

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ АНДРОГЕНЕТИЧНОЇ АЛОПЕЦІЇ

Овчаренко Ю. С., Саленкова О. А.

Вступ. Уявлення про етіологію та патогенез андрогенетичної алопеції (АГА) сформувало сучасні терапевтичні стратегії лікування цієї трихопатії. Однак значна поширеність цієї патології, лімітовані терапевтичні успіхи, розбіжності у відповіді на стандартну терапію у пацієнтів чоловічої та жіночої статі зумовили інтерес до більш поглибленого вивчення та пошук нових ланок етіопатогенезу АГА.

Мета. За допомогою огляду наукових публікацій за останні роки щодо АГА у пацієнтів чоловічої та жіночої статі проаналізувати та сформулювати сучасну концепцію етіології та патогенезу цього захворювання з метою подальшого пошуку нових методів лікування.

Матеріали та методи. Проводився пошук та аналіз наукових публікацій за запитом «андрогенетична алопеція, етіологія, патогенез», пошук здійснювався за допомогою Google Scholar, та розглядалися статті, що було опубліковано з 2016 року.

Результати. Агресивний вплив андрогенів на волосяний фолікул в андроген-залежних зонах волосистої частини голови в умовах генетичної схильності розглядається як найбільш вивчена та доведена концепція етіопатогенезу АГА. Однак дослідження останніх років виявили також неандрогенні кофактори, серед яких зокрема потенційно цікавим для подальшого вивчення є патологічний каскад подій «оксидативний стрес– мікрозапалення– фіброз», що виявляються на різних стадіях прогресування хвороби. Розширено знання про явище апоптозу, як важливого фактору у порушенні динаміки волосяного циклу. Менеджмент перифолікулярного мікрозапалення та апоптозу може дозволити контролювати процеси послідовної мініатюризації волосся та давати виражений клінічний результат у процесі лікування АГА. Таким чином неандрогенні механізми патофізіології АГА потребують подальшого вивчення.

Висновки. Нові дані щодо причин виникнення та механізму розвитку андрогенетичної алопеції у жінок та чоловіків розширили існуючі дотепер уявлення про ці процеси. Необхідність доповнювати знання з цієї теми зумовлює значний науковий інтерес та є дуже актуальними, адже новітні дані можуть бути використані щодо удосконалення лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: андрогенетична алопеція, андрогени, апоптоз, етіологія, мікрозапалення, оксидативний стрес, фіброз

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Овчаренко Юлія Сергіївна, к. мед. н., професор, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

Саленкова Олена Анатоліївна, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

АНДРОГЕНЕТИЧНА АЛОПЕЦІЯ: ВИЗНАЧЕННЯ

Андрогенетична алопеція (АГА) є багатофакторним захворюванням, що обумовлене синергічним впливом генетичних факторів, екзогенних та ендогенних тригерів, відповідальних за клінічні прояви захворювання, з провідною роллю ендокринних порушень [1]. АГА характеризується ступінчастою мініатюризацією волосяного фолікулу (ВФ), що виникає в

результаті зміни динаміки волосяного циклу та призводить до трансформації термінального волосся в веллус. Клінічно цей процес характеризується прогресуючим потоншенням волосся у андроген-залежних ділянках скальпу. Існують результати досліджень які свідчать про негативний вплив АГА на психоемоційний стан пацієнтів обох статей та вказує на можливі значні наслідки на якість їхнього життя [2].

АКТУАЛЬНІСТЬ

Для позначення цієї форми втрати волосся як у чоловіків, так і у жінок використовується термін «андрогенетична алопеція», де «андро» вказує на гормональну етіологію, а «генетична» відноситься до вкладу спадковості. Погляд з такого ракурсу на етіопатогенез даного захворювання сформулював сучасні терапевтичні стратегії, які дуже лімітовані і не завжди призводять до успіху в лікуванні. Кілька років тому були описані клінічні фенотипи захворювання – «втрата волосся за чоловічим або жіночим типом (ВВЧТ, ВВЖТ)» [7]. Хоча ВВЧТ, ВВЖТ і АГА часто використовуються як взаємозамінні, характерні риси цієї алопеції стереотипно розрізняються у чоловіків і жінок, і в цій області є деякі невідповідності щодо їх загальних і різних молекулярних факторів. В цілому, хоча точні молекулярні механізми, що лежать в основі сприйнятливості і ініціювання АГА, залишаються невідомими, два фактори вважаються рушійними силами в прогресуванні захворювання як для чоловічого, так і для жіночого типів, а саме: спадковість і вплив гормонів. Проте, відмінності в клінічних проявах, перебігу і відповіді на стандартну терапію у чоловіків і жінок, вказують на можливу патогенетичну варіабельність. Незважаючи на високу частоту випадків, АГА у жінок залишається погано вивченим станом. Досліджень щодо вивчення особливостей перебігу цієї трихопатології у жінок, можливі варіанти терапії, опубліковано менше, ніж про чоловічий патерн АГА [8]. Значна поширеність захворювання, лімітовані терапевтичні можливості, обмежена кількість досліджень про вивчення особливостей АГА у жінок, необхідність пошуку нових можливих терапевтичних стратегій і обґрунтування диференційованого підходу до терапії пацієнтів з АГА зумовили науковий інтерес і стали підставою для цієї статті.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Андрогенетична алопеція (АГА) є найбільш частою причиною втрати волосся як у чоловіків, так і у жінок. За деякими даними, близько 50 % чоловіків та 40 % жінок, які досягли 50-ти річного віку,

страждають цим захворюванням [3]. У жінок розлад досить поширений, із збільшенням частоти захворювання після менопаузи. Статистичні дані щодо поширеності АГА серед різних етнічних груп дуже різні, вважається, що найбільш поширене це захворювання серед чоловіків і жінок кавказького походження (а саме, вражаються 80 % чоловіків та 50 % жінок). Найчастіше страждають європеїди, за ними азіати та афроамериканці, потім корінні американці та ескімоси [4, 5, 6].

ВПЛИВ АНДРОГЕНІВ ПРИ АГА

Андрогени мають значний вплив на реалізацію поступових патологічних подій при АГА, яка не розвивається у чоловіків, кастрованих до початку періоду пубертату. Відповідно до сучасних уявлень, механізм дії андрогенів полягає в каскаді реакцій. Фермент 5 α -редуктази має дві ізоформи – 1 і 2 типів. Цей фермент каталізує перетворення тестостерону в дигідротестостерон (ДГТ), який зв'язується з андроген-чутливими рецепторами на верхівці і фронтальній частини скальпа. Це підтверджено високим рівнем ДГТ і підвищеною експресією андрогенного рецептора (AR) у хворих на АГА [10]. Існують дані що чоловіки з генетичним дефіцитом 2 типу 5 α -редуктази не страждають облісінням зазначене дає можливість припустити, що ДГТ є ключовим андрогеном, що впливає на розвиток АГА [11]. Блокування 2 типу 5 α -редуктази продемонструвало високу ефективність в лікуванні чоловічого типу облісіння, що підкреслило важливу роль ДГТ в патогенезі АГА. Однак, лікування жіночого типу облісіння з використанням інгібіторів 5 α -редуктази 2 типу – финастериду і дутастериду (навіть при збільшенні дози) показало значно нижчі результати.

Вважається, що обидві ізоформи 5 α -редуктази беруть участь у метаболізмі тестостерону. Дослідження Liu and Yamauchi [12] підкреслили підвищену експресію саме 1 типу ферменту 5 α -редуктази в волоссяних фолікулах, що дозволяє припустити провідну роль саме цієї ізоформи ензиму в андроген-залежної регуляції росту волосся. У ході недавніх досліджень було виявлено інгібуючу дію ДГТ на Wnt / β -catenin сигнальний шлях,

який призводить до мініатюризації ВФ. Сінгальний шлях Wnt / β -catenin пролонгує фазу анагена, регулює діяльність клітин дермального сосочка. Це дає підстави припустити, що Wnt / β -catenin сигнальний шлях може грати ключову роль у впливі андрогенів на життєвий цикл волосся і в цілому в патогенезі АГА.

У 29 % жінок з АГА лабораторно може визначатися високий рівень вільного тестостерону, є клінічні ознаки гірсутизму як прояви синдрому полікістозних яєчників [13]. Однак, роль, яку відіграють андрогени при АГА у жінок, залишається невизначеною, незважаючи на встановлену зв'язок між дигідротестостероном (ДГТ) і АГА [14]. Аномальні рівні андрогенів спостерігаються тільки у третини жінок з АГА [15]. Випадки АГА з нормальним рівнем андрогенів імовірно пояснюються підвищеною периферичною чутливістю до цих гормонів, при цьому про АГА також повідомлялося у пацієнтів без рецепторів до андрогенів, що дозволяє припустити наявність андроген-незалежного механізму [16]. Захисну функцію щодо росту волосся може виконувати естроген, на що вказує підвищення частоти випадків АГА в період після менопаузи, збільшення тривалості анагену під час вагітності [17], втрата волосся у жінок, які приймають тамоксифен або інгібітори ароматази для лікування раку молочної залози [18] і документально підтверджені випадки повного відновлення росту волосся у транссексуалів з АГА, які приймають естрогени [20, 21]. Залишається не обхідність в подальшому пошуку молекулярних механізмів, які пов'язані з андрогенами.

ГЕНЕТИКА АГА

Попри провідну роль андрогенів, патологічні механізми при АГА реалізуються в умовах генетичної схильності. Генетика АГА має складну структуру і вимагає подальшого вивчення. Деякі дослідження продемонстрували, що експресія ферменту 5 α -редуктази (типів 1 і 2) і AR були значно підвищені в зонах облісіння в порівнянні з зонами, де волосся було збережено, на тому ж скальпі, що пояснюється тим, що в цих зонах експресуються різні гени, які кодують обидва типи ферменту 5 α -редуктази і AR. Ці дані вказують на істотну участь генів,

що експресують AR, в патогенезі АГА у чоловіків, однак такі дані не були продемонстровані у пацієнтів жіночої статі.

Недавні дослідження Prodi et al. щодо вивчення впливу генетики при АГА встановили, що AR і ектодісплазін A2 рецептор (EDA2R), які знаходяться на X-хромосомі (AR/EDA2R локус в Xq11-q12), показали стійку асоціацію з АГА [22]. Локалізація AR на X хромосомі і сильний сигнал асоціації з EDA2R пояснює можливість успадкування АГА по материнській лінії. В ході декількох мета-аналізів повногеномних досліджень були виявлені локуси ризику АГА і нові гени, експресія яких теж може бути асоційована з АГА, що стало підставою припустити сигнальні шляхи в патогенезі цієї патології.

У дослідженні Heilmann et al. було зроблено припущення щодо ролі полігенного компонента при АГА, що може бути частиною складного комплексу патогенетичних механізмів, асоційованих з хворобою. Були ідентифіковані чотири локусу ризику для АГА локалізованих в ділянках 2q35, 3q25.1, 5q33.3 і 12p12.1. Найсильніший сигнал асоціації був зафіксований в ділянці 2q35 ($P = 3.33 \times 10^{-15}$), де знаходиться ген WNT10A, який експресується в зоні bulge під час фази анагена і продемонстрував генотиповий ефект на експресію ВФ [23, 24]. Ряд повногеномних досліджень, які проводилися в різних популяціях, дозволили виявити нові локуси ризику АГА. В ході мета-аналізу Li et al. було ідентифіковано 6 нових локусів ризику в ділянках 1p36.22, 2q37, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31 і 18q21.1 і стійку асоціацію з АГА в ділянці 20p11 (раніше локус ризику в цій ділянці вже було ідентифіковано в китайській популяції Liang et al.) та гена AR (rs2497938: OR = 2.20, $P = 2.40 \times 10^{-9}$). Інтерес представляють результати досліджень в німецькій популяції, які виявили локус ризику в ділянці 3q26 і поліморфізм в гені APCDD1 (в ділянці 18p11.2). Ген APCDD1 є інгібітором сигнального шляху Wnt, і ці дані підтверджують можливу роль цього канонічного сигнального шляху в патогенезі АГА [25].

Підвищена експресія ключових генів-

регуляторів запалення (сімейство AP-1, TLRs, PTGS, EGRs, AREG, HSPA1B) була виявлена в ході дослідження Y Miao et al., яке вказує на можливу значущість запальних процесів в патогенезі АГА [26].

МІКРОЗАПАЛЕННЯ

У 1992 році Jaworsky et al. припустили роль запалення в патогенезі АГА [27]. Пізніше були опубліковані ряд досліджень, які аналізували горизонтальні зрізи біопсії скальпа з ділянок облісіння у жінок і чоловіків, і виявили запальний інфільтрат активованих Т-клітин і макрофагів і помірний перифолікулярний фіброз, який складався з концентричних шарів колагену. Був запропонований термін «мікрозапалення», тому що процес був помірний і відрізнявся від деструктивного характеру класичного запалення. Серед причин, які можуть ініціювати і брати участь в подальшому прогресуванні АГА, розглядається оксидативний стрес. Ряд незалежних досліджень продемонстрували вплив оксидативного стресу на індукцію апоптозу клітин ВФ, який призводить до раннього переходу в фазу катагена [28]. Катаген з імунологічної точки зору є наслідком зниження експресії факторів, відповідальних за підтримку анагену – чинників зростання IGF-1, bFGF, VEGF. Також в цьому процесі в якості індукторів апоптозу задіяні цитокіни (в тому числі, підвищення експресії TGF β , IL-1 α і TNF α). Було відзначено, що зниження проліферативної активності клітин дермального сосочка асоційоване зі змінами клітинної морфології, в тому числі з експресією маркерів оксидативного стресу і поразкою ДНК.

Каскад послідовних реакцій «оксидативний стрес–мікрозапалення–фіброз» можна розглядати в якості неандрогенних кофакторів в патогенезі АГА. Мікрозапалення перифолікулярного простору з подальшим формуванням фіброзу підтверджується підвищеною експресією ключових генів-регуляторів запалення та за даними низки імуногістохімічних досліджень.

АПОПТОЗ

Патогенез АГА характеризується порушенням динаміки волосяного циклу з прогресуючою тенденцією до скорочення

анафазі та мініатюризацією ВФ. Передчасне завершення фази анагена є важливою подією в розвитку АГА. Увага дослідників сфокусована на вивченні процесів апоптозу фолікулярних кератиноцитів, що призводять до фолікулярної регресії та спостерігаються в фазі катагена.

У дослідженні Ramos et al. (2016) було продемонстровано, що явище апоптозу було помітним у ВФ, в тому числі мініатюризованих, у пацієток з жіночим типом облісіння [29]. Більш того, явище апоптозу виявлялось разом із запальним інфільтратом, та була виявлена пряма кореляція між апоптозом та запаленням при аналізі мініатюризованого волосся, що свідчить про взаємозв'язок та послідовність патологічних подій «мікрозапалення-апоптоз-мініатюризація» в патогенезі АГА. Серед чинників, що сприяють пролонгації анагену, варто відзначити: bFGF (базовий фактор росту фібробластів), FGF7 (фактор росту фібробластів 7); HGF (фактор росту гепатоцитів), IGF-1 (інсуліноподібний фактор росту-1), PGE2 (простагландин E2); VEGF (фактор росту ендотелію судин); Wnt (сигнальний шлях Wnt). Фактори, відповідальні за фолікулярної апоптоз і перехід до фази катагена: FGF5 (фактор росту фібробластів 5), IL-1 α (інтерлейкін-1 альфа), PGD2 (простагландин D2); TGF- β 1 (трансформуючий фактор росту бета 1), TNF- α (фактор некрозу пухлин α) [30]. Дисбаланс між цими факторами може визначати початок фази катагена. Апоптоз в різних відділах ВФ має різні форми регуляції, пряма роль цитокінів і факторів росту в контролі апоптозу фолікулярних кератиноцитів в цьому процесі не повністю встановлена і вимагає подальшого вивчення.

Можливим механізмом мініатюризації фолікулів може розглядатися зменшення кількості клітин дермального сосочка внаслідок апоптозу. Хоча індукція апоптозу може визначатися в сосочкових фібробластах в умовах експерименту, сосочок є єдиним компонентом фолікула, де постійно експресується високий рівень протиапоптичного білка bcl-2, який теоретично надає стійкість перед впливом проапоптичних подразників. Порушення антиапоптичних механізмів можна

розглядати як ключовий елемент патофізіології АГА і важливий об'єкт для подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

АГА визначається як поширена патологія зі складним патогенезом, лімітованими терапевтичними можливостями і обмеженими терапевтичними успіхами. Сценарій патогенезу АГА, який полягає в агресивному впливі андрогенів на ВФ в умовах генетичної схильності, що

з часом призводить до мініатюризації фоллікула в андроген-залежних зонах скальпа, є загальноприйнятим і найбільш вивченим. Однак ряд досліджень останніх років підкреслює можливість інших кофакторів цього патологічного процесу. Серед можливих патогенетичних ланок АГА каскад подій «оксидативний стрес–мікрозапалення–фіброз» обумовлює значний науковий інтерес для подальшого вивчення, так як може стати підставою для нових методів терапевтичного впливу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lolli Fю, Pallotti Fю, Rossi Аю, Fortuna M. С., Caro G, Lenzi A. Et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine*. 2017; 57 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
2. Betul T., Kulacaoglu F., Belli H., Altuntas M. The tendency towards the development of psychosexual disorders in androgenetic alopecia according to the different stages of hair loss: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2018; 93 (2): 185–90. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185658>
3. Shannon F., Christa S., Lewei D., Carolyn G. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (4): 705–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.063>
4. Martinez-Jacobo L., Villarreal-Villarreal C. D., Ortiz-López R., Ocampo-Candiani J., Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018; 84 (3): 263–8. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_262_17
5. Heilmann S., Brockschmidt F. F., Hillmer A. M., Hanneken S., Eigelshoven S., Ludwig K. U. et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
6. Ho C. H., Sood T., Zito P. M. Androgenetic Alopecia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/>
7. Manabe M., Tsuboi R., Itami S., Osada Sh., Amoh Y., Ito T. Et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol*. 2018; 45 (9): 1031–43. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14470>
8. Redler S., Messenger A. G., Betz R. C. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Exp Dermatol*. 2017; 26 (6): 510–7. <https://doi.org/10.1111/exd.13373>
9. Литус А., редактор. Трихология. 2-е изд. Киев: Рудь; 2016. 276 с.
10. Liu S., Yamauchi H. Different patterns of 5alpha-reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 368 (4): 858–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.130>
11. Hibberts N. A., Howell A. E., Randall V. A. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol*. 1998; 156 (1): 59–65. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1560059>
12. Futterweit W., Dunaif A., Yeh H. C., Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19 (5 Pt 1): 831–6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70241-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70241-8)
13. Inui S., Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol*. 2013; 22 (3): 168–71. <https://doi.org/10.1111/exd.12024>
14. Moltz L. Hormonelle Diagnostik der sog. androgenetischen Alopezie der Frau. *Geburtshilfe Frauenheilk*. 1988; 48: 203–214.
15. Ramos P. M., Miot H. A. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol*. 2015; 90 (4): 529–43. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>
16. Cousen P., Messenger A. G. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2010; 162 (5): 1135–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09661.x>
17. Lynfield Y. L. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol*. 1960; 35: 323–7. <https://doi.org/10.1038/jid.1960.54>
18. Sagar V., Wu S., Dickler M. N., Lacouture M. E. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (10): 1126–34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0193>

19. Adenuga P., Summers P., Bergfeld W. Hair regrowth in a male patient with extensive androgenetic alopecia on estrogen therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67 (3): 121–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.017>
20. Yeung H., Luk K. M., Chen S. C., Ginsberg B. A., Katz K. A. Dermatologic care for lesbian, gay, bisexual, and transgender persons: epidemiology, screening, and disease prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (3): 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.045>
21. Prodi D. A., Pirastu N., Maninchedda G., Sassu A., Picciau A., Palmas M. A. et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (9):2268–70. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.60>
22. Heilmann S., Brockschmidt F. F., Hillmer A. M., Hanneken S., Eigelshoven S., Ludwig K. U. Et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
23. Heilmann S., Kiefer A. K., Fricker N., Drichel D., Hillmer A. M., Herold C. Et al. Androgenetic alopecia: Identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (6): 1489–96. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.43>
24. Shimomura Y., Agalliu D., Vonica A., Luria V., Wajid M., Baumer A. et al. APCDD1 is a novel wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature.* 2010; 464 (7291): 1043–7. <https://doi.org/10.1038/nature08875>
25. Miao Y., Qu Q., Jiang W., Liu X-M, Shi P-L, Fan Zh-X et al. Identification of functional patterns of androgenetic alopecia using transcriptome profiling in distinct locations of hair follicles. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 972–5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.027>
26. Jaworsky C., Kligman A. M., Murphy G. F. Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis. *Br J Dermatol.* 1992; 127 (3): 239–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00121.x>
27. Upton J. H., Hannen R. F., Bahta A. W., Farjo N., Farjo B., Philpott M. P. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (5): 1244–52. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.28>
28. Ramos P. M., Brianezi G., Martins ACP, da Silva M. G., Marques MEA, Miot H. A. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38 (6): 651–4. <https://doi.org/10.1111/ics.12341>
29. Rossi A., Anzalone A., Fortuna M. C., Caro G., Garelli V., Pranteda G., Carlesimo M. Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. *Dermatol Ther.* 2016; 29 (6): 424–32. <https://doi.org/10.1111/dth.12390>
30. Овчаренко Ю. С., Качук Ю. В. Андрогенетическая алопеция. *Les Nouvelles Esthetiques (Украина).* 2015; 3 (91): 70–8.

REFERENCES

1. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna MC, Caro G, Lenzi A, et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine.* 2017; 57 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1280-y>
2. Betul T, Kulacaoglu F, Belli H, Altuntas M. The tendency towards the development of psychosexual disorders in androgenetic alopecia according to the different stages of hair loss: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2018; 93 (2): 185–90. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20185658>
3. Shannon F, Christa S, Lewei D, Carolyn G. Demographics of women with female pattern hair loss and the effectiveness of spironolactone therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73 (4): 705–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.06.063>
4. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018; 84 (3): 263–8. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_262_17
5. Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, Hanneken S, Eigelshoven S, Ludwig KU, et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
6. Ho CH, Sood T, Zito PM. Androgenetic Alopecia [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.statpearls.com/articlelibrary/>
7. Manabe M, Tsuboi R, Itami S, Osada Sh, Amoh Y, Ito T, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of male-pattern and female-pattern hair loss, 2017 version. *J Dermatol.* 2018; 45 (9): 1031–43. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14470>
8. Redler S, Messenger AG, Betz RC. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Exp Dermatol.* 2017; 26 (6): 510–7. <https://doi.org/10.1111/exd.13373>
9. Litus A, editor. *Trihology*. 2nd ed. Kiev: Rud';2016. 276 p. [in Russian].

10. Liu S, Yamauchi H. Different patterns of 5alpha-reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 368 (4): 858–64. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.01.130>
11. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol.* 1998; 156 (1): 59–65. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1560059>
12. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(5 Pt 1): 831–6. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70241-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70241-8)
13. Inui S, Itami S. Androgen actions on the human hair follicle: perspectives. *Exp Dermatol.* 2013; 22 (3): 168–71. <https://doi.org/10.1111/exd.12024>
14. Moltz L. Hormonelle Diagnostik der sog. androgenetischen Alopezie der Frau. *Geburtshilfe Frauenheil.* 1988;48:203–14.
15. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015; 90 (4): 529–43. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153370>
16. Cousen P, Messenger AG. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (5): 1135–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09661.x>
17. Lynfield YL. Effect of pregnancy on the human hair cycle. *J Invest Dermatol.* 1960; 35: 323–7. <https://doi.org/10.1038/jid.1960.54>
18. Saggarr V, Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer. *Oncologist.* 2013; 18 (10): 1126–34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0193>
19. Adenuga P, Summers P, Bergfeld W. Hair regrowth in a male patient with extensive androgenetic alopecia on estrogen therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67 (3): 121–3. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.017>
20. Yeung H, Luk KM, Chen SC, Ginsberg BA, Katz KA. Dermatologic care for lesbian, gay, bisexual, and transgender persons: epidemiology, screening, and disease prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (3): 591–602. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.045>
21. Prodi DA, Pirastu N, Maninchedda G, Sassu A, Picciau A, Palmas MA, et al. EDA2R is associated with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (9): 2268–70. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.60>
22. Heilmann S, Brockschmidt FF, Hillmer AM, Hanneken S, Eigelshoven S, Ludwig KU, et al. Evidence for a polygenic contribution to androgenetic alopecia. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (4): 927–30. <https://doi.org/10.1111/bjd.12443>
23. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. Androgenetic alopecia: Identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (6): 1489–96. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.43>
24. Shimomura Y, Agalliu D, Vonica A, Luria V, Wajid M, Baumer A, et al. APCDD1 is a novel wnt inhibitor mutated in hereditary hypotrichosis simplex. *Nature.* 2010; 464 (7291): 1043–7. <https://doi.org/10.1038/nature08875>
25. Miao Y, Qu Q, Jiang W, Liu X-M, Shi P-L, Fan Zh-X, et al. Identification of functional patterns of androgenetic alopecia using transcriptome profiling in distinct locations of hair follicles. *J Invest Dermatol.* 2018; 138 (4): 972–5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.027>
26. Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF. Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis. *Br J Dermatol.* 1992; 127 (3): 239–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00121.x>
27. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Farjo B, Philpott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 2015; 135 (5): 1244–52. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.28>
28. Ramos PM, Brianezi G, Martins ACP, da Silva MG, Marques MEA, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmet Sci.* 2016; 38 (6): 651–4. <https://doi.org/10.1111/ics.12341>
29. Rossi A, Anzalone A, Fortuna MC, Caro G, Garelli V, Pranteda G, Carlesimo M. Multi-therapies in androgenetic alopecia: review and clinical experiences. *Dermatol Ther.* 2016; 29 (6): 4, 24–32. <https://doi.org/10.1111/dth.12390>
30. Ovcharenko YS, Kachuk YV. Androgenetic alopecia. *Les Nouvelles Esthetiques (Ukraine).* 2015; 3 (91): 70–8. [in Russian].

MODERN CONCEPT OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ANDROGENETIC ALOPECIA

Ovcharenko Yu., Salyenkova O.

Introduction. The understanding of the etiology and pathogenesis of androgenetic alopecia (AGA) has formed modern therapeutic strategies for the treatment of this trichopathy. However, the significant prevalence of this pathology, limited therapeutic success, and differences in the response to standard therapy in male and female patients determine the interest in a more in-depth study and search for new links in the etiopathogenesis of AGA.

Goal. Using a review of scientific publications in recent years on AGA in male and female patients, analyze and formulate the modern concept of the etiology and pathogenesis of this disease in order to further search for new treatment methods.

Materials and methods. We searched and analyzed publications for the query «androgenetic alopecia, etiology, pathogenesis», the search was carried out using Google Scholar, considered articles that have been published since 2016.

Results. The effect of androgens on hair follicles in androgen-dependent areas of the scalp under conditions of genetic predisposition is considered as the most studied and proven concept of AGA etiopathogenesis. However, recent studies have also revealed nonandrogenic cofactors, among which the pathological cascade of events «oxidative stress-microinflammation-fibrosis», which are determined at different stages of disease progression, is potentially interesting for further study. Knowledge of the phenomenon of apoptosis as an important factor in the disturbance of the dynamics of the hair cycle has been expanded. The management of perifollicular microinflammation and apoptosis can allow the control of the processes of sequential hair miniaturization and give a pronounced clinical result during the treatment of AGA. Thus, the nonandrogenic mechanisms of AGA pathobiology require further study.

Conclusions. New data on the causes and mechanism of development of androgenetic alopecia in women and men have expanded our understanding of these processes. The need to supplement knowledge on this topic causes significant scientific interest and is very relevant, since they can be used to improve treatment for use in practical medicine.

KEY WORDS: androgenetic alopecia, androgens, apoptosis, etiology, microinflammation, oxidative stress, fibrosis

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ovcharenko Yuliya Serhiivna, PhD, Professor, Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Medical Faculty, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

Salyenkova Olena Anatoliivna, Assistant of the Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Medical Faculty, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ

Овчаренко Ю. С., Саленкова Е. А.

Введение. Представление об этиологии и патогенезе андрогенетической алопеции (АГА) сформировало современные терапевтические стратегии лечения этой трихопатии. Однако значительная распространенность этой патологии, лимитированные терапевтические успехи, различия в ответе на стандартную терапию у пациентов мужского и женского пола обуславливают интерес к более углубленному изучению и поиску новых звеньев этиопатогенеза АГА.

Цель. С помощью обзора научных публикаций за последние годы об АГА у пациентов мужского и женского пола проанализировать и сформулировать современную концепцию этиологии и патогенеза этого заболевания с целью дальнейшего поиска новых методов лечения.

Материалы и методы. Проводился поиск и анализ научных публикаций по запросу «андрогенетическая алопеция, этиология, патогенез», поиск осуществлялся с помощью Google Scholar, рассматривались статьи, опубликованные с 2016 года.

Результаты. Влияние андрогенов на волосяные фолликулы в андроген-зависимых зонах волосистой части головы в условиях генетической предрасположенности рассматривается как наиболее изученная и доказанная концепция этиопатогенеза АГА. Однако исследования последних лет выявили также неандрогенные кофакторы, среди которых потенциально интересным для дальнейшего изучения является патологический каскад событий «оксидативный стресс-микровоспаление-фиброз», которые определяются на разных стадиях прогрессирования болезни. Расширены знания про явление апоптоза, как важного фактора в нарушении динамики волосяного цикла. Менеджмент

перифолликулярного микровоспаления и апоптоза может позволить контролировать процессы последовательной миниатюризации волос и давать выраженный клинический результат в процессе лечения АГА. Таким образом неандрогенные механизмы патобиологии АГА требуют дальнейшего изучения.

Выводы. Новые данные о причинах возникновения и механизме развития андрогенетической алопеции у женщин и мужчин расширили наше представление про эти процессы. Необходимость дополнять знания по этой теме обуславливают значительный научный интерес и является очень актуальным, так как они могут быть использованы с целью усовершенствования лечения для применения в практической медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенетическая алопеция, андрогены, апоптоз, этиология, микровоспаление, оксидативный стресс, фиброз

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Овчаренко Юлия Сергеевна, к. мед. н., профессор, кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

Саленкова Елена Анатольевна, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, медицинский факультет, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.

Отримано: 06.04.2021 року
Прийнято до друку: 25.05.2021 року