

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА
ПРИ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ.
СООБЩЕНИЕ 1.
СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ
В ВОЛОСАХ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ**

**STUDY OF ELEMENTAL STATUS
AT ANDROGENETIC ALOPECIA.
PART 1.
CONTENT OF CHEMICAL ELEMENTS IN HAIR OF WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE AT ANDROGENIC ALOPECIA**

*М.Г. Скальная **

*M.G. Skalnaya **

АНО «Центр биотической медицины», Москва
ANO Centre for Biotic Medicine, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: андрогенная алопеция, женщины, анализ волос, макроэлементы, микроэлементы, гормональный профиль.

KEYWORDS: androgenetic alopecia, women, hair analysis, mineral profile, trace elements, hormonal profile.

РЕЗЮМЕ. С целью выяснения роли макро- и микроэлементов в развитии андрогенной алопеции (АА) проведено клинико-лабораторное обследование 153 женщин с установленной АА и 32 женщин без АА, включавшее морфологическое исследование волос с затылочной и фронтальной областей головы, многоэлементный анализ волос, а также определение гормонального статуса. Пациентки с АА характеризовались значимо повышенным количеством телогеновых и пушковых волос в обеих областях при сниженной плотности волос по сравнению с контролем, а также повышенным уровнем андростендиона и дигидротестостерона. Анализ волос методом ИСП-МС показал, что пациентки с высоким уровнем андрогенов имели повышенный уровень меди, пониженный уровень марганца и цинка. При этом уровень меди коррелировал положительно с концентрацией свободного тестостерона, а уровень цинка – отрицательно с концентрацией дегидроэпиандо-

стерон-сульфата в сыворотке крови. Полученные результаты позволяют сделать предположение о ключевой роли нарушений обмена меди в развитии АА, а также о потенциальной эффективности их коррекции для лечения АА.

ABSTRACT. It is well-known that some trace element imbalances play significant role in pathogenesis of many forms of alopecia. On the other hand, androgenetic alopecia (AGA) develops due to specific local sensitivity of hair follicle receptors to androgens. To reveal a connection between these factors we performed a clinical and laboratory study, where 153 women with AGA and 32 control women were examined. In AGA patients, number of telogen hair and vellus hair (miniaturization, $D < 30 \mu\text{m}$) was significantly higher in both frontal and occipital area in comparison with control, on the background of lower hair density. Levels of androstenedione and dehydrotestosterone were higher in the AGA group than in the control group. Hair analysis by ICP-MS demonstrated, that AGA patients with elevated levels of

* Адрес для переписки:
Скальная Маргарита Геннадьевна
E-mail: skalnaya@yandex.ru

androstenedione and dihydrotestosterone had increased Cu content and decreased Mn, Zn content in scalp hair. The level of Cu positively correlated with concentration of free testosterone in serum. A negative correlation between Zn content and dehydroepiandrosterone level in blood was found. These data let us to hypothesize a key role of Cu metabolism disturbances in the AGA onset, development of AGA, and potential pharmaceutical targets for the treatment of AGA.

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенная алопеция (АА) – часто встречающийся тип выпадения волос у женщин; частота ее развития прогрессирует с возрастом (Hoffmann, 2003; Chen et al., 2010). Возникновение АА является сложным процессом, включающим в себя индивидуальную чувствительность андрогенных рецепторов (АР) волосяных фолликулов к действию андрогенов, с одной стороны, и избыточную интрафолликулярную выработку дигидротестостерона (ДНТ) при участии стероид-конвертирующих ферментов, с другой стороны (Trueb, 2002).

Количество АР в волосистой части головы неоднородно. Так, количество этих рецепторов во фронтальной зоне головы значительно выше, чем в затылочной области (Jamin, 2002). Однако у женщин, по сравнению с мужчинами, число АР во фронтальной области головы приблизительно на 40% меньше (Sawaya, Price, 1997). При этом соотношение АР к ДНТ практически в 5 раз превышает таковое к тестостерону (Hoffmann, 2001).

Локальное действие ДНТ проявляется снижением пролиферативного роста клеток и ингибированием эндотелиального фактора роста (Jamin, 2002). Механизм образования ДНТ внутри волосяного фолликула связан с активностью 5 α -редуктазы. Уровень активности 5 α -редуктазы I и II типов значительно выше в фолликулах фронтальной зоны головы по сравнению с затылочной, однако у женщин активность в 3 и 3,5 раза соответственно ниже, чем у мужчин (Sawaya, Price, 1997).

Основное действие ароматазы заключается в снижении отрицательного влияния избытка андрогенов на андрогензависимые волосяные фолликулы. Уровень ароматазы также различается в зависимости от зоны волосистой части головы. Так, активность ароматазы в волосяных фолликулах затылочной зоны выше, чем во фронтальной области. При этом у женщин ее уровень в волосяных фолликулах затылочной зоны в 6 раз выше, чем у мужчин (Price, 2003).

Другой причиной повышения уровня андрогенов может быть нарушение соотношения между уровнем свободных андрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG) в сыворотке крови. Считается, что приблизительно 70% тестостерона связано с SHBG (Hoffmann, 2001).

Таким образом, метаболизм андрогенов является сложным комплексом превращений «слабых»

андрогенов в потенциально более сильный андроген – ДНТ, в процессе которого происходит активация ряда ферментов: стероид сульфатазы, 3 β - и 17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы, 5 α -редуктазы, инактивация андрогенов при участии ароматазы и глюкуронидаз, изменение уровня сывороточного SHBG в печени (Hoffmann, 2001).

Рядом исследователей был отмечен низкий уровень железа и ферритина в сыворотке больных с АА по сравнению с теми, у кого не наблюдалось выпадение волос (Kantor et al., 2003). Наиболее часто дефицит железа рассматривается как одна из возможных причин возникновения и прогрессирования АА (Tkachev, Skalny, 2002).

Целью данной работы явилось изучение распределения химических элементов в двух зонах волосистой части головы: затылочной, волосяные фолликулы которой менее чувствительны к избыточному уровню андрогенов, и фронтальной области, где фолликулы более чувствительны к избытку андрогенов, а количество АР максимально. Кроме этого, оценивали гормональный профиль пациентов с АА, изменение содержания химических элементов при избытке андрогенов и корреляционные связи с ними.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 153 женщины в возрасте 18–48 лет с АА I и II стадии, согласно шкале Людвига (Ludwig, 1977). Длительность заболевания составила 1–5 лет. У всех женщин не было зарегистрировано других признаков гиперандрогении, таких как гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла или поликистоз яичников, галакторея, вирилизация и др. У всех пациентов отмечалось эутиреоидное состояние, установленное на основе показателей ТТГ и свободного Т4. Пациенты не получали заместительную гормональную терапию. Контрольную группу составили практически здоровые женщины соответствующего возраста без гормональных нарушений.

Фототрихограмма проводилась для оценки выраженности заболевания. Производился подсчет плотности волос, среднего их диаметра, относительного содержания истонченных (веллусподобных) волос, а также волос в фазе телогена в двух областях волосистой части головы: затылочной и фронтальной. Данные получены с использованием дермоскопа при увеличении $\times 200$ и программы «Trichoscience» (исследование выполнено В.П. Ткачевым).

У женщин определяли уровень тестостерона (Т), андростендиона (А), 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Р) радиоиммунологическим методом, согласно общепринятой методике (Fiet et al., 1994). Содержание пролактина (PL), лютеотропного (ЛН) и фолликулстимулирующего (FSH) гормонов, дигидротестостерона (ДНТ), глобулина SHBG и дегидроэпиандростерон-сульфата (DHEA-S) измеряли радиоиммунологическим методом с использо-

ванием соответствующих аналитических наборов на 5–7 день менструального цикла. Показатель свободного тестостерона (СвТ) вычисляли путем соотношения общего тестостерона к SHBG с умножением на 100. Из общей группы обследованных женщин были выделены две субгруппы, где показатели уровня ДНТ и А были выше принятых референтных значений (450 пг/мл и 12 нмоль/л соответственно).

Методами атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-AES, ICP-MS) измеряли содержание Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Se, Si and Zn в волосах согласно общепринятой методике (Иванов и др., 2003) в испытательной лаборатории АНО «Центр биотической медицины». Для количественного определения макро- и микроэлементов использовали спектрометры Optima 2000 DV (Perkin-Elmer, США) и Elan 9000 (Perkin-Elmer, США). Проверка точности и воспроизводимости определения химических элементов осуществлялась с помощью стандартного референтного образца волос GBW09101 (Китай).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 7.0 для ПК. В работе была использована непараметрическая описательная статистика, сравнение групп проводили по U-тесту Манна–Уитни,

достоверность корреляционных связей определяли по критерию Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологические показатели волос из двух зон волосистой части головы у женщин с АА представлены в табл. 1. Плотность волос на 1 см² и средний диаметр волос были достоверно ниже во фронтальной зоне у больных с АА, тогда как содержание истонченных волос и волос в фазе телогена было значительно выше в обеих зонах волосистой части головы ($p < 0,05$).

Достоверное изменение всех морфологических параметров во фронтальной зоне волосистой части головы у женщин с АА свидетельствует об интенсивности влияния андрогенов на волосяные фолликулы в этой области и является надежным критерием развития АА. Появление большого числа истонченных волос и волос в фазе телогена как во фронтальной, так и в затылочной областях головы у женщин с АА позволило предположить сочетание андрогензависимого выпадения волос и диффузной алопеции у женщин.

Содержание некоторых гормонов у женщин с АА отличалось от таковых в контрольной группе. Результаты гормональных тестов представлены в табл. 2.

Таблица 1. Морфологические параметры волос у женщин с АА (n=153) и в контрольной группе (n = 32)

Параметр	Фронтальная зона		Затылочная зона	
	АА	Контроль	АА	Контроль
Плотность волос на 1 см ²	265,0±3,4*	320,0±2,5	228,0±2,4*	240,0±2,4
Средний диаметр волос, мкм	57,0±1,3*	69,0±1,2	62,0±1,4	64,0±1,1
Пушковые волосы, %	20,0±0,9*	12,0±0,5	18,0±0,8*	14,0±0,5
Волосы в фазе телогена, %	33,0±0,9*	12,0±0,6	17,0±0,7*	9,0±0,5

Примечание: * – отличие достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 2. Содержание (абсолютное и относительное) гормонов у женщин

Гормоны	Женщины с АА (n = 153)		Контроль (n = 32)		Референтные значения
	Абсолютное содержание	% избытка	Абсолютное содержание	% избытка	
Т, нмоль/л	1,99±0,08	7,8	1,95±0,12	6,3	< 4,3
ДНТ, пг/мл	401,5±18,6*	33,3	286,6±6,9	18,8	24–450
А, нмоль/л	17,3±0,5*	24,2	10,1±0,3	15,6	1,0–12,2
DHEA-S, мкг/мл	2,86±0,64	7,4	2,67±0,10	6,2	0,1–3,79
SHBG, нмоль/л	57,6±2,6*	–	76,4±2,9	–	18–114
СвТ, %	3,5±0,2*	–	2,60±0,18	–	0,8–11
LH, мЕ/л	7,34±0,31	3,9	6,37±0,26	–	0,5–18,0
FSH, мМЕ/л	6,92±0,21	–	6,83±0,34	–	1,8–10,5
PL, мМЕ/л	305,7±10,8	10,5	308,8±17,3	9,4	40–450
17-ОН-Р, нмоль/л	2,11±0,06	2,6	2,19±0,08	3,1	0,3–3,0

Примечание: * – отличие достоверно, $p < 0,05$.

Нарушения обмена андрогенов встречались в группе больных АА значительно чаще, чем в контрольной группе (табл. 2). Уровни ДНТ, А и СвТ были достоверно выше у больных с АА по сравнению с контрольной группой без выпадения волос. Избыток ДНТ и А встречался у женщин с АА в 33,3 и 24% случаев соответственно, тогда как в контрольной группе эти показатели составили 15 и 18%. Содержание SHBG в сыворотке крови женщин с АА было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Концентрация других гормонов, представленных в данной работе, не отличалась в обеих группах и соответствовала референтным значениям.

Распределение химических элементов в двух зонах волосистой части головы представлено в табл. 3.

Как показано в табл. 3, содержание химических элементов в двух зонах волосистой части головы не различалось между собой, за исключением Cu. Уровень Cu в затылочной области у женщин с АА был достоверно выше, чем во фронтальной области ($p < 0,05$). Частота избыточного содержания Cu (выше 17 мг/кг) в затылочной зоне у женщин, страдающих АА, составила 30,7%, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 12,0%.

Особый интерес представляло изучение влияния избытка андрогенов, таких как ДНТ и А, на содержание химических элементов. Содержание химических элементов в волосах при избытке андрогенов представлено в табл. 4.

Таблица 3. Содержание химических элементов в волосах женщин (медиана, мг/кг)

Элемент	Фронтальная область		Затылочная область	
	АА (n = 153)	Контроль (n = 32)	АА (n = 153)	Контроль (n = 32)
Ca	912,0	1009,0	925,0	980,0
Co	0,020	0,026	0,023	0,027
Cr	0,32	0,26	0,35	0,29
Cu	12,7	12,6	17,0*	12,7
Fe	14,9	12,40	15,1	11,16
K	36,1	34,27	28,0	42,79
Mg	265,2	315,0	192,3	214,0
Mn	0,35	0,90	0,36	0,88
Na	69,6	89,6	70,7	85,4
P	163,9	151,7	153,5	153,6
Se	0,29	0,173	0,26	0,271
Si	35,2	31,1	35,3	31,4
Zn	196,4	208,0	195,6	216,5

Примечание: * – различие между зонами достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 4. Содержание химических элементов (мг/кг) в волосах у женщин с избытком андростендиона и дигидротестостерона

Элемент	Избыток А (n = 37)	Избыток ДНТ (n = 51)	Контроль (n = 21)
Ca	1128	1207	1105,0
Co	0,047	0,042	0,033
Cr	0,348	0,381	0,35
Cu	16,4*	16,5*	12,8
Fe	12,9	13,2	11,1
K	64,7	61,0	52,9
Mg	118,0	119,8	154,3
Mn	0,46*	0,47*	0,76
Na	125,4	126,3	118,2
P	151,1	152,7	153,6
Se	0,38	0,36	0,30
Si	35,4	38,1	31,9
Zn	175,5*	176,8*	198,6

Примечание: * – отличие от контроля достоверно, $p < 0,05$.

Согласно полученным данным, повышение в сыворотке крови уровня А и ДНТ сопровождалось изменениями в содержании химических элементов. Так, избыток андрогенов приводил к снижению уровня Mn и Zn, и, напротив, к увеличению содержания Cu (табл. 4).

Между содержанием химических элементов в волосах и уровнем гормонов были установлены достоверные корреляционные связи (табл. 5).

Таблица 5. Корреляционные связи между содержанием химических элементов в волосах и уровнем гормонов у женщин с АА

Параметр	Коэффициент Спирмена	Достоверность (p)
T/Mg	0,31	0,01
СвТ/Cu	0,28	0,02
ДНТ/Se	-0,32	0,01
ДНЕА-S/Zn	-0,29	0,04

Как показано в табл. 5, достоверные положительные корреляционные связи были обнаружены между содержанием Mg и Cu, с одной стороны, и уровнем общего и свободного тестостерона, с другой. Кроме этого, отрицательные корреляции были выявлены между Se и ДНТ, а также между Zn и ДНЕА-S.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возникновение и развитие АА у женщин репродуктивного возраста имеет многофакторную природу. Однако развитие АА в большом числе случаев происходит на фоне диффузного выпадения волос с усилением выпадения волос по андрогензависимому типу (Hoffman et al., 2003). Известно, что ДНТ в основном является продуктом периферического превращения андрогенов в волосяном фолликуле. Так, появление АА можно определить как локальный дисбаланс в обмене андрогенов с последующей миниатризацией андрогенчувствительных волосяных фолликулов. Этот процесс может быть скомпенсирован путем нормализации интрафолликулярного превращения андрогенов. Однако на практике лечение АА у женщин ингибиторами 5 α -редуктазы менее эффективно, чем у мужчин.

В исследованиях было показано, что под влиянием ароматазы происходит местная конверсия Т в 17 β -эстрадиол, а А превращается в эстрон (Hoffman et al., 2003). Достаточный уровень ароматазы препятствует процессу истончения волосяного фолликула (Hoffman et al., 2003). У женщин с АА отмечалось снижение активности ароматазы в волосяных фолликулах (Sawaya, 1991). Применение ингибиторов ароматазы при лечении рака молочной железы сопровождалось развитием АА у

женщин (Sawaya M.E., 1991). У пациентов с АА соотношения эстрадиол/СвТ и эстрадиол/ДНЕА-S были достоверно ниже, чем в группе без выпадения волос (Riedel-Balma, Riedel, 2008). В свою очередь, хорошо известно, что заместительная гормональная терапия, содержащая эстрогены, приводит к увеличению содержания SHBG в печени и снижению уровня СвТ (Burger, 2002).

Исходя из полученных данных, нами было выдвинуто предположение, что перераспределение Cu с ее преобладанием в затылочной области волосистой части головы отражает соотношение уровня 5 α -редуктазы к активности ароматазы и других стероид-превращающих ферментов в волосяном фолликуле. Преобладание активности ароматазы в затылочной зоне сочетается повышением уровня Cu в этой области. Этот феномен подтверждается и выявленной достоверной корреляционной взаимосвязью между содержанием Cu и уровнем свободного тестостерона. Создание относительного дефицита Cu во фронтальной зоне по сравнению с затылочной у женщин с АА должно сочетаться с дополнительным приемом Cu в фармацевтической дозе, сбалансированной диетой с богатым содержанием этого элемента, а также с местным введением Cu-содержащих препаратов путем мезотерапии. С нашей точки зрения, прием Cu может оказать положительный антиандрогенный эффект при алопеции, вероятно через коррекцию нарушенного баланса стероид-превращающих ферментов, пролонгацию стадии анагена, синхронизацию перехода их в фазу телогена и усиление пролиферативного эффекта на клетки волосяных фолликулов.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б., Тутельян В.А., Скальный А.В., Демидов В.А., Скальная М.Г., Серебрянский Е.П., Грабеклис А.Р., Кузнецов В.В. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания (МУК 4.1.1482-03, 4.1.1483-3). М.: ФЦГСН России. 2003. 56 с.
- Burger H.G. Androgen production in women // Fertil Steril. 2002, 77 Suppl 4:S3-5.
- Chen W., Yang C.C., Todorova A., Al Khuzaei S., Chiu H.C., Worret W.I., Ring J. Hair loss in elderly women // Eur J Dermatol. 2010, 20(2):145-151.
- Fiet J., Gosling J.P., Soliman H., Galons H. et al. Hirsutism and acne in women: coordinated radioimmunoassay for eight relevant plasma steroids // Clin Chem. 1994, 40:2296-2305.
- Hoffmann R. Enzymology of the hair follicle // European Journal of Dermatology, 2001, 11(4): 296-300.
- Hoffmann R. Steroidogenic isoenzymes in human hair and their potential role in androgenetic alopecia // Dermatology. 2003, 206(2):85-95.

Jamin C. Androgenetic alopecia // *Ann Dermatol Venereol.* 2002, 129(5 Pt 2):801–803.

Kantor J., Kessler L.J., Brooks D.G., Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women // *J Invest Dermatol.* 2003, 121:985–988.

Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex // *Br J Dermatol.* 1977, 97:247–254.

Price V.H. Androgenetic alopecia in women // *Investig Dermatol Symp Proc.* 2003, 8(1):24–27.

Riedel-Baima B., Riedel A. Female pattern hair loss may be triggered by low oestrogen to androgen ratio // *Endocrine Regulation.* 2008, 42:13–16.

Sawaya M.E., Price V.H. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia // *J Invest Dermatol.* 1997, 109(3):29–300.

Sawaya M.E. Steroid chemistry and hormone controls during the hair follicle cycle // *Ann NY Acad Sci.* 1991, 42:376–384.

Tkachev V.P., Skalny A.V. Role some metabolic factors in development of androgen-dependent alopecia in women of child-bearing age // *Workshop.* 2002, 21:793–798.

Trueb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia // *Exp Gerontol.* 2002, 37(8–9):981–990.