины, так и женщины, причем у мужчин заболевание встречается чаще. В основе патогенеза заболевания лежит действие местных и системных андрогенов, трансформирующих терминальные фолликулы волосистой части головы в велусоподобные, следствием чего является истончение волос (Ellis J.A., 2002). Данные изменения сочетаются с нарушениями волосяного цикла. Появление коротких волос, которые не достигают достаточной длины, при андрогенной алопеции происходит в результате сокращения продолжительности анагена и удлинения латентной фазы – кеногена (Messenger A.G., 2010; Клаус Вольф, 2012).

Таким образом, изменения волосяного цикла являются одним из ключевых элементов патофизиологического процесса как при андрогенной алопеции, так и при телогенном выпадении волос (Headington J.T., 1993; Kaufman K.D., 2002; Randall V.A., 2007).

В настоящее время исследования в области цитогенетики и гистологии значительно расширили представления о морфологии и физиологии волосяного фолликула. Детально изучены процессы регресса и регенерации волосяного фолликула. Однако до сих пор остается неизвестным процесс ингибиции и

индукции фазы анагена. Исследование этого вопроса позволит понять процесс нормального роста волос, объяснить нарушение ритма смены волос и на основе, полученных знаний, разработать патогенетические средства для лечения больных алопецией.

Цель настоящего исследования заключалась в оптимизации терапии андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос с учетом клинической картины и иммуногистохимических изменений в волосяном фолликуле.

В соответствии с поставленными целью и задачами исследования на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации было исследовано 60 пациенток, от 20 до 56 лет (средний возраст  $38,85 \pm 7,71$  лет), с продолжительностью заболевания  $8,84 \pm 6,11$  лет. Из них с диагнозом телогенное выпадение волос (30 женщин) и андрогенная алопеция (30 женщин).

В зависимости от метода терапии больные были разделены на две группы: основную и группу сравнения, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям. В каждую группу вошли 30 пациенток, с верифицированным диагнозом телогенное выпадение волос или андрогенная алопеция.

Всем пациентам было проведено комплексное клиническое, инструментальное, патоморфологическое и иммуногистохимическое обследования кожи волосистой части головы.

При клиническом обследовании кожи волосистой части головы проводилась оценка видимого поредения, истончения стержня волос, выраженности салоотделения, наличия патологических высыпаний кожи волосистой части головы.

Всем пациентам была проведена трихоскопия и фототрихография для оценки плотности, диаметра волос в андрогензависимой и андрогеннезависимой зонах волосистой части головы, расчета процента vellusных и терминальных волос, расчета процентного соотношения и оценка распределения волос в фолликулярных юнитах в исследуемых зонах, подсчета процента анагеновых,

телогеновых волос, веллусных волос среди анагеновых и телогеновых волос, подсчета общего количества волос на голове пациента, расчета скорости роста волос.

В процессе выполнения патоморфологического и иммуногистохимического обследования кожи волосистой части головы материалом для исследования служили биоптаты кожи волосистой части головы. Взятие кожи у больных алопецией проводилось путем панч-биопсии при обязательном добровольном согласии пациента до начала терапии и через 2 месяца от начала терапии. До начала лечения биоптаты брали из теменной области. Через 2 месяца биоптаты брали из участков, расположенных в непосредственной близости от места проведения первой панч-биопсии.

Иммуногистохимическое исследование проводили иммунофлюоресцентным методом, по стандартной методике. Экспрессию факторов роста: VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 исследовали в коже волосистой части головы 30 больных андрогенной алопецией, 30 больных телогенным выпадением волос. В качестве контроля были взяты образцы кожи волосистой части головы 15 здоровых респондентов.

После проведения диагностики пациентам основной группы было назначено комплексное курсовое лечение (L-цистин, витамины группы B, гомеопатический препарат и биомиметические пептиды на кожу волосистой части головы). Пациентам группы сравнения была назначена аналогичная лекарственная терапия, но без применения лосьона на основе биомиметических пептидов на кожу волосистой части головы.

Период наблюдения больных после лечения составил 6 месяцев и включал оценку клинической эффективности лечения и контрольное проведение трихоскопии и фототрихографии через 2 и 6 месяцев.

Субъективно обе схемы лечения больными переносились хорошо, побочных эффектов отмечено не было, ни один пациент не был исключен из группы наблюдения.

Согласно данным анамнеза, у больных андрогенной алопецией отмечается хроническое течение заболевания, у пациентов с телогенным выпадением волос – хроническо-рецидивирующее. При анализе течения заболевания выявлен внесезонный характер у 17 (56,67%) пациенток с телогенным выпадением волос, у 19 (63,33%) женщин с андрогенной алопецией.

Телогенное выпадение волос преобладает у женщин молодого возраста, при этом наиболее частыми причинами выпадения волос являются психологический стресс ( $n=12$ ; 40%) и роды ( $n=6$ ; 20%). Среди пациенток с андрогенной алопецией 14 (46,66%) связывали появление заболевания со стрессом. Большинство пациентов не могли назвать конкретный фактор, ставший, по их мнению, пусковым в развитии заболевания.

В семейном анамнезе заболевания волос прослежены у 19 (63,33%) женщин с андрогенной алопецией и 11 (30%) женщин с телогенным выпадением волос.

Самостоятельно принимали внутрь различные лечебные комплексы и проводили лечение наружными средствами для ухода за волосами 10 (33,33%) и 13 (43,33%) женщин телогенным выпадением волос, 17 (56,67%) и 16 (53,33%) женщин с андрогенной алопецией, соответственно. Несмотря на ранее проводимое комплексное лечение, выраженного терапевтического эффекта больные не отмечали, что еще раз подтверждает актуальность поиска новых лечебных средств.

По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток с телогенным выпадением волос выявлено нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ( $37,02 \pm 11,26$  в теменной области,  $24,49 \pm 6,52$  в затылочной области); у женщин с андрогенной алопецией выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области ( $242,74 \pm 68,63$ ), изменение процентного соотношения терминальных и веллусных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения веллусных волос (33 (32;38,5) в теменной области, 25 (21;27,75) в затылочной области), нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос,



находящихся в телогене ( $44,28 \pm 15,56$  в теменной области,  $24,87 \pm 15,07$  в затылочной области).

Гистологическая картина кожи волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос сопровождается патоморфологическими изменениями. При этом отмечается изменение экспрессии факторов роста по сравнению со здоровыми: статистически значимое значение имеет снижение экспрессии факторов VEGF, KGF и повышение TGF- $\beta$ 1. Разница в показателях экспрессии EGF статистически не достоверна.

Гистологическая картина кожи волосистой части головы при андрогенной алопеции у женщин характеризуется уменьшением размеров волосяного фолликула и сальной железы при отсутствии фиброза и воспалительных инфильтратов. Установлено изменение экспрессии факторов роста по сравнению со здоровыми лицами: статистически значимое значение имеет снижение экспрессии факторов VEGF, KGF и повышение TGF- $\beta$ 1. Разница в показателях экспрессии EGF статистически не достоверна.

При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия экспрессии по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1). Таким образом, экспрессия факторов роста у женщин различна в зависимости от клинической формы алопеции.

Таким образом, экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы зависит от клинической формы алопеции и течения заболевания.

Экспрессия факторов роста имеет различную интенсивность в зависимости от возраста и начала заболевания. Факторы роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 достоверно выше в молодом возрасте, а KGF и TGF- $\beta$ 1 в начале заболевания.

На развитие телогенного выпадения волос оказывают влияние все изучаемые факторы роста волос (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1). Снижение показателей VEGF, KGF, EGF и увеличение TGF- $\beta$ 1 увеличивает вероятность развития телогенного выпадения волос. При анализе многофакторной модели,

установлено, VEGF( $\eta^2 = 0,836328$ ,  $p < 0,05$ ) оказывает наибольшее влияние на развитие данной алопеции, а EGF( $\eta^2 = 0,130318$ ,  $p < 0,05$ ) в наименьшей степени.

На развитие андрогенной алопеции у женщин статистически значимое влияние оказывают VEGF, KGF, TGF- $\beta$ 1. Снижение показателей VEGF, KGF и увеличение TGF- $\beta$ 1 увеличивает вероятность развития андрогенной алопеции у женщин. При этом VEGF ( $\eta^2 = 0,595864$ ,  $p < 0,05$ ) оказывает наибольшее влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин и в наименьшей степени – KGF( $\eta^2 = 0,127408$ ,  $p < 0,05$ ). Факторы роста TGF- $\beta$ 1( $\eta^2 = 0,016131$ ,  $p = 0,417$ ) и EGF( $\eta^2 = 0,039376$ ,  $p = 0,202$ ) как предикторы развития данной алопеции не являются статистически значимыми.

При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии у пациенток основной группы с телогенным выпадением волос до и после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области, уменьшение процента волос, находящихся в стадии телогена и увеличение процента волос в стадии анагена, увеличение диаметра волос, как в теменной, так и в затылочной области ( $p < 0,05$ ). При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии через 2 месяца после проведенного лечения, было выявлено статистически достоверное увеличение общего количества волос и фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр в теменной области. При сравнении результатов трихоскопии и фототрихографии до лечения и через 6 месяцев после лечения, установлено статистически достоверное увеличение общего количества волос на 19,3% и фолликулярных юнитов на квадратный сантиметр на 13,7% в теменной области, увеличение процента волос в стадии анагена, как в теменной (на 26,12%), так и в затылочной области (на 13,6%), а также увеличение диаметра волос в затылочной области ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что только в этой группе показатели фототрихограммы достигли показателей нормы. Анализ показателей фототрихограммы позволил сделать вывод, что у больных телогенным выпадением волос уменьшается выпадение волос за счет стимуляции и удлинения фазы анагена и, следовательно,

сокращения стадии телогена. Инициацию стадии анагена подтверждает объективный факт появления юных волос, а увеличение количества юнитов за период лечения указывает на удлинение периода анагена.

У больных телогенным выпадением волос группы сравнения, несмотря на то, что динамика процесса на фоне лечения демонстрирует положительный результат данные фототрихограммы, у большинства пациенток не достигли нормативных показателей и оказались ниже, чем в основной группе, показатель анагеновых волос увеличился на 17,96% в теменной и на 8,49% в затылочной областях.

У женщин основной группы исследования с андрогенной алопецией отмечался положительный эффект. Также как и у пациенток основной группы с телогенным выпадением волос, увеличилось количество волос в стадии роста в теменной на 45,17% и на 13,14% в затылочной области. Таким образом, по окончании курса терапии общее количество волос увеличилось на 28,33% в теменной области и на 22,37% в затылочной области. В отличие от пациенток с телогенным выпадением волос, у больных андрогенной алопецией регистрировалось больше юных волос ( $n=5$ ; 33,3%) и общее количество волос увеличилось на 50,7%. В этой группе также отмечалось нарастающее количество фолликулярных юнитов, что демонстрирует удлинение фазы анагена. Необходимо отметить, что имелись достоверные отличия коэффициента соотношения терминальных и веллусных волос у больных андрогенной алопецией. Положительные результаты терапии подтверждают тот факт, что количество веллусных волос уменьшилось на фоне увеличения числа терминальных. У данных больных увеличение количества волос достигается за счет сокращения стадии кеногена и телогена и за счет инициации фазы анагена. Вследствие этого можно сделать вывод о высоком стимулирующем эффекте комплексной терапии гомеопатического препарата, L –цистеина, витаминов группы В и биомиметических пептидов на рост волос, однако при наличии большого количества веллусных волос недостаточно одного курса терапии.

У больных с андрогенной алопецией группы сравнения не смотря на то, что имеются положительные тенденции к увеличению количества волос, сравнительный анализ показал, что данные фототрихограммы ниже, чем у больных андрогенной алопецией основной группы. У этих пациентов достоверно увеличилось количество волос, находящихся в стадии анагена, однако не выявлено достоверного увеличения общего количества волос. Таким образом, у больных группы сравнения хотя и отмечалась тенденция к увеличению количества волос после проведенного лечения, однако при сравнении данных фототрихограммы через 2 и через 6 месяцев после окончания лечения не отмечено статистически достоверной разницы в количестве волос, что указывает на отсутствие пролонгированного эффекта у больных группы сравнения.

Сравнительный анализ факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1) у больных алопециями после комплексного лечения, показал, что во всех группах исследования до лечения показатель VEGF был ниже, чем после лечения. Можно сделать вывод, что после проводимой терапии улучшается перифолликулярная васкуляризация, что приводит к улучшению кровоснабжения и способствует усилению роста волос. Снижение экспрессии TGF- $\beta$ 1 в коже волосистой части головы у пациентов основных групп и групп сравнения, свидетельствует о том, что уровень апоптоза в коже волосистой части головы у пациентов после лечения ниже по сравнению с образцом до лечения. Неоднозначные результаты экспрессии были получены по фактору роста KGF, возможно это связано с какими-либо неизученными молекулярными сигнальными механизмами.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено изменение экспрессии факторов роста VEGF, KGF, TGF- $\beta$ 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми ( $p \leq 0,05$ ). У женщин с телогенным выпадением волос и андрогенной алопецией уровень экспрессии факторов роста VEGF и KGF ниже, а TGF- $\beta$ 1 выше по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ).

2. Выявлена взаимосвязь клинической формы алопеции ( $p \leq 0,05$ ), возраста ( $p \leq 0,05$ ), длительности и тяжести течения заболевания ( $p \leq 0,05$ ) и экспрессии факторов роста. У пациенток с андрогенной алопецией уровень экспрессии VEGF, EGF выше, чем у пациенток с телогенным выпадением волос ( $p \leq 0,05$ ). Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- $\beta$ 1 достоверно выше в молодом возрасте ( $p \leq 0,05$ ), а KGF и TGF- $\beta$ 1 в начале заболевания ( $p \leq 0,05$ ).

3. На развитие телогенного выпадения волос у женщин наибольшее влияние оказывает снижение экспрессии фактора роста VEGF, в наименьшей степени снижение экспрессии факторов роста TGF- $\beta$ 1, KGF и EGF. На развитие андрогенной алопеции у женщин наиболее значимое влияние оказывает снижение экспрессии фактора роста VEGF и в меньшей степени – снижение экспрессии KGF. Факторы роста TGF- $\beta$ 1 и EGF не являются предикторами развития андрогенной алопеции у женщин.

4. Комплексная терапия (L-цистин, витамины группы B, гомеопатический препарат и биомиметические пептиды) является эффективным методом лечения андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос у женщин. В результате терапии у пациенток с телогенным выпадением волос показатели фототрихограммы достигли нормы ( $p < 0,05$ ); у женщин с андрогенной алопецией достоверно увеличилось общее количество волос и фолликулярных юнитов, снизилось количество vellusных волос и волос, находящихся в стадии телогена в теменной области ( $p < 0,05$ ). Комплексная терапия оказывает положительное влияние на экспрессию факторов роста при андрогенной алопеции и телогенном

выпадении волос. У всех больных повышается экспрессия VEGF ( $p < 0,05$ ) и снижается экспрессия TGF- $\beta$ 1 ( $p < 0,05$ ).

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется комплексное лечение телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции у женщин:

- медикаментозное лечение: пероральный прием препарата "Пантовигар", содержащего L-цистеин и витамины группы B, по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение 3 месяцев; препарат "Селенцин" по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через час после еды сублингвально в течение 2 месяцев;

- местная терапия: применение лосьона на основе биомиметических пептидов на кожу волосистой части головы с использованием дермороллера (длина игл 0,2 мм) 2 раза в неделю, продолжительностью 8 недель. Всего 16 процедур с интервалом между ними 3–4 дня. Комплекс биомиметических пептидов включает: Декапептид-18, Олигопептид-54, Декапептид-10, Октапептид-2, Декапептид-19, Олигопептид-71, Декапептид-28.

При лечении андрогенной алопеции у женщин рекомендуется повтор курсового лечения в зависимости от тяжести течения заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция/ М.: Медицинская книга. Н.Новгород: изд-во НГМА, 2000. – 192с.
2. Аль-Хадж Хассан Халед. Оптимизация терапии диффузной алопеции с учетом нарушения микроциркуляции и обмена микроэлементов: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 /Аль-Хадж Хассан Халед - Москва, 2010. – 111с.
3. Ахмеров Р., Зарудий Р., Рычкова И., Бочкова О.. Плазмолифтинг (Plasmolifting) – лечение возрастной атрофии кожи богатой тромбоцитами аутоплазмой. Эстетическая медицина – 2011, X(2). – С.181- 187.
4. Гаджигороева А.Г. Лечение пациентов с телогеновым выпадением волос// Вестник дерматологии и венерологии 2004, №4. – С.43-46.
5. Галлямова Ю.А., Халед Аль-Хадж Хассан. Нарушение микроэлементного состава волос у пациентов с диффузной алопецией. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.- 2008.- №4, с. 54-60.
6. Галлямова Ю.А. Стратегия и тактика лечения диффузного поредения волос // Эффективная фармакотерапия. – 2013.- № 25.- С. 24–28.
7. Един А.С. Диффузная телогеновая алопеция у женщин: ведущие этиопатогенетические факторы, дифференциальная диагностика и низкоинтенсивная лазеротерапия: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 / Един Антон Сергеевич - Москва, 2010. – 101с.
8. Залкинд Е.С. Болезни волос/ Медгиз. Ленинградское отделение, 1959. – 179с.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.:Фолиант, 2008. – 551 с.
- 10.Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 т. / Общ. ред. акад. А.А. Кубановой; пер. с англ.; – М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – Т.1. – 2013. – 807-823 с.
- 11.Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Руководство для врачей и студентов. – Москва: Изд «Медицина», 2008. – 753 с.

12. Кубанова А.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекции, передающихся половым путем / А. А. Кубанова, В. И. Кисина, Л. А. Блатун. — М.: Литерра, 2005. — С. 881.
13. Кондрахина И. Н. Лечение пациентов с заболеваниями волос обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмой крови (ррр), в качестве сочетанного метода. Тезисы научных работ V Всероссийский конгресс дерматовенерологов и косметологов, г. Казань 17-20 сентября 2013 г.
14. Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Борьба за волосы. — М.: 1999. — 102с.
15. Мареева А.Н. Роль полиморфизма гена андрогенового рецептора и неслучайной инактивации хромосомы X в патогенезе андрогенной алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010.- № 6.- С. 130–134.
16. Мареева А.Н. Оптимизация тактики ведения женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией с учетом уровня стероидных гормонов и молекулярно-генетических факторов: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 / Мареева Анастасия Николаевна - Москва, 2013. — 129с.
17. Молчанова О.В. Оптимизация терапии диффузной алопеции и ониходистрофии на основании изучения обмена кальция: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.10 / Молчанова Ольга Владимировна - Москва, 2007. — 130с.
18. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. — М: Медлит, 2006. — 752с.
19. Озерская О.С. Мезотерапия // Вест. дерматол. и венерол.-2003. -№ 5.
20. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. — М. «Медицина», 1995.
21. Пальцев М.А. Цитокины. от теории к практике. Вестник Российской академии наук. — 2004, 66(12).
22. Пащенко Е.Ю. Морфофункциональные изменения кожи волосистой части головы у больных диффузной алопецией на фоне комплексной терапии : дис. ...канд. мед. наук.: 14.01.10 / Пащенко Екатерина Юрьевна - Москва, 2014. — 102 с.



23. Самцов А.В., Божченко А.А. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. – 2006.- Т. 14.- № 15(267).- С. 1141–1144.
24. Селянина О. Мезотерапия при алопеции // Журн. по прикладной эстетике. - 2005. - № 4. - С. 130-134.
25. Соколовский Е.В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии/ СПб.: СОТИС, 2003. – 176с.
26. Судаков К.В. Нормальная физиология. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 920с.
27. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
28. Хабер Р. С., Стау Д.Б. Трансплантация волос/ М.: ООО «Ред Эсливер», 2009-219 с.
29. Хавинсон В.Х., Кветная Т.В. Регуляторные пептиды и гомеостаз // Рос. хим. ж. 2005. - т. XLIX. - № 1. - С. 112-117.
30. Akiyama M., Smith L.T. Growth factor and growth factor receptor localization in the hair follicle bulge and associated tissue in human fetus. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 391—6.
31. Andl T., Reddy S.T., Gaddapara T., Millar S.E. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell*. 2002 May;2(5):643-53.
32. Apache P.G. Eczematous dermatitis of the scalp. In: Zviak C, ed. *The Science of Hair Care*. New York, NY: Marcel Dekker, 1986: 513–521.
33. Baker J., Liu J.-P., Robertson E.J., Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73–82.
34. Ballaun C., Weninger W., Uthman A. et al. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 7–10.
35. Bartels N.G., Jahnke I., Patzelt A., et al. Hair shaft abnormalities in alopecia areata evaluated by optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 2011; 17: 201–205.

36. Belleudi F., Ceridono M., Capone A., et al. The endocytic pathway followed by the keratinocyte growth factor receptor. *Histochem Cell Biol* 2002; 118: 1–10.
37. Bergfeld W.F., Mulinari-Brenner F. Shedding: how to manage a common cause of hair loss. *Cleve Clin J Med* 2001; 68: 256–261.
38. Bergfeld W.F. Chapter 9. Telogen effluvium. In: McMichael J, Hordink MK, eds. *Hair and Scalp Diseases: Medical, Surgical, and Cosmetic Treatments*. London, UK: Informa Health Care; 2008: 119–136.
39. Bhanot S., Alex J.C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18: 27–33.
40. Blanpain C., Lowry W.E., Geoghegan A., Polak L., Fuchs E. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell* 2004; 118: 635–648.
41. Blume-Peytavi U. S1 Guideline for Diagnostic Evaluation in Androgenetic Alopecia in Men, Women and Adolescents/ U. Blume-Peytavi, A. Blumeyer, A. Tosti et al. // *The British Journal of Dermatology* 2011; 164(1): 5–15.
42. Blume-Peytavi U., Lonnfors S., Hillmann K., et al. A randomized double-blind placebocontrolled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5): 794–800.
43. Blumeyer A., Tosti A., Messenger A., et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and men. *Journal of the German Society of Dermatology*, 2011 (Suppl 6), S1–S57.
44. Bogavac-Stanojevic N., Djurovic S., JelicIvanovic Z. Circulating transforming growth factorbeta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41(7): 893–898.
45. Botchkarev VA, Kishimoto J. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003;8:46–55

46. Böhlen P., Esch F., Baird A. et al. Acidic fibroblast growth factor (FGF) from bovine brain: amino-terminal sequence and comparison with basic FGF. *EMBO J.* 1985; 4: 1951–1956.
47. Bublil E.M., Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2007; 19: 124-134.
48. Burke B.M., Cunliffe W.J. Oral spironolactone therapy for female patients with acne, hirsutism or androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 1985; 112(1): 124-125.
49. Capone A, Visco V, Belleudi F, et al. Up-modulation of the expression of functional keratinocyte growth factor receptors induced by high cell density in the human keratinocyte HaCaT cell line. *Cell Growth Differ* 2000; 11: 607–14.
50. Caserini M., Radicioni M., Annoni O., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of finasteride topical solution after single and repeated dose in subjects with androgenetic alopecia. 42nd Annual ESDR Meeting; 18 – 22 September 2012; Venice.
51. Ceridono M., Belleudi F., Ceccarelli S., et al. Tyrosine 769 of the keratinocyte growth factor receptor is required for receptor signaling but not endocytosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 327: 523–32.
52. Chen C.C., Chuong C.M. Multi-layered environmental regulation on the homeostasis of stem cells: The saga of hair growth and alopecia. *J Dermatol Sci.* 2012; 66(1): 3–11.
53. Chen Y.G., Meng A.M. Negative regulation of TGF-beta signaling in development. *Cell. Res.* 2004; 14(6): 441-449.
54. Clegg C.H., Linkhart T.A., Olwin B.B., et al. Growth factor control of skeletal muscle differentiation: commitment to terminal differentiation occurs in G1 phase and is repressed by fibroblast growth factor. *J. Cell Biol.* 1987; 105: 949-956.
55. Cohen S., Elliot G.A. The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J. Invest. Dermatol.* 1963; 40:1–5.
56. Collins F., Biondo S., Sinclair R. *Bad hair day.* Melbourne, Australia, 2006: Lothan Books.

57. Conrad F., Paus R. Estrogens and the hair follicle. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2004; 2 (6):412–23.
58. Courtois M., Loussouarn G., Hourseau C. Aging and hair cycles. *Br J Dermatol* 1995; 132: 86–93.
59. Danilenko D.M., Ring B.D., Yanagihara D., et al. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am. J. Pathol* 1995; 147: 145-154.
60. de Rivero Vaccari J.P., Sawaya M.E., Brand F. 3rd et al. Caspase-1 level is higher in the scalp in androgenetic alopecia. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1033–1039.
61. Dehnhard M., Claus R., Munz O. et al. Course of epidermal growth factor (EGF) and insulin-like growth factor I (IGF-I) in mammary secretions of the goat during end-pregnancy and early lactation *Journal of Veterinary Medicine*. 2000; 47(9): 533-540.
62. Dinh Q.Q., Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging* 2007; 2(2): 189-99.
63. Dlugosz A.A., Cheng C., Denning M.F., et al. Keratinocyte growth factor receptor ligands induce transforming growth factor alpha expression and activate the epidermal growth factor receptor signaling pathway in cultured epidermal keratinocytes. *Cell Growth Differ* 1994; 5: 1283–92.
64. Dong Y., Zhang H.F., Chen H., et al. The cytokine secretion of peripheral blood mononucleocytes from patients infected with HCV. *Immunology* 2004; 20: 331-333.
65. du Cros D.L. Fibroblast growth factor influences the development and cycling of murine hair follicles. *Dev Biol* 1993; 156: 444–53.
66. Dupont J., Holzenberger M. Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth Defects Res C Embryo Today Rev* 2003; 69: 257–271.
67. Duque-Estrada B., Vincenzi C., Misciali C., Tosti A. Alopecia secondary to mesotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 707-9.
68. Ebling F.J.G. The biology of hair. *Dermatol Clin* 1987; 5 : 467-81.

- 69.El-Samahy M.H. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia / M.H. el-Samahy, M.A. Shaheen, D.E. Saddik et al.// *Int J Dermatol* 2009; Jun;48(6):584-7.
- 70.Ellis J. Genetic analysis of the male pattern baldness and the 5alpha-reductase genes/ J. Ellis, M. Stebbing, S. Harrap // *J Invest Dermatol* 1998;110:849–53.
- 71.Ellis J. The genetics of androgenetic alopecia/ J. Ellis, S. Harrap// *Clin Dermatol* 2001; 19: 149–54.
- 72.Ellis J.A., Sinclair R., Harrap S.B. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev in Mol Med* 2002; 4 (22):1–11.
- 73.Enshell-Seijffers D., Lindon C., Kashiwagi M., Morgan B.A. beta-catenin activity in the dermal papilla regulates morphogenesis and regeneration of hair. *Dev Cell*. 2010; 18: 633–642.
- 74.Eppley B.L., Woodell J.E., Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1502–8.
- 75.Eppley B.L., Pietrzak W.S., Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: e147–e159.
- 76.Essah P.A., Wickham E.P. 3rd, Nunley J.R., et al. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol* 2006;24:289-98.
- 77.Fei T., Chen Y.G. Regulation of embryonic stem cell self-renewal and differentiation by TGF-beta family signaling *Science China, Life Sci* 2010; 53: 497–503.
- 78.Feng X.H., Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659–693.
- 79.Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56(3): 794-814.
- 80.Fiedler V.C, Gray A.C. Chapter 10. Diffuse alopecia: telogen hair loss. In: Olsen EA, ed. *Disorders of Hair Growth: Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. New York, NY: McGraw-Hill Publishing; 2003. p. 303–320.

81. Fratini A, Powell BC, Hynd PI, Keough RA, Rogers GE. Dietary cysteine regulates the levels of mRNAs encoding a family of cysteine-rich proteins of wool. *J Invest Dermatol* 1994; 102:178–185.
82. Freedman S.B, Isner J.M. Therapeutic Angiogenesis for Coronary Artery Disease. Review. *Ann.Intern.Med.* 2002; 132: 54-71.
83. Fujie T., Katoh S., Oura H., et al. The chemotactic effect of a dermal papilla cell-derived factor on outer root sheath cells. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 206–12.
84. Gay D., Kwon O., Zhang Z. et al. Fgf9 from dermal  $\gamma\delta$ T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. Nature America, Inc 2013. Advance online publication.
85. Garza L.A., Liu Y., Yang Z., et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med* 2012;4(126):126ra34.
86. Gilmore S., Sinclair R. Chronic telogen effluvium is due to a reduction in the variance of anagen duration. *Australas J Dermatol.* 2010;51:163–7.
87. Goldman C.K., Tsai J.-C., Soroceanu L., Gillespie G.Y. Loss of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Alopecia Hair Follicles. *J Invest Dermatol* 1995; 104(5 Suppl): 18S-20S.
88. Gospodarowicz D., Massoglia S., Cheng J. et al. Effect of fibroblast growth factor and lipoproteins on the proliferation of endothelial cells derived from bovine adrenal cortex, brain cortex, and corpus luteum capillaries. *J Cell Physiol.* 1986; 127:121–136.
89. Grainger D.J. TGF-beta and atherosclerosis in man. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74(2):213–222.
90. Greco V., Chen T., Rendl M., Schober, M., et al. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell* 2009;4:155–169.
91. Grothey A., Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2009; 6: 507-518.
92. Guarrera M., Rebora A. Kenogen in Female Androgenetic Alopecia. *Dermatology* 2005;210:18–20.

93. Guo L, Degenstein L, Fuchs E. Keratinocyte growth factor is required for hair development but not for wound healing. *Genes Dev* 1996;10:165–75.
94. Guo L., Yu Q.C., Fuchs E. Targeting expression of keratinocyte growth factor to keratinocytes elicits striking changes in epithelial differentiation in transgenic mice. *EMBO J* 1993; 12: 973-986.
95. Habit T.B. Hair diseases // *Clinical Dermatology*. Second ed, Mosby Publishers, St Louis, 1990; 598-615.
96. Hamilton J.B. Patterned hair loss in men: types and incidence. *Ann NY Acad Sci* 1951; 53: 708-14.
97. Harris R., Chung E., Coffey R. EGF receptor ligands. *Experimental Cell Research*. 2003; 284: 2-1.
98. Harrison P., Cramer E.M. Platelet alpha-granules. *Blood Rev* 1993; 7: 52–62.
99. Harrison S., Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:389–395.
100. Harrison S, Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:361-7.
101. Headington J.T. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol*. 1993 Mar;129(3):356-63.
102. Hébert J.M., Rosenquist T., Götze J., et al. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell*. 1994 Sep 23;78(6):1017-25.
103. Hebert J.M. FGFs: Neurodevelopment's Jack-of-all-Trades - How Do They Do it? *Front Neurosci*. 2011;5:133.
104. Heilmann S., Kiefer A.K., Fricker N., et al. Androgenetic Alopecia: Identification of Four Genetic Risk Loci and Evidence for the Contribution of WNT Signaling to Its Etiology. *Journal of Investigative Dermatology* (2013) 133, 1489–1496.
105. Heldin C.H., Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283—316.
106. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002; 27(July (5)): 373–82.

107. Hosgood G. Wound healing: the role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Vet Surg* 1993; 22: 490–5.
108. Houck K.A., et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1806–1814.
109. Hsu Y.C., Pasolli H.A., Fuchs E. Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. *Cell* 2011; 144: 92-105.
110. Hu M.C., Qiu W.R., Wang Y., et al. FGF-18, a novel member of the fibroblast growth factor family, stimulates hepatic and intestinal proliferation. *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18: 6063–74.
111. Imamura T. Cyclic epithelial FGF18 signaling regulates hair cycle resting phase. 8<sup>th</sup> world congress for hair research. Abstract book. May 14-17, 2014 (11).
112. Inoue K., Aoi N., Yamauchi Y., et al. TGF- $\beta$ 2 is specifically expressed in human dermal papilla cells and modulates hair folliculogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 11-12 (13): 4643-4656.
113. Inui S., Fukuzato Y., Nakajima T., et al. Androgen-inducible TGF- $\beta$ 1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: a clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB J* 2002; 16: 1967-9.
114. Isner J.M., Vale P., Losordo D.W. et al. Angiogenesis and cardiovascular disease. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2001; 6(3): 145-170.
115. Itami S., Kurata S., Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 988–94.
116. Itami S., Inui S. Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005; 10(3): 209–11.
117. Itman C., Mendis S., Barakat B., Loveland K.L. All in the family: TGF- $\beta$  family action in testis development. *Reproduction* 2006; 132(2): 233–246.
118. Jindo T, Tsuboi R, Imai R, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates hair growth of mouse vibrissae in organ culture. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 306–9.



119. Jindo T, Tsuboi R, Takamori K, Ogawa H. Local injection of hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) alters cyclic growth of murine hair follicles. *J Invest Dermatol* 1998;110: 338–42.
120. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3–34.
121. Kamp H., Geilen C.C., Sommer C., Blume-Peytavi U. Regulation of PDGF and PDGF receptor in cultured dermal papilla cells and follicular keratinocytes of the human hair follicle. *Exp Dermatol* 2003; 12: 662–672.
122. Kang J.S., Zheng Z., Choi M.J., et al. The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(1):72-9.
123. Kantor J., Kessler L.J., Brooks D.G., Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 985-8.
124. Karlsson L., Bondjers C. Roles for PDGF-A and sonic hedgehog in development of mesenchymal components of the hair follicle. *Development* 1999; 126: 2611—21.
125. Kashiwagi M., Kuroki T., Huh N. Specific inhibition of hair follicle formation by epidermal growth factor in an organ culture of developing mouse skin. *Dev Biol.* 1997;189(1):22-32.
126. Katsuoka K, Schell H, Wessel B, Hornstein OP. Effects of epidermal growth factor, fibroblast growth factor, minoxidil and hydrocortisone on growth kinetics in human hair bulb papilla cells and root sheath fibroblasts cultured in vitro. *Arch Dermatol Res* 1987;279:247–50.
127. Kaufman K.D., Olsen E.A., Whiting D., et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(4 pt 1):578-589.
128. Kaufman K.D. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198:89–95.
129. Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M., et al. 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. *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 124: 877–85.

130. Khalil N. TGF- $\beta$ : from latent to active. *Microbes Infect* 1999; 1(15): 1255-1263.
131. Kim M.J., Lim C., Lee J.Y., et al. Visible-to-near IR quantum dot-based hypermulticolor high-content screening of herbal medicines for the efficacy monitoring of hair growth promoting and hair loss inhibition. *J Biomol Screen* 2013; 18: 462–73.
132. Kimura-Ueki M., Oda Y., Oki J., et al. Hair cycle resting phase is regulated by cyclic epithelial FGF18 signaling. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1338–1345.
133. Kligman A.M. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium. *Arch Dermatol* 1961; 83:175–198.
134. Klopčič B., Maass T., Meyer E., et al. TGF-beta superfamily signaling is essential for tooth and hair morphogenesis and differentiation. *Eur J Cell Biol* 2007; 86: 781–799.
135. Kozłowska U., Blume-Peytavi U., Kodelja V., et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 661–668.
136. Kwack M.H., Sung Y.K., Chung E.J., et al. Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008;128:262-9.
137. Lachgar S., Charveron M., Gall Y., Bonafe J.L. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998;138:407–11.
138. Lachgar S., Moukadiri H., Jonca F., et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor for hair dermal papilla cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 17–23.
139. Lawrence D.A. Transforming growth factor beta: a general review. *Eur. Cytokine Netw* 1996; 7(3): 363-374.
140. Leask A. TGF beta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74(2): 207–212.

141. Lee S.H., Yoon J., Shin S.H., et al. Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells. *PLoS One* 2012; 7(4): e34152.
142. Lee S.T., Minton T.J. An update on hair restoration therapy. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2009, 17: 287–294.
143. Lee W.S. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification/ W.S. Lee, B.I. Ro, S.P. Hong et al. // *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 37–46.
144. Lengg N., Heidecker B., Seifert B., Trüeb R. Dietary supplement increases anagen hair rate in women with telogen effluvium: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Therapy* 2007; 4(1): 59-65.
145. Leyden J., Dunlap F., Miller B., et al. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40(6 pt 1):930-937.
146. Li J., Yang Z., Li Z., et al. Exogenous IGF-1 promotes hair growth by stimulating cell proliferation and down regulating TGF- $\beta$ 1 in C57BL/6 mice in vivo. *Growth Hormone & IGF Research* 2014; 24: 89–94.
147. Li W., Lu Z.-F., Man X.-Y., et al. VEGF upregulates VEGF receptor-2 on human outer root sheath cells and stimulates proliferation through ERK pathway. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 8687–8694.
148. Li Z.J., Choi H.I., Choi D.K., et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012; 38: 1040-1046.
149. Licona-Limon P., Soldevila G. The role of TGF-beta superfamily during T cell development: new insights. *Immunol. Lett.* 2007; 109(1): 1-12.
150. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex/ E. Ludwig // *Br. J. Dermatol.* – 1977. – Vol. 97.– P. 247–254.
151. Lucky A.W., Piacquadio D.J., Ditre C.M., et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004;50 (4):541–53.

152. Madeddy P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration. *Exp Physiol*. 2005; 90(3): 315-326.
153. Madheswaran T., Baskaran R., Thapa R.K., et al. Design and in vitro evaluation of finasteride-loaded liquid crystalline nanoparticles for topical delivery. *AAPS PharmSciTech* 2013;14(1):45-52.
154. Man X.-Y., Yang X.H., Cai S.Q., et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human epidermal appendages: a comparison study by immunofluorescence. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 396-401.
155. Marchese C., Maresca V., Cardinali G., et al. UVB-induced activation and internalization of keratinocyte growth factor receptor. *Oncogene* 2003;22:2422–31.
156. Massague J., Chen Y.G. Controlling TGF-beta signaling. *Genes Dev* 2000; 14: 627–644.
157. Messenger A.G., Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *Br J Dermatol*. 2006 Nov;155(5):926-30.
158. Messenger A.G., de Berker D.A.R., Sinclair R.D. Chapter 66. Disorders of Hair. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. 8<sup>th</sup> ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications; 2010. p. 66.1–66.16.
159. Miao Y., Sun Y.B., Sun X.J., et al. Promotional effect of platelet-rich plasma on hair follicle reconstitution in vivo. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1868-76.
160. Millan F.A., Denhez F., Kondaiah P., et al. Embryonic gene expression patterns of TGFb1, b2 and b3 suggest different developmental functions in vivo. *Development* 1991; 111: 131–43.
161. Millar S.E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol*; 2002. 118, 216-225.
162. Miniaci M.C., Irace C., Capuozzo A., et al. Cysteine Prevents the Reduction in Keratin Synthesis Induced by Iron Deficiency in Human Keratinocytes. *J Cell Biochem*. 2016;117(2):402-12.
163. Mirmirani P. Managing hair loss in midlife women. *Maturitas* 2013; 74(2): 119–122.

164. Miettinen P J., Berger J.E., Meneses J., et al. Epithelial immaturity and multiorgan failure in mice lacking epidermal growth factor receptor. *Nature* 1995; 376: 337–341.
165. Moftah N., Moftah N., Abd-Elaziz G., et al. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(6): 686-93.
166. Moore G.P. Panaretto B.A., Carter N.B. Epidermal hyperplasia and wool follicle regression in sheep infused with epidermal growth factor. *J Invest Dermatol* 1985; 84(3): 172-5.
167. Moore G.P. Panaretto B.A., Robertson D. Effects of epidermal growth factor on hair growth in the mouse. *J Endocrinol* 1981; 88(2): 293-9.
168. Moriya A., Fukuwatari T., Sano M. et al. Different variations of tissue B-group vitamin concentrations in short- and long-term starved rats *British Journal of Nutrition* 2012; 107: 52–60.
169. Mounsey A.L., Reed, S.W. Diagnosing and treating hair loss. *American Family Physician*, 2009; 80(4), 356–362.
170. Mysore V. Mesotherapy in management of hair loss — Is it of any use? *Int J Trichology*. 2010; 2(1): 45–46.
171. Norwood O.T. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 1975;68:1359-70.
172. Nuvoli B., Galatii R.. Cyclooxygenase-2, epidermal growth factor receptor and aromatase in malignant mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2013; 12(6): 844-52.
173. Olsen E.A. The middle part an important physical due to the diagnosis of androgenetic alopecia in women / E.A. Olsen // *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 48: 253-262.
174. Olsen E.A. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss/ E.A. Olsen // *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 253–62.

175. Ostrovsky O., Berman B., Gallagher J., et al. Differential effects of heparin saccharides on the formation of specific fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor complexes. *J Biol Chem* 2002;277: 2444–53.
176. Ota Y., Saitoh Y., Suzuki S., et al. Fibroblast growth factor 5 inhibits hair growth by blocking dermal papilla cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 169–176.
177. Ozeki M., Tabata Y. In vivo promoted growth of mice hair follicles by the controlled release of growth factors. *Biomaterials* 2003; 24: 2387–2394.
178. Panchaprateep R., Asawanonda P. Lower levels of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in balding scalps. 8<sup>th</sup> world congress for hair research. Abstract book. May 14-17, (2014) 20.
179. Pasricha J.S. *Treatment of Skin Diseases // Fourth ed*, Oxford and IBH Publishers, New Delhi, 1991; 220-32.
180. Paus R., Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341: 491–497.
181. Paus R., Olsen E.A., Messenger A.G. Hair growth disorders. In: Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J., editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. USA; The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008. p. 753-77.
182. Philpott M.P., Sanders D., Westgate G.E., et al. Human hair growth in vitro: a model for the study of hair follicle biology. *J Dermatol Sci* 1994; 7: S55–S72.
183. Pi L.-Q., Jin X.-H., Hwang S.T., et al. Pro-apoptotic mechanism of TGF-beta in human hair follicle epithelial cells. 8<sup>th</sup> world congress for hair research. Abstract book. May 14-17, (2014): 45.
184. Piérard-Franchimont C., Piérard G.E. Teloptosis, a turning point in hair shedding biorhythms. *Dermatology* 2001;203:115–117.
185. Plikus M. V., Mayer, J. A., de la Cruz, D., et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008;451: 340-344.
186. Plikus M. V. New activators and inhibitors in the hair cycle clock:targeting stem cells' state of competence. *J. Invest. Dermatol* 2012; 132: 1321-1324.

187. Price V.H. Treatment of hair loss. *N Engl J Med.* 1999;341(13):964-973.
188. Quercetani R.,Rebora A.E.,Fedi M.C.,et al. Patients with profuse hair shedding may reveal anagen hair dystrophy: a diagnostic clue of alopecia areata incognita. *J Eur Acad Dermatol Venereol*2011; 25(7): 808-10.
189. Rabbani P., Takeo M., Chou W., et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. *Cell* 2011; 145: 941–955.
190. Rahimi-Ardabili B., Pourandarjani R., Habibollahi P., et al. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol.*2006; 6:7.
191. Randall V.A. Role of 5 alpha-reductase in health and disease.*Baillieres Clin Endocrinol Metab.*1994Apr; 8(2): 405-31.
192. Randall V.A. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2007; 18: 274–285.
193. Raudrant D., Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs.*2003;63(5):463-492.
194. Rebora A., Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology* 2002; 205: 108-10.
195. Rebora A, Guarrera M: Teloptosis and kenogen: Two new concepts in trichology. *Arch Dermatol* 2004;140:619–620.
196. Richardson G.D., Bazzi H.,Fantauzzo K.A.,Waters J.M. et. al.*Development* 2009; 136(13): 2153–2164.
197. Rognoni E., Widmaier M.,Jakobson M., et al. Kindlin-1controlsWntand TGF-availabilitytoregulatecutaneousstemcellproliferation. *Nat Med.*2014 Apr;20(4):350-9.
198. Ross R., Raines E.W., Bowen-Pope D.E. The biology of platelet derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155-69.
199. Rook A., Dawber R. Chapter 5. Diffuse alopecia: endocrine, metabolic and chemical influences on the follicular cycle. In: Rook A, Dawber R, eds. *Diseases of the Hair and Scalp.* Oxford, UK: Blackwell Science Publications; 1982:115–145.

200. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Letters* 580 (2006); 2879–2887.
201. Ruchy J., Wanchai De-Eknamkul. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia. *Expert Opin. Ther. Targets* 2014; 18(7).
202. Rushton D.H. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 396-404.
203. Savage C.R.Jr., Hash J. H., Cohen, S. Epidermal growth factor. Location of disulfide bonds. *J Biol Chem* 1973; 247: 7612–7672.
204. Savin R.C. A method for visually describing and quantitating hair loss in male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 1992; 98:604.
205. Sawaya M., Price V. Different levels of 5 $\alpha$ -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 296-300.
206. Sawaya M.E., Shapiro J. Alopecia: unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18:177–86.
207. Sawaya M.E., Blume-Peytavi U., Mullins D.L. et al. Effects of finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 1–9.
208. Semalty M., Semalty A., Joshi G.P., Rawat M.S. Hair growth and rejuvenation: an overview. *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 123–132.
209. Sellheyer K., Bergfeld W.F. Histopathologic evaluation of alopecias. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:236-59.
210. Semenova E., Koegel H., Hasse S., et.al. Overexpression of mIGF-1 in Keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice. *Am J Pathol* 2008; 173: 1295–1310.
211. Schlessinger J. Ligand-Induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell.* 2002; 110(6): 669-672.
212. Schmid P., Cox D., Bilbe G., et al. Differential expression of TGF -1, -2, -3 genes during mouse embryogenesis. *Development* 1991; 111: 117–30.



213. Schmidt-Ullrich R., Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *BioEssays* 2005; 27: 247-261.
214. Shimokawa T., Furukawa Y., Sakai M. et al. Involvement of FGF18 gene in colorectal carcinogenesis, as a novel downstream target of the b-catenin T-cell factor complex. *Cancer Research* 2003; 63(19): 6116-20.
215. Simonetti O., Lucarini G., Bernardini M.L., 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 J of Dermatol* 2004; 150: 940–948.
216. Sinclair R.D., Banfield C.C., Dawber R.P. Diffuse hair loss. In: Sinclair R.D., Banfield C.C., Dawber R.P. editors. *Handbook of diseases of the hair and scalp*. UK: Blackwell Science Ltd; 1999: 64-74.
217. Sinclair R.D., Dawber R.D. Androgenetic alopecia in men and women. *Clin Dermatol* 2001; 19:167–78.
218. Sinclair R., Jolley D., Mallari R., Magee J. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:189-99.
219. Sinclair R., Biondo S, Goble D. Women who present with female pattern hair loss tend to underestimate the severity of their hair loss. *Br J Dermatol*. 2004 Apr;150(4):750-2.
220. Sinclair R., Wewerinke M., Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005;152(3):466-473.
221. Sinclair R.D. Common baldness and androgenetic alopecia. . Chapter 66. *Disorders of Hair*. In Rook's Textbook of Dermatology. Oxford, UK: Blackwell Science Publications; 2010.
222. Soma T., Tsuji Y., Hibino T. Involvement of Transforming Growth Factor- $\beta$ 2 in Catagen Induction During the Human Hair Cycle. *J Invest Dermatol* 2002; 118(6): 993-7.
223. Song K., Wang H., Krebs T.L., Kim S.J., Danielpour D. Androgenic control of transforming growth factor- $\beta$  signaling in prostate epithelial cells through

- transcriptional suppression of transforming growth factor- $\beta$ receptor II. *Cancer Res* 2008; 68: 8173–8182.
224. Sperling L.C. Hair and systemic disease. *Dermatol Clin* 2001; 19: 711–726.
225. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001; 81: 449–94.
226. Subramanya R.D., Coda A.B., Sinha A.A. Transcriptional profiling in alopecia areata defines immune and cell cycle control related genes within disease-specific signatures. *Genomics* 2010; 96: 146–53.
227. Sylven C. Angiogenic Gene Therapy. *Drugs of Today* 2002; 38(12): 819-827.
228. Takakura N., Yoshida H., Kunisada T., et al. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-alpha in hair canal formation. *J Invest Dermatol* 1996; 107(5): 770-7.
229. Takikawa M., Nakamura S., Nakamura S. et al. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth. *DermatolSurg* 2011; 37: 1721-9.
230. Tanaka A., Miyamoto K., Minamino N., Takeda M., et al. Cloning and characterization of an androgen-induced growth factor essential for the androgen-dependent growth of mouse mammary carcinoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 8928-8932.
231. Tanglertsampan C. Efficacy and safety of 3% minoxidil versus combined 3% minoxidil/0.1% finasteride in male pattern hair loss: a randomized, double-blind, comparative study. *J Med Assoc Thai* 2012;95(10):1312-16.
232. Thai K.E.,Sinclair R.D. Chronic telogen effluvium in a man.*J Am Acad Dermatol.*2002;47(4):605-7.
233. Tomita Y., Akiyama M., Shimizu H. PDGF isoforms induce and maintain anagen phase of murine hair follicles. *J Dermatol Sci* 2006; 43: 105—115.
234. Tosti A., Piraccini B.M. Finasteride and the hair cycle. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 848–849.
235. Tosti A., Pazzaglia M. Drug reactions affecting hair: diagnosis. *DermatolClin* 2007; 25:223–231.

236. Tosti A., Torres F. Dermoscopy in the diagnosis of hair and scalp disorders. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100 Suppl 1:114-9.
237. Toyoshima K.E., Asakawa K., Ishibashi N., et al. Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches. *Nat Commun* 2012;3:784.
238. Trink A., Sorbellini E., Bezzola P., et al. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2013; 169(3): 690-4.
239. Trüeb R.M. Systematic approach to hair loss in women. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(4): 284-97, 284-98.
240. Uebel C.O., da Silva J.B., Cantarelli D., et al. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118: 1458-66; discussion 67.
241. Valente Duarte de Sousa I.C., Tosti A. New investigational drugs for androgenetic alopecia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013; 22(5): 573-89.
242. Van Mater D., Kolligs F.T., Dlugosz A.A. et al. Transient activation of b-catenin signaling in cutaneous keratinocytes is sufficient to trigger the active growth phase of the hair cycle in mice. *Genes and Development* 2003; 17: 1219–24.
243. 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; 146:992–9.
244. Weger N., Schlake T. IGF-I Signalling Controls the Hair Growth Cycle and the Differentiation of Hair Shafts. *J Investig Dermatol* 2005; 125: 873–882.
245. Weibrich G., Kleis W.K., Hitzler W.E., Hafner G. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30: 97–102.
246. Weninger W., Uthman A., Pammer J. et al. Vascular endothelial growth factor production in normal epidermis and in benign and malignant epithelial skin tumors. *Lab Invest* 1996; 75: 647–57.

247. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - Part I. *An Bras Dermatol* 2012; 87(5): 742-7.
248. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata - Part II. *An Bras Dermatol* 2012;87(6):884-890.
249. Whiting D.A. Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middleaged women. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:899-906.
250. Woo W.M., Oro A.E. SnapShot: hair follicle stem cells. *Cell* 2011;146:334-334.
251. Wu X.-J., et al. VEGF165 modulates proliferation, adhesion, migration and differentiation of cultured human outer root sheath cells from central hair follicle epithelium through VEGFR-2 activation in vitro. *J Dermatol Sci* 2014; 73(2): 152-60.
252. Xian C. Roles of epidermal growth factor family in the regulation of postnatal somatic growth. *Endocrine Reviews*. 2007; 28(3): 284-296.
253. Yang L.,Pang Y.,Moses H.L. TGF-beta and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010; 31(6): 220-227.
254. Yano K., Oura H. Angiogenesis byVEGF controls hair growth and follicle size. *Cell Technol* 2001; 20: 852–3.
255. Yano K., Brown L.F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size byVEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 2001; 107: 409–17.
256. Yip L. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss / L. Yip L, S. Zaloumis, D. Irwin et al. // *Br J Dermatol* 2009; 161(2):289-94.
257. Zhang J., He X.C., Tong W.G., et al. Bone morphogenetic protein signaling inhibits hair follicle anagen induction by restricting epithelial stem/progenitor cell activation and expansion. *Stem Cells* 2006 (24), 2826–2839.

258. Zhang L., Yi H., Xia X.P., et al. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4+CD25+ regulatory T cells and immune tolerance. *Autoimmunity* 2006; 39(4): 269-276.
259. Zhang Y., Andl T., Yang S.H., et al. Activation of beta-catenin signaling programs embryonic epidermis to hair follicle fate. *Development* 2008; 135: 2161-2172.
260. Zimber M.P., Ziering C., Zeigler F., et al. Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man Phase I clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(11): 1308-12.