

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112068>

Оригинальное исследование



Андрогенная алопеция у мужчин: значение генетических, гормональных и метаболических факторов (проспективное когортное сравнительное исследование)

И.Н. Кондрахина

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Диагностика и лечение андрогенной алопеции (код L64 по МКБ-10) у пациентов мужского пола является актуальным вопросом в современной дерматологии, что связано с большой распространённостью данного заболевания в популяции и сложностью проводимой терапии. В большинстве случаев патогенез андрогенной алопеции связывают с генетическими факторами, не обращая внимания на совокупность негенетических причин, влияющих на возникновение и развитие данного заболевания у пациентов мужского пола.

Цель исследования — изучение патогенетических механизмов возникновения и развития андрогенной алопеции у мужчин на основании комплексного учёта генетических, гормональных и метаболических факторов.

Материал и методы. Генетическая предрасположенность к андрогенной алопеции у пациентов мужского пола оценивалась методом минисеквенирования, оценка негенетических факторов — с помощью валидированных методов оценки. Финализация результатов исследования проводилась с помощью нейросети и пошагового линейного дискриминантного анализа.

Результаты. В исследование были включены 50 пациентов мужского пола с верифицированным диагнозом «Андрогенная алопеция», стадией заболевания I–IV по шкале Норвуда–Гамильтона, и 25 добровольцев, соответствующих по возрасту и национальной принадлежности. Исследование нуклеотидных полиморфизмов позволило оценить потенциально низкий и высокий уровень генетического риска данного заболевания. Исходный уровень цинка оказался значимым для оценки прогноза эффективности терапии заболевания. В возникновении и развитии андрогенной алопеции значимую роль играют моно- или полидефициты цинка, меди, магния, селена, витаминов D, B₁₂, E, фолиевой кислоты.

Заключение. Результаты исследования показывают различную роль генетических и негенетических факторов в возникновении и развитии андрогенной алопеции у пациентов мужского пола.

Ключевые слова: андрогенная алопеция; андрогены; генетические полиморфизмы; негенетические факторы.

Для цитирования:

Кондрахина И.Н. Андрогенная алопеция у мужчин: значение генетических, гормональных и метаболических факторов (проспективное когортное сравнительное исследование) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 5. С. 349–361. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112068>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112068>

Original study article

Androgenic alopecia in men: the significance of genetic, hormonal and metabolic factors (prospective cohort comparative study)

Irina N. Kondrakhina

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: diagnosis and treatment of androgenetic alopecia in male patients is a topical issue in modern dermatology, this is due to the high prevalence of this disease in the population, the complexity of the therapy. In most cases, the pathogenesis of this disease is associated with genetic factors, not paying attention to the totality of non-genetic factors that affect the occurrence and development of this disease in male patients.

AIM: to study the pathogenetic mechanisms of the occurrence and development of androgenic alopecia in men on the basis of a comprehensive account of genetic, hormonal and metabolic factors.

MATERIAL AND METHODS: Genetic predisposition to androgenic alopecia in male patients was evaluated by the method of minisequencing, evaluation of non-genetic factors — using validated evaluation methods. Further finalizing of the research results was carried out using a neural network and step-by-step linear discriminate analysis.

RESULTS: The study included 50 male patients with a verified diagnosis of “Androgenic alopecia”, stages of the disease from I to IV on the Norwood-Hamilton scale, and 25 volunteers corresponding by age and nationality. The study of nucleotide polymorphisms made it possible to assess the potentially low and high level of genetic risk of this disease. The initial zinc level turned out to be significant for assessing the prognosis of the effectiveness of disease therapy. Mono- or polydeficiency of zinc, copper, magnesium, selenium, vitamins D, B₁₂, E, folic acid play a significant role in the occurrence and development of the disease.

CONCLUSIONS: The results of the study show the different role of genetic and non-genetic factors in the occurrence and development of androgenic alopecia in male patients.

Keywords: androgenic alopecia; androgens; genetic polymorphisms; non-genetic predisposition.

For citation:

Kondrakhina IN. Androgenic alopecia in men: the significance of genetic, hormonal and metabolic factors (prospective cohort comparative study). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(5):349–361. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv112068>

ОБОСНОВАНИЕ

Андрогенная алопеция (код L64 по МКБ-10) является наиболее распространённой формой патологического выпадения волос [1]. Среди представителей европеоидной расы к тридцати годам данное заболевание регистрируется у 30% мужчин, к пятидесяти годам поражает каждого второго в популяции и примерно 80% — к семидесяти [2]. По данным отечественных авторов [3], в Российской Федерации андрогенная алопеция занимает лидирующее положение, в то время как гнездная, рубцовая и другие формы алопеций встречаются значительно реже.

Несмотря на то, что андрогенная алопеция не изменяет показатели трудоспособности, инвалидизации и смертности, заболевание существенно ухудшает качество жизни пациентов [4, 5], что сделало его предметом многочисленных междисциплинарных исследований.

Сформировавшиеся представления о патогенезе андрогенной алопеции связывают возникновение и развитие данного заболевания с двумя ведущими факторами: генетической предрасположенностью и действием андрогенов — мужских половых гормонов [6, 7]. Кроме того, признаётся и действие различных эндогенных факторов, связанных с наличием вредных привычек или загрязнением среды обитания [8, 9].

Несмотря на то, что доказана негативная роль повышения уровня мужских половых гормонов (андрогенов), в первую очередь тестостерона и производного от него дигидротестостерона (ДГТ), образуемого в результате активности фермента 5 α -редуктазы [10], в сокращении фазы активного роста волоса (анагена) за счёт удлинения фазы регрессии (телогена) и фазы отдыха (катагена), уменьшении числа волосяных фолликулов, их прогрессирующей миниатюризации и, в конечном итоге, облысении [7], в значительном проценте случаев развитие андрогенной алопеции возможно и при нормальных значениях гормонального фона [1], что позволяет говорить о значимой роли в развитии этого заболевания целого ряда других негенетических факторов. Перечень прочих негенетических причин включает ряд микроэлементов [11] и витаминов [12, 13], дефицит которых оказывает воздействие на трофику придатков кожи и связанную с этим продолжительность стадий телогена и анагена волосяных фолликулов. Дополнительными факторами, значимыми для нормального роста волос, являются гормон инсулин и определяемая им концентрация глюкозы в сыворотке крови [14], а также иные метаболические параметры крови [15].

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

Цель исследования — изучение патогенетических механизмов возникновения и развития андрогенной алопеции у мужчин на основании комплексного учёта генетических, гормональных и метаболических факторов с разработкой на данной основе персонализированных подходов к прогнозированию развития и лечению заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Принципиальный дизайн исследования представлен на рис. 1. Методология анализа патогенетически значимых факторов возникновения и развития андрогенной алопеции (АА) соответствует формату открытого проспективного когортного сравнительного исследования, предусматривающего формирование основной группы обследования из лиц мужского пола с клинической картиной АА, а также аналогичной ей по половому, возрастному и этническому составу контрольной группы здоровых добровольцев. Анализ эффективности использования фармакологических форм микроэлементов и витаминов при проведении консервативной терапии АА соответствует формату экспериментального проспективного клинического исследования.

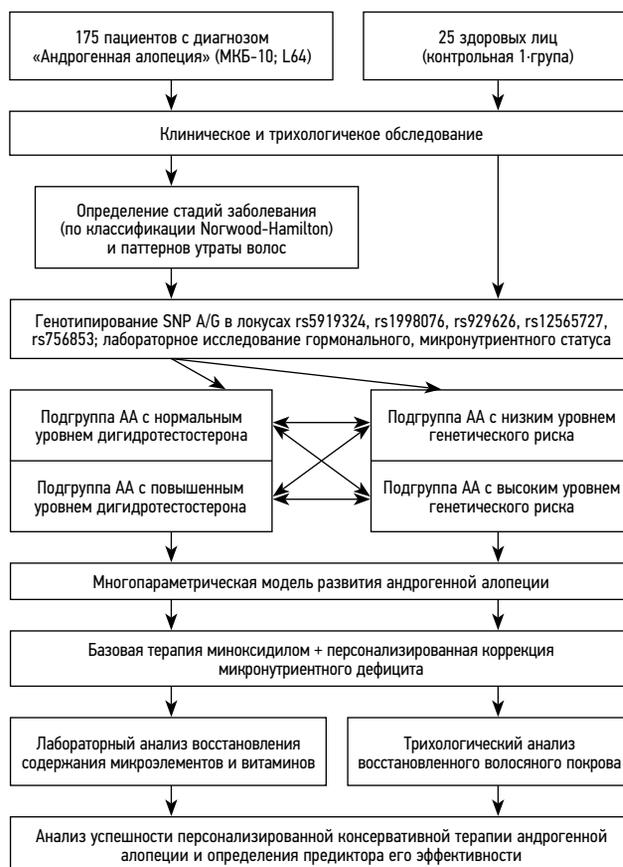


Рис. 1. Дизайн исследования. АА — андрогенная алопеция.
Fig. 1. Study design. AA — androgenic alopecia.

Критерии соответствия

Критерии включения. Формирование основной группы проводилось из пациентов мужского пола, самостоятельно обратившихся за медицинской помощью в центр «Здоровые волосы» консультативно-диагностического центра ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России с жалобами на выпадение и истончение волос. Основным критерием для включения в исследование был установленный диагноз «Андрогенная алопеция» (L64 по МКБ-10). Критериями включения в состав контрольной группы являлись нормальные показатели трихограммы волосистой части головы, отсутствие (на момент исследования) иных дерматологических заболеваний, отсутствие в анамнезе родителей и близких родственников с клинической картиной алопеции, а также нормальные уровни содержания гормона ДГТ (в интервале 250–990 пг/мл крови).

Критериями невключения являлись иные формы алопеции, а также случаи потери волос как осложнения другого заболевания.

Условия проведения

Клиническое обследование пациентов, проведение процедуры трихографии и фототрихограммы выполнены в консультативно-диагностическом центре ГНЦДК. Исследование генетических полиморфизмов риска возникновения и развития АА проведено в отделе лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путём, и дерматозов ГНЦДК. Исследование негенетических показателей (гормональный, витаминный, нутриентный статусы) выполнено в лабораторном центре ГНЦДК.

Продолжительность исследования

Все клинические, инструментальные и лабораторные исследования выполнены в период с 2017 по 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Базовая консервативная терапия АА осуществлялась с использованием 5% раствора миноксидила (местно, 2 раза в день). Персонализированная коррекция выявленного при первичном обследовании микроэлементного и витаминного дефицита осуществлялась в течение 2 мес доступными фармакологическими формами, содержащими цинка сульфат 124 мг (1 таблетка 2 раза в день после еды); хелат меди 400 мг (1 таблетка в день после еды); селен 50 мкг (1 таблетка 2 раза в день после еды); железо III гидроксид полимальтозат 357 мг (1 таблетка в день после еды); магния оротата дигидрат 500 мг (1 таблетка 2 раза в день после еды); колекальциферол (витамин D₃) 5000 МЕ (1 раз в день); фолиевую кислоту 5 мг (1 таблетка в день после еды); витамин E 400 мг (1 раз в день после еды); витамин B₁₂ (1 мг внутримышечно через день, N 10).

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

Исходы исследования

Основной исход исследования. Охарактеризованы паттерны утраты волос, количественные характеристики волосяного покрова у пациентов мужского пола с АА. Показана эффективность терапии у пациентов с различным уровнем генетического риска и наличием негенетических факторов, влияющих на развитие заболевания.

Дополнительные исходы исследования. Дана оценка степени генетического риска возникновения и развития АА у пациентов мужского пола на основании изучения генетических полиморфизмов в значимых локусах. Определены негенетические факторы — гормоны, витамины, микроэлементы, потенциально значимые для прогрессирования данного заболевания.

Анализ в подгруппах

Пациенты мужского пола с АА подразделялись на подгруппы, соответствующие ранним (I и II) и выраженным (III и IV) стадиям заболевания по классификации Норвуда–Гамильтона (Norwood–Hamilton). Основная группа была подразделена на подгруппы с высоким и низким уровнем генетического риска.

Методы регистрации исходов

Оценка количественных характеристик волосяного покрова проводилась с использованием микрокамеры Aramo SG (Aram HUVIS Co. Ltd., Республика Корея) с последующей обработкой полученных изображений профессиональной компьютерной диагностической программой Trichoscience PRO v. 1.4 (Россия). При помощи объектива $\times 60$ на участках $0,1 \pm 0,004$ см² определяли количество волос в андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) зонах. Измерение диаметра стержней волос проводили с помощью объектива $\times 200$.

Перед проведением фототрихограммы выполняли подбривание волос на длину 0,2–0,3 мм на участках площадью 8–10 мм² в теменной и затылочной зонах, на которые через 48 ч наносили красящий состав IgoaBonacrom чёрного цвета (Schwartzkopf, Германия). После 10-минутной экспозиции краситель смывали спиртосодержащим средством, а прокрашенные участки анализировали с помощью объектива $\times 60$. Подсчёт количества волос на 1 см² осуществлялся автоматически. Постановку диагноза АА осуществляли на основании Международной классификации болезни 10-го пересмотра (МКБ-10), раздел № 64, введённой в действие на территории Российской Федерации

с 01.01.1999 (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 170). Стадии АА были определены в соответствии с международно признаваемой классификацией Норвуда–Гамильтона.

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

Концентрацию макро- и микроэлементов (Mg, Ca, Zn, Cu, Fe), а также железосвязывающего белка ферритина в плазме крови оценивали с помощью прямых колориметрических тестов с использованием биохимического анализатора KONELAB 20XTi (ThermoScientific, США) и соответствующих наборов реагентов, кальциевого микрообъемного электрода 981595 (ThermoScientific, США) для Ca. Уровень ферритина определяли набором 22934 (BioSystems S.A., Испания). Определение уровней меди базировалось на реакции с 3,5-DiBr-PAESA [4-(3,5-дибромо-2-пиридилазо)-N-этил-N-(3-сульфопропил)-анилин], цинка — в реакции с 5-Br-PAPS [(5-бромо-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)фенол], магния — с использованием голубого ксилдила-1, кальция — крезолфталейнкомплексным методом (Sentinel, Италия), железа — в реакции с хромазуолом В и цетилтриметиламмоний бромидом (BioSystems S.A., Испания).

Для лабораторного контроля качества данных исследований использовали сертифицированные стандартные образцы сыворотки крови человека (ClinChemControl 1, № 16150; ClinChemControl 2, № 16250; Sentinel, Италия). Уровень Se в плазме крови определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии на платформе AA-7000 (Shimadzu, Япония) в соответствии с инструкцией производителя и с использованием сертифицированного стандартного образца сыворотки крови человека (Seronorm Trace Elements, Serum Level 1, 0903106; Sero AS, Норвегия).

Концентрация витаминов B₁₂, D (в форме 25(OH)D₃), E и фолиевой кислоты определена методами иммуноферментного и иммунолюминесцентного анализа, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на платформе EVOQ TQ MS (Bruker Daltonics GmbH, Германия).

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

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) A/G в локусах

rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 проведено методом минисеквенирования. Первичные данные, полученные на генетическом анализаторе ABI 3130 GeneticAnalyser (AppliedBiosystems, США) после проведения мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием набора SNaPshot, обрабатывали при помощи программного обеспечения GeneMapper v. 4.0 (AppliedBiosystems, США).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦДК Минздрава России (протокол № 7 от 31.10.2017), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США), а также языка программирования R и RStudio для MacOS (версия 1.3.1056). Погрупповое сравнение данных выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни для двух групп, а также критерия Краскела–Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна на множественность сравнений при сравнении более двух групп. Для оценки достоверности различий показателей трихограммы до и после проведения консервативной терапии использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа генетических факторов возникновения АА использовали искусственные нейронные сети, организованные по принципу «многослойного перцептрона» (multilayer perceptron, MLP). При многопараметрическом исследовании патогенетически значимых факторов развития АА использован алгоритм линейного дискриминантного анализа. При определении прогностической значимости отдельных лабораторных параметров рассчитывали положительные и отрицательные прогностические значения, а также интегральный показатель значимости. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя OR (odds ratio — отношение шансов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Основная группа обследуемых включала 175 мужчин с клинически верифицированным диагнозом «Андрогенная алопеция». Возраст пациентов с АА на момент обследования варьировал от 18 до 55 (26,2±5,3) лет. Длительность заболевания составляла от 1 года до 5 лет со средней продолжительностью 3,2±1,1 года. У пациентов с АА предъявляемыми жалобами являлись усиленное выпадение волос (100%) и их истончение (68%),

усиление салоотделения кожи волосистой части головы (75%), зуд (33%), болезненность у корней волос (34%).

При осмотре регистрировались выпадение волос вдоль лобной линии роста волос (I стадия по классификации Норвуда–Гамильтона), образование двусторонних лобно-височных залысин и поредение волос в теменной или макушечной областях (II стадия), прогрессирующее разрежение волос в лобной и теменной зонах (III стадия) вплоть до полного слияния очагов облысения (IV стадия). По результатам проведённого клинического обследования, I и II стадии АА диагностированы у 81 (46%), III стадия — у 57 (33%), IV — у 37 (21%) пациентов.

При объективном исследовании с анализом трихограмм и фототрихограмм у пациентов с АА в сравнении с контрольной группой были выявлены множественные статистически значимые отличия по количеству волос, их диаметру, доли волос на стадиях анагена/телогена. В частности, наблюдалось выраженное снижение среднего диаметра волос в лобно-теменной (на 30%; $p < 0,001$) и затылочной (на 10%; $p < 0,001$) областях. Констатировано уменьшение плотности волос в лобно-теменной (на 37%; $p < 0,001$) и затылочной (на 21%; $p < 0,001$) областях по сравнению с контролем. Доля волос в фазе анагена у лиц с АА была снижена на 27% в лобно-теменной области ($p < 0,001$) и на 10% в затылочной области ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, а в фазе телогена — возрас- тала в 7,5 ($p < 0,001$) и 11 ($p < 0,001$) раз соответственно.

В то же время сравнение трихограмм и фототрихограмм пациентов с АА, демонстрируя общую тенденцию изменений от I к IV стадии (по классификации Норвуд–Гамильтон), не позволяло указать строгие пороговые значения каждого из анализируемых параметров, по которым можно чётко классифицировать стадию развития данного заболевания. Одновременно в качестве наиболее значимого дискриминирующего количественного параметра трихограммы был определён диаметр волос, а фототрихограммы — доля волос в фазе анагена, вносящие наибольший вклад в различение стадий АА. Построенная на данной основе модель корректно отражала стадийность заболевания, но не обнаруживала существенных статистически значимых различий между I и II, а также III и IV стадиями АА (рис. 2), что при выполнении следующих этапов работы делало целесообразным их объединение в одну группу.

Проведённый факторный анализ полученных трихограмм и фототрихограмм с выделением главных компонент позволил определить основные параметры, характеризующие паттерны утраты волос в андроген-зависимой (лобно-теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) областях. При этом наиболее высокие значения факторных нагрузок были установлены для параметра «доля волос в фазе телогена» (0,88; 0,89), а также обратно коррелирующего с ним параметра «доля волос в фазе анагена» (-0,88; -0,89) в соответствующих

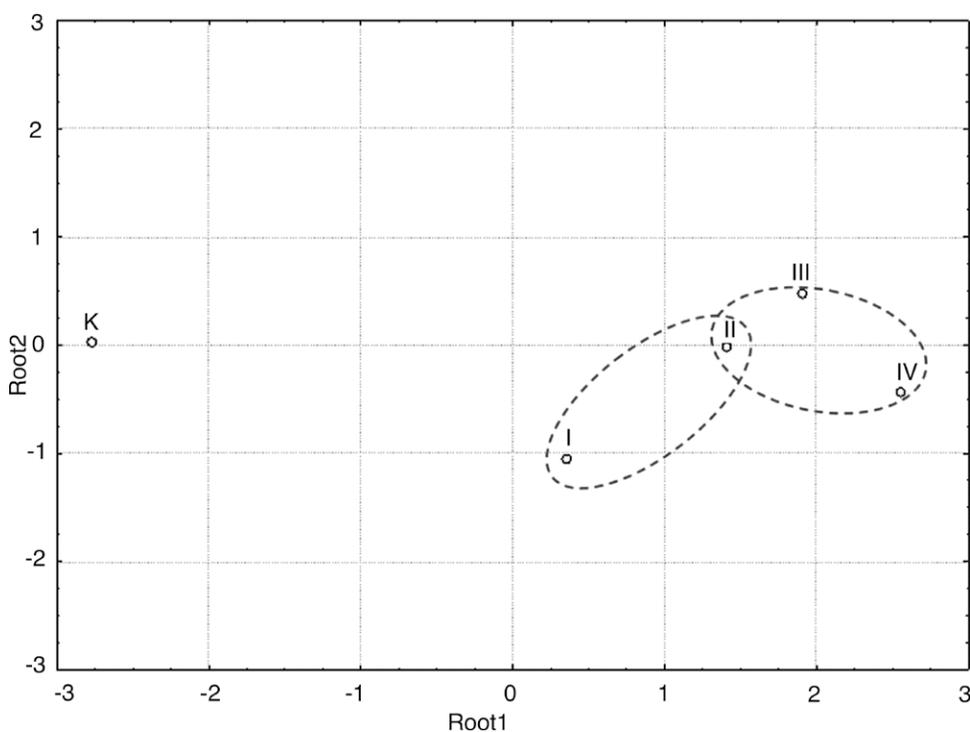


Рис. 2. Модель значимости показателей трихограмм и фототрихограмм в определении стадии развития андрогенной алопеции (обозначения на рис: I, II, III, IV — стадии андрогенной алопеции).

Fig. 2. A model of the significance of trichograms and phototrichograms in determining the stage of development of androgenic alopecia (notation in Fig: I, II, III, IV — androgenic alopecia stages).

областях. Коэффициенты корреляции >0,8 указывают на их высокую информативность, что является основанием их преимущественного использования в оценке трихограмм. В завершение данного этапа работы для последующего углублённого поиска генетических и негенетических факторов, значимых в возникновении и развитии АА, из состава основной группы методом случайной выборки была выделена группа из 50 пациентов с АА, возрастная, этническая и клиническая характеристика которых полностью воспроизводила параметры основной группы.

Основные результаты исследования

Результаты исследования SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 представлены в таблице. Сравнение частоты их встречаемости в группе пациентов с АА относительно контрольной группы показал существование аллелей риска (G), хотя ни один из исследованных SNP в отдельности не позволял достоверно дифференцировать названные группы (p >0,05). Для интегрального анализа результатов генетического исследования была задействована технология искусственных нейронных сетей, широко используемых для поиска ассоциаций и построения моделей прогнозирования некоторых заболеваний, в том числе полигенной природы.

Для оценки прогностической способности применяемых нейронных сетей был применён метод кривых ROC (receiver operating characteristic), позволяющий оценить точность предсказаний модели. При этом полная площадь под данной ROC-кривой является важным статистическим

показателем, представляющим собой вероятность правильного прогноза в отношении исследуемого состояния, в данном случае — вероятность развития АА. Количественную интерпретацию ROC даёт показатель площади под ROC-кривой (AUC, от англ. area under ROC curve), ограниченной ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Построенная на основе многослойного перцептрона прогностическая модель возникновения АА показала наилучшую дифференцирующую эффективность (ROC) в случае алгоритма MLP-14-6-2.

Следует отметить, что каждый из сравниваемых SNP в модели прогнозирования АА по отдельности показал низкую прогностическую ценность. При этом анализ SNP всех пяти исследованных локусов (rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853) с использованием многовариативной логистической регрессии позволил достичь AUC 0,8, что практически соответствовало аналогичному показателю в исследовании M. Marcińska и соавт. [6]. Более того, разделение группы АА на две подгруппы в соответствии с уровнями ДГТ привело к увеличению значения AUC модели прогнозирования на основе нейросети до 0,85 в случае нормального уровня ДГТ, тогда как AUC при повышенном уровне ДГТ была существенно ниже даже уровня общей группы, что свидетельствовало о высокой прогностической значимости данной модели именно в отношении лиц с АА с нормоандрогемией и сниженной прогностической значимости у лиц с повышенным уровнем ДГТ.

В продолжение исследований негенетических факторов было проведено попарное сопоставление содержания микроэлементов и витаминов в крови общей

Таблица. Распределение генетических полиморфизмов, потенциально значимых для развития андрогенной алопеции.

Table. Distribution of genetic polymorphisms potentially significant for the development of androgenic alopecia.

Сравниваемые группы	Выявляемые генотипы и аллельные варианты	Частота встречаемости в участках генома				
		rs12565727	rs756853	Rs929626	Rs1998076	Rs5919324
Здоровые доноры (n=25)	A/A	0,64	0,36	0,32	0,24	0,88
	G/A	0,32	0,56	0,64	0,4	0,04
	G/G	0,04	0,08	0,04	0,36	0,08
	Аллель G	0,2	0,36	0,36	0,56	0,1
Пациенты с андрогенной алопецией (n=50)	A/A	0,62	0,34	0,24	0,16	0,88
	G/A	0,32	0,48	0,48	0,5	0
	G/G	0,06	0,18	0,28	0,34	0,12
	Аллель G	0,22	0,42	0,52	0,59	0,12
Вероятность совпадения распределений генотипов в сравниваемых группах (тест Фишера)		0,93	0,5	0,05	0,62	0,32

группы пациентов с АА, подгруппах с нормальным и повышенным уровнем ДГТ и контрольной группы. Это позволило показать, что, во-первых, пациенты с АА имели более высокие уровни ДГТ (в среднем на 22,1%; $p=0,029$) по сравнению с контролем; во-вторых, пациенты с АА, независимо от уровня ДГТ, характеризуются множественным дефицитом микроэлементов и витаминов в сравнении с группой здоровых лиц. Так, содержание цинка было снижено на 21,4% ($p=0,003$), меди на 42,1% ($p < 0,001$), магния на 10% ($p=0,005$), селена на 30% ($p=0,0024$), витамина B_{12} на 15,5% ($p=0,012$), витамина D на 53,3% ($p < 0,001$). На этом фоне достоверных различий по определённым микроэлементам и витаминам между группами с нормальным и высоким уровнем ДГТ у лиц с АА не выявлено. Единственным исключением являлось значимое различие концентрации фолиевой кислоты, которое не только в целом было снижено у пациентов с АА, но и было более выраженным у пациентов с повышенным уровнем ДГТ: 66% ($p=0,034$) против 39% ($p=0,047$) в подгруппе с нормальным уровнем ДГТ по сравнению с контролем. По содержанию Ca, Fe и ферритина сравниваемые группы и подгруппы не различались ни между собой, ни с группой контроля.

Исследование взаимосвязи между количественными показателями трихограмм и содержанием микроэлементов и витаминов в крови пациентов с АА показало, что на фоне выраженных качественных различий по содержанию Zn, Mg, Se, витаминов B_{12} , E, D и фолиевой кислоты между контрольной группой и пациентами с АА ни один из этих микронутриентов не показал связи с выраженностью процесса утраты волос, оценённого по количественным показателям трихограммы и соответствующим прогрессированию АА от I к IV стадиям по шкале Норвуда–Гамильтона.

В противоположность этому незначимые при дифференцировке лиц с АА и контроля параметры метаболизма железа (Fe и его переносчик ферритин) продемонстрировали положительную корреляционную взаимосвязь с некоторыми количественными параметрами трихограммы. Так, при анализе взаимосвязи показателей трихограммы в гормоннечувствительной (затылочной) области была выявлена положительная корреляция между параметрами «количество волос–Fe» ($r=0,36$; $p < 0,05$) и «диаметр волос–ферритин» ($r=0,39$; $p < 0,05$) у всех пациентов с АА, при этом оба параметра метаболизма железа положительно коррелировали между собой ($r=0,37$; $p < 0,05$) и дополнительно с содержанием фолиевой кислоты ($r=0,40$, $p < 0,05$ и $r=0,32$, $p < 0,05$ соответственно). Это косвенно указывало на более высокую значимость описанного эффекта в подгруппе с нормальным содержанием ДГТ, поскольку существовала отрицательная корреляция между фолиевой кислотой и уровнем ДГТ ($r=-0,43$; $p < 0,05$), соответствующая двум подгруппам. При этом зависимость показателей трихограммы от содержания Fe и ферритина была статистически значима

в обеих подгруппах пациентов с алопецией независимо от уровня ДГТ, что указывает на универсальную роль Fe и ферритина в росте волос в затылочной области.

В свою очередь, в андрогензависимой лобно-теменной области некоторые характеристики трихограммы (в первую очередь диаметр волос) демонстрировали взаимосвязь с содержанием Cu в крови. Интересно, что во всей анализируемой выборке зависимость между содержанием Cu и диаметром волос являлась положительной ($r=0,44$): больше меди — толще волосы. В случае же АА эта зависимость инвертировалась и становилась отрицательной ($r=-0,39$; $p < 0,05$), т.е. больше меди — тоньше волосы, а наиболее выражена эта инверсия была у пациентов с повышенным уровнем ДГТ ($r=-0,65$; $p < 0,05$) при так же отрицательном, но менее значимом коэффициенте в подгруппе АА с нормальным уровнем ДГТ ($r=-0,29$).

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что возникновение и прогрессирование АА вне зависимости от уровня ДГТ происходит на фоне множественного дефицита таких микроэлементов и витаминов, как цинк, медь, магний, селен, витамин B_{12} , E, D, фолиевая кислота. Важно отметить, что проведённый корреляционный и факторный анализ парадоксально выявили только слабые взаимосвязи между множественным дефицитом микроэлементов и витаминов при АА со значимым изменением количественных характеристик волосяного покрова как в затылочной, так и в лобно-теменной области. С учётом этого, а также факта, что степень алопеции, несмотря на различные уровни ДГТ, не различалась между подгруппами, можно говорить о наличии более сложных механизмов развития данного состояния и существенной роли негормональных факторов.

Для оценки генетического риска возникновения и развития АА была использована двухэтапная модель с использованием нейросети (для генетических факторов) и пошагового линейного дискриминантного анализа (для негенетических факторов). Генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853 с последующим сравнением частоты их встречаемости в группе пациентов с АА относительно контрольной группы показало существование аллелей риска (G), хотя ни один из исследованных однонуклеотидных полиморфизмов в отдельности не позволял достоверно дифференцировать названные группы ($p > 0,05$). Для интегрального анализа результатов генетического исследования была задействована технология искусственных нейронных сетей, среди которых наилучшую дифференцирующую эффективность показал алгоритм MLP-14-6-2, как было показано выше. Использование подобного подхода позволило объяснить возникновение АА у 47 из 50 обследованных пациентов, что характеризовало чувствительность предложенной модели величиной 94,0%. При этом значения критерия «уровни доверия» для отдельных индивидуальных

прогнозов имели бимоминальное распределение в диапазоне от 0,51 до 1,0, что свидетельствовало об объективном присутствии в группе АА двух равновеликих подгрупп по 25 пациентов в каждой с низким ($\leq 0,75$) и высоким ($> 0,75$) генетическим риском возникновения заболевания. Ограничениями предложенной модели оказались относительно низкая специфичность (44,0%), приводящая интегральную точность к значению 77,3%, а также невозможность дифференциации ранних и выраженных стадий АА по классификации Норвуда–Гамильтона.

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

Выявленные факторы были использованы для построения многопараметрической модели возникновения и развития АА, основанной на учёте значимых негенетических параметров в подгруппах с разной степенью генетического риска. При этом в рамках линейного дискриминантного анализа был осуществлён дополнительный анализ сопряжённости значимых негенетических факторов с пошаговым отбором наиболее информативных параметров. Проведение подобной процедуры в подгруппе низкого генетического риска позволило сократить количество учитываемых факторов с 10 до 3, сохранив в качестве параметров с наибольшей дискриминирующей значимостью содержание в плазме крови фолиевой кислоты, а также двух микроэлементов — Mg и Cu ($p < 0,001$). В свою очередь, среди 8 параметров, отличающих подгруппу пациентов с высоким генетическим

риском развития АА от контрольной группы, наибольшая дискриминирующая значимость была констатирована для Cu и витамина D ($p < 0,001$). Разработанная на этой основе система классификационных уравнений (отдельно для случаев низкого и высокого генетического риска) имела общий вид:

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

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

Полученные результаты позволили развить представления о многофакторности патогенеза АА, возникающей при сочетании генетической предрасположенности, гормональных изменений и микронутриентных нарушений. Показанная неидентичность перечня негенетических факторов, действующих у пациентов с низким и высоким уровнем генетического риска данного заболевания, безусловно, свидетельствует в пользу вариативности патогенетических путей, ведущих к патологической утрате волос.

Дополнительные результаты исследования

Для комплексного учёта и интерпретации результатов исследования основных генетических и негенетических факторов, значимых в возникновении и развитии АА у мужчин, была разработана программа «Многопараметрический анализ генетических и негенетических факторов, определяющих возникновение и развитие андрогенной алопеции у мужчин». Программа позволяет вводить индивидуальные данные, включающие однонуклеотидные полиморфизмы в наиболее информативных участках генома и результаты лабораторного

исследования гормонального фона, метаболических маркеров, витаминного и микроэлементного статуса. В результате анализа с использованием нейросетевого модуля определяется генетический риск возникновения АА, а следующий за ним модуль дискриминантного анализа по выборочной совокупности негенетических параметров, информативных при различных степенях генетического риска, позволяет рассчитать ожидаемую стадию АА у конкретного пациента.

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

Положительный эффект топического применения миноксидила (2, 4-пиримидинодиамин-6-(1-пиперидинил)-3-оксид) известен довольно давно, однако дополнение стандартной терапии исследованиями и коррекцией концентрации микроэлементов и витаминов конкретного пациента происходят не всегда. Чаще используют стандартные схемы препаратов, независимо от текущего микронутриентного статуса. При выполнении данного фрагмента исследования были использованы клинические и лабораторные данные 48 пациентов, ранее включённых в группу углублённого исследования (2 пациента в процессе проведения исследования выбыли по объективным причинам).

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

Исход консервативной терапии АА оценивался косвенным критерием (по изменению содержания микроэлементов или витаминов в плазме крови) и прямым критерием (по изменению количественных характеристик волосяного покрова). Косвенным результатом применения фармакологических форм микроэлементов при проведении консервативной терапии АА стало статистически значимое повышение содержания в плазме крови Se (на 82% от исходного уровня; $p=0,001$), Fe (на 78%; $p=0,001$), Mg (на 31%; $p=0,008$) и Zn (на 18,3%; $p=0,001$). При этом уровень контрольной группы был достигнут в отношении Se, Fe и Mg. В то же время проведённая коррекция дефицита Cu не сопровождалась значимым изменением концентрации этого микроэлемента в плазме крови. Коррекция

витаминного статуса также сопровождалась статистически значимым повышением содержания в плазме крови витаминов D, E и фолиевой кислоты (на 53; 89,3 и 147% соответственно), при этом достичь уровня контрольной группы у пациентов с АА удалось только в отношении витаминов E и B₁₂, однако, несмотря на 62% повышение концентрации витамина B₁₂ после коррекции, оно было статистически незначимым.

Сопоставление различий (Δ) содержания анализируемых микронутриентов в плазме крови пациентов с АА до и по завершении персонализированной консервативной терапии и достигнутых у них количественных изменений трихограмм позволило установить наличие единичных статистически значимых взаимосвязей. Так, наиболее выраженный вклад в восстановление волосяного покрова вносило повышение концентрации фолиевой кислоты: Δ данного витамина в плазме крови положительно коррелировала с увеличением доли волос в фазе анагена ($r=0,41$; $p=0,024$). Другой положительный коэффициент корреляции связывал Δ витамина E с достигаемым увеличением плотности волос ($r=0,37$), достоверность которого находилась у порога статистической значимости ($p=0,073$). На этом фоне обращала на себя внимание статистически значимая отрицательная корреляция между Δ Se и изменением доли волос в фазе анагена ($r=-0,43$; $p=0,037$), сопровождаемая наличием отрицательной корреляции ($r=-0,45$; $p=0,028$) между Δ Se и изменением плотности волос, что в совокупности характеризовало терапевтический эффект от применения названного микроэлемента как негативный.

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

В завершение анализа было проведено погрупповое сравнение исходных микронутриентных параметров сыворотки крови между группами пациентов с положительным эффектом («+») и отсутствием эффекта («-») терапии. Из всех исследуемых микронутриентов (Zn, Cu, Mg, Ca, Fe, Se, B₁₂, E, D, фолиевая кислота) статистически значимые различия между подгруппами были выявлены только для Zn. Сопоставление исходно определённого уровня Zn и последующих изменений трихограммы показало наиболее значимые изменения вновь в лобно-теменной области, где концентрация Zn статистически значимо коррелировала с последующим изменением (Δ) плотности волос у всех пациентов с АА ($r=0,290$; $p<0,05$), в том числе в группе «-» ($p=0,51$; $r<0,05$), и (Δ) диаметра волос ($r=0,403$; $p=0,06$) у всех пациентов с АА.

Полученные результаты позволили говорить о возможной прогностической значимости Zn в оценке восприимчивости пациентов с АА к проводимой консервативной терапии. При этом наилучшее разделение подгрупп с отсутствием эффекта терапии («-») по сравнению с подгруппой положительного эффекта («+») достигалось при установлении пограничной концентрации Zn 10 мкмоль/л. С использованием порога ≤ 10 мкмоль/л для «-»-эффекта и > 10 мкмоль/л для «+»-эффекта были рассчитаны позитивный и негативный прогноз проводимой терапии, составившие 88 и 55% соответственно. Рассчитанный с учётом этих показателей интегральный показатель значимости Zn в прогнозе эффективности или неэффективности проводимой консервативной терапии составил 72,3%.

Для анализа возможных механизмов влияния Zn на восстановление волосяного покрова был проведён корреляционный анализ взаимосвязи исходного уровня микроэлементов и витаминов в подгруппах с их динамикой после проведённого лечения. Было выявлено наличие отрицательной корреляции между исходным уровнем Zn и ΔSe ($r = -0,762$; $p < 0,05$) в подгруппе «-»-эффект и общей группе АА ($r = -0,436$; $p < 0,05$), при этом в подгруппе «+»-эффект значимой корреляции между исходным уровнем микроэлементов и их динамикой не обнаружено.

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

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

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты подтвердили взгляд на АА у пациентов мужского пола как на заболевание, возникающее только при суперпозиции факторов генетического риска и реализующих его негенетических (средовых) факторов. Впервые была показана неидентичность перечня негенетических факторов, действующих у пациентов в подгруппах с высоким и низким уровнем генетического риска. Построенная многопараметрическая модель позволяет связать развитие АА с дефицитом ряда витаминов и микроэлементов.

Обсуждение основного результата исследования

Проведённое исследование подтвердило значимость пяти однонуклеотидных полиморфизмов, предварительно выбранных из числа 50 хромосомных маркеров и в дальнейшем использованных для построения нейросети, ориентированной на оценку риска возникновения АА. С учётом отсутствия существенных различий между частотой аллелей и генотипов в группе пациентов с АА и группе сравнения, представленной здоровыми лицами, была применена многослойная нейронная сеть перцептрон, позволившая создать модель прогнозирования мужской АА с использованием SNP A/G в локусах rs5919324, rs1998076, rs929626, rs12565727 и rs756853. Более того, впервые было показано, что для эффективного применения данных SNP в модели прогнозирования мужской АА необходимы различные модели прогнозирования в зависимости от уровня ДГТ в плазме крови пациентов с АА. Разделение группы АА на подгруппы в соответствии с уровнем ДГТ и их сравнение с контролем привело к увеличению AUC многослойной сети перцептрона до 0,85, что свидетельствовало об усилении влияния геномной изменчивости на развитие мужской АА именно при нормальных уровнях ДГТ.

В свою очередь, гормонозависимый характер данного заболевания подтверждён у пациентов с низким уровнем генетического риска, у которых наиболее вероятным механизмом утраты волос является воздействие ДГТ и других стероидных гормонов через взаимодействие с андрогенным рецептором с последующим связыванием комплекса лиганд-рецептор с генетическими элементами отклика на андрогены, располагающимися в промоторах генов-мишеней.

В качестве важного негенетического фактора, принимающего участие в возникновении и развитии АА, результаты проведённого исследования позволяют назвать микронутриентную относительную недостаточность, определяемую множественными относительными дефицитами (по отношению к группе сравнения — контроль) витаминов и микроэлементов, что позволило

включить их в построение прогностической модели развития данного заболевания. После устранения мультиколлинеарности в качестве универсального дефицитного микроэлемента идентифицирован Си, что согласуется с формирующимися представлениями о нём как об одном из ключевых факторов развития АА. Результаты проведённого факторного анализа подтвердили эту концепцию, показав наибольший вклад в формирование утраты волос в андрогеннезависимой затылочной области содержания Fe, ферритина и фолиевой кислоты. В то же время роль некоторых микроэлементов оказывалась значимой и для утраты волос преимущественно в андрогензависимой теменной области, где количественные характеристики трихограммы обратно зависели от уровня Си. Этот факт подтверждает предположение о наличии более сложных механизмов развития АА у мужчин и существенной роли негормональных факторов, действующих в сочетании с гормональными и факторами генетического риска.

Ограничение исследования

Выявленные ограничения разработанной многопараметрической модели заключаются в её недостаточной информативности у пациентов мужского пола с выраженными формами АА, так как в ней не учитывались иные факторы развития заболевания, такие как нарушение микроциркуляции, явления фиброза устьев волосяных фолликулов и другие дегенеративные изменения в коже волосистой части головы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Таким образом, результаты данного исследования открывают дискуссию о целесообразности сложившейся

практики массированного применения микроэлементов и витаминов в трихологии и косметологии. При этом корректный подход к назначению соответствующих фармакологических форм не должен исчерпываться выявлением определённых микронутриентных дефицитов, но базироваться на объективных доказательствах достижения положительного клинического эффекта. Частным результатом проведённого исследования является обоснование подобных рекомендаций по персонализированной коррекции дефицитов фолиевой кислоты и витамина Е, а также возможный отказ от использования препаратов Se при проведении консервативной терапии начальных стадий АА у мужчин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства автора.

Конфликт интересов. Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность пациентам и здоровым добровольцам, принявшим участие в исследовании.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the author.

Competing interests. The author declare that they have no competing interests.

Authors contribution. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Acknowledgments. The author expresses sincere gratitude to the patients and healthy volunteers who took part in the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Randall V.A. Molecular basis of androgenetic alopecia // *Aging Hair*. 2010. С. 9–24. doi: 10.1007/978-3-642-02636-2_2
2. Severi G., Sinclair R., Hopper J.L., et al. Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors // *Br J Dermatol*. 2003. Vol. 149, N 6. P. 1207–1213. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05565.x
3. Аравийская Е.Р., Михеев Г.Н., Мошколова И.А., Соколовский Е.В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. Санкт-Петербург: СОТИС, 2003. 86 с.
4. Pirastu N., Joshi P.K., deVries P.S., et al. GWAS for male-pattern baldness identifies 71 susceptibility loci explaining 38% of the risk // *Nat Commun*. 2017. Vol. 8, N 1. P. 1584. doi: 10.1038/s41467-017-01490-8

5. Rinaldi S., Bussa M., Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20, N 1. P. 54–58.
6. Marcińska M., Pośpiech E., Abidi S., et al. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 5. P. e0127852. doi: 10.1371/journal.pone.0127852
7. Lolli F., Pallotti F., Rossi A., et al. Androgenetic alopecia: a review // *Endocrine*. 2017. Vol. 57, N 1. P. 9–17. doi: 10.1007/s12020-017-1280-y
8. Prie B.E., Iosif L., Tivig I., et al. Oxidative stress in androgenetic alopecia // *J Med Life*. 2016. Vol. 9, N 1. P. 79–83.
9. Upton J.H., Hannen R.F., Bahta A.W., et al. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia // *J Invest Dermatol*. 2015. Vol. 135, N 5. P. 1244–1252. doi: 10.1038/jid.2015.28
10. Sánchez P., Serrano-Falcón C., Torres J.M., et al. 5 α -Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair

- loss // *Arch Dermatol Res*. 2018. Vol. 310, N 1. P. 77–83. doi: 10.1007/s00403-017-1798-0
11. Jin W., Zheng H., Shan B., Wu Y. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: A meta-analysis // *J Dermatol*. 2017. Vol. 44, N 5. P. 588–591. doi: 10.1111/1346-8138.13705
12. Fawzi M.M., Mahmoud S.B., Ahmed S.F., et al. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia // *J Cosmet Dermatol*. 2016. Vol. 15, N 4. P. 318–323. doi: 10.1111/jocd.12224
13. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency // *J Health Res Rev*. 2014. Vol. 1, N 1. P. 5–9. doi: 10.4103/2394-2010.143318
14. Lie C., Liew C.F., Oon H.H. Alopecia and the metabolic syndrome // *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36, N 1. P. 54–61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009
15. Chakrabarty S., Hariharan R., Gowda D., Suresh H. Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population // *Int J Trichology*. 2014. Vol. 6, N 2. P. 50–53. doi: 10.4103/0974-7753.138586

REFERENCES

1. Randall VA. Molecular basis of androgenetic alopecia. *Aging Hair*. 2010. P. 9–24. doi: 10.1007/978-3-642-02636-2_2
2. Severi G, Sinclair R, Hopper JL, et al. Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1207–1213. doi: 10.1111/j.1365-2133.2003.05565.x
3. Araviyskaya ER, Mikheev GN, Moshkalova IA, Sokolovsky EV. Baldness. Differential diagnosis. Methods of therapy. Saint-Petersburg: SOTIS; 2003. 86 p. (In Russ).
4. Pirastu N, Joshi PK, deVries PS, et al. GWAS for male-pattern baldness identifies 71 susceptibility loci explaining 38% of the risk. *Nat Commun*. 2017;8(1):1584. doi: 10.1038/s41467-017-01490-8
5. Rinaldi S, Bussa M, Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(1):54–58.
6. Marcińska M, Pośpiech E, Abidi S, et al. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127852. doi: 10.1371/journal.pone.0127852
7. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017; 57(1):9–17. doi: 10.1007/s12020-017-1280-y
8. Prie BE, Iosif L, Tivig I, et al. Oxidative stress in androgenetic alopecia. *J Med Life*. 2016;9(1):79–83.
9. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, et al. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1244–1252. doi: 10.1038/jid.2015.28
10. Sánchez P, Serrano-Falcón C, Torres JM, et al. 5 α -Reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(1):77–83. doi: 10.1007/s00403-017-1798-0
11. Jin W, Zheng H, Shan B, Wu Y. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: A meta-analysis. *J Dermatol*. 2017;44(5):588–591. doi: 10.1111/1346-8138.13705
12. Fawzi MM, Mahmoud SB, Ahmed SF, et al. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(4):318–323. doi: 10.1111/jocd.12224
13. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J Health Res Rev*. 2014;1(1):5–9. doi: 10.4103/2394-2010.143318
14. Lie C, Liew CF, Oon HH. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):54–61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009
15. Chakrabarty S, Hariharan R, Gowda D, Suresh H. Association of premature androgenetic alopecia and metabolic syndrome in a young Indian population. *Int J Trichology*. 2014;6(2):50–53. doi: 10.4103/0974-7753.138586

ОБ АВТОРЕ

Кондрахина Ирина Никифоровна, к.м.н.;
адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>;
eLibrary SPIN: 8721-9424;
e-mail: kondrakhina77@gmail.com

AUTHOR'S INFO

Irina N. Kondrakhina, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3/6 Korolenko str., Moscow, 107076, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>;
eLibrary SPIN: 8721-9424;
e-mail: kondrakhina77@gmail.com