На правах рукописи

**МАРЕЕВА АНАСТАСИЯ НИКОЛАЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ С УЧЕТОМ УРОВНЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

14.01.10. – **кожные и венерические болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2013 г.

Работа выполнена в консультативно-диагностическом центре Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отделении гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук,

академик РАМН **Кубанова Анна Алексеевна**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук,

профессор **Чернуха Галина Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук,

ведущий научный сотрудник

отдела дерматологии ФГБУ

«ГНЦДК» Минздрава России **Мартынов Андрей Александрович**

Доктор медицинских наук, доцент

Профессор кафедры дерматовенерологии

микологии и косметологии

ГБОУ ДПО РМАПО

Минздрава России **Галямова Юлия Альбертовна**

**Ведущее научное учреждение:**

Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

**Защита диссертации состоится** «\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2013 года в 12 часов на

Заседании Диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, дом 3, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_2013 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

кандидат медицинских наук **Карамова Арфеня Эдуардовна**

**Общая характеристика работы**

**Актуальность проблемы.**

В последние годы отмечается рост числа пациентов с жалобами на интенсивное выпадение волос. По статистическим данным, более 45% женщин к 50 годам имеют признаки андрогенной алопеции, но частота обращений за медицинской помощью выше у женщин молодого, социально активного возраста (Sinclair R., 2007). В настоящее время с целью установления диагноза и контроля эффективности терапии выпадения волос применяют современные методы диагностики - трихоскопию и фототрихографию, позволяющие определить плотность волос, их диаметр, процент волос, находящихся в фазе анагена (роста) и телогена (покоя). Согласно данным литературы плотность роста волос на см2 у лиц без каких-либо признаков выпадения волос в норме составляет 190-350 единиц, количество телогеновых волос не превышает 10%. (Rushton D.H., 1993; Van Neste DJJ., 2001; Ekmekci T.R., 2006). Ключевая роль в развитии андрогенной алопеции принадлежит андрогенам и их влиянию на волосяные фолликулы, что приводит к патологическому выпадению и истончению волос (Hoffmann R., 2000). У многих женщин, страдающих андрогенной алопецией, не всегда выявляются лабораторные признаки гиперандрогенемии, диагностируемой на основании оценки уровня общего тестостерона сыворотки крови, в связи с чем в научных исследованиях обсуждается большая информативность определения концентрации тестостерона в слюне, а также соотношения андрогенов и эстрогенов при андрогенной алопеции (Futterweit M.D. et al., 1988; Legro R.S. et al., 1994; Olsen E.A., 2001; Arregger A.L. et al., 2007; Riedel-Baima B.et al., 2008).

Несмотря на то, что выявление гиперандрогенных состояний является важным этапом в диагностическом обследовании пациентов, до настоящего времени спектр необходимых гормональных показателей, исследуемых у пациенток с андрогенной алопецией с целью определения тактики терапии, до конца не определен.

Формирование облысения у пациентов без признаков гиперандрогении может происходить за счет генетически обусловленной повышенной чувствительности волосяных фолликулов к действию андрогенов (Hoffmann R., 2000).

Основными андрогенами, регулирующими рост волос, являются тестостерон (Т) и его метаболит дигидротестостерон (ДГТ), образующийся из тестостерона под действием фермента 5-альфа-редуктазы (Deplewski D., 2000). Как и другие стероидные гормоны, Т и ДГТ реализуют свои биологические эффекты после связывания со специфическим андрогеновым рецептором (*АР*).

Ген *АР* расположен на хромосоме Х в положении Xq 11-12 и содержит в 1 экзоне высокополиморфный участок CAG – тринуклеотидов (CAG-повторов), который кодирует полиглутаминовую цепь на N-конце трансактиваторного домена (Lubahn D.B.,1988). В научной литературе представлены исследования, свидетельствующие о существовании зависимости между степенью функциональной активности андрогенового рецептора и количеством CAG – повторов в гене *АР* (Chamberlain N.L., 1994; Gao T., 1996). При изучении аллелей и генотипов гена *AР* у женщин имеет также значение определение инактивации Х-хромосомы (XCI – Х сhromosome inactivation). В норме у лиц женского пола наблюдается случайная инактивация Х хромосомы, что обеспечивает функционирование лишь одного из Х-сцепленных генов (Sato К., 2004). Неслучайная XCI наблюдается в норме в экстраэмбриональных тканях, а также при некоторых патологических состояниях (Uehara S, 2000; Hickey T., 2002). Представляется перспективным изучение роли полиморфизма гена *АР* по количеству CAG-повторов и неслучайной XCI в патогенезе андрогенной алопеции у женщин.

В терапии заболевания чаще всего применяются стимуляторы роста волос в виде растворов для наружного нанесения на основе миноксидила и антиандрогенная терапия комбинированным оральным контрацептивом (КОК), содержащим 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата. Во многих случаях эффективность проводимых лечебных мероприятий является низкой или носит временный характер, что связано с недостаточной изученностью патогенеза андрогенной алопеции и отсутствия подходов к выбору метода терапии.

**Цель исследования.**

Разработка подходов к ведению женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопеции на основании изучения клинических особенностей заболевания, эндокринных и молекулярно-генетических факторов.

**Задачи исследования.**

1. Изучить особенности проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста на основании проведения трихоскопии и фототрихографии.

2. Изучить роль стероидных гормонов в формировании андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста.

3. Изучить представленность неслучайной инактивации хромосомы Х и полиморфизм гена андрогенового рецептора по количеству CAG-повторов в 1 экзоне у женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией, проанализировать их связь с клиническими проявлениями заболевания и гормональными показателями.

4. Определить формы андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста в зависимости от молекулярно-генетических маркеров и гормональных изменений.

5. На основании сравнительной клинико-лабораторной оценки эффективности терапии андрогенной алопеции 2% раствором миноксидила и антиандрогенной терапии комбинированным оральным контрацептивом, содержащим 35 мкг EE2/2 мг ЦА, у женщин репродуктивного возраста разработать алгоритм ведения больных с данной патологией.

**Научная новизна.**

Впервые у женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией проведены исследования содержания тестостерона в слюне методом иммуноферментного анализа (ИФА), изучена роль изменений эстроген-андрогенного баланса в формировании облысения.

Впервые установлена роль неслучайной инактивации хромосомы Х в патогенезе андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. Проведен анализ 1 экзона гена андрогенового рецептора на полиморфизм по количеству CAG-повторов и установлена ассоциация развития андрогенной алопеции с количеством повторов менее 22 единиц в гене *АР*.

В соответствии с полученными результатами обследования женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией впервые выделено 5 форм заболевания: с наличием гонадальной гиперандрогении, с повышенной активностью фермента 5-альфа-редуктазы, с количеством CAG-повторов в гене *АР* менее 22 единиц, сочетание нескольких состояний и неуточненная форма.

Разработан дифференцированный подход к терапии андрогенной алопеции 2% раствором миноксидила и антиандрогенной терапии комбинированным оральным контрацептивом, содержащим 35 мкг EE2/2 мг ЦА.

**Практическая значимость.**

В комплекс диагностических мероприятий, проводимых пациентам с андрогенной алопецией, необходимо включать трихоскопию и фототрихографию, которые позволяют объективно оценить выраженность поредения, выпадения, истончения волос в андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) областях, дают возможность мониторировать состояние и рост волос на фоне терапии.

Пациенткам с андрогенной алопецией целесообразно измерение уровня стероидных гормонов (общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона, полового стероид-связывающего глобулина) в сыворотке крови, расчет индекса свободных андрогенов.

Обоснована информативность измерения концентрации свободного, биологического активного тестостерона в слюне с целью выявления гиперандрогенных состояний у женщин с андрогенной алопецией и удобство применения данного метода в качестве неинвазивного.

Использование алгоритма ведения женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией, разработанного на основании изучения уровней стероидных гормонов, метода молекулярной диагностики, позволит дифференцировать подход к ведению пациенток, страдающих андрогенной алопецией, повысит эффективность лечебно-диагностических мероприятий.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Андрогенная алопеция у женщин в репродуктивном возрасте с одинаковой частотой проявляется в виде изолированной и сочетанной с другими видами андрогенных дермопатий (себорея, акне, гирсутизм) формы, сочетанная форма в 2 раза чаще отмечается при II стадии облысения по сравнению с I стадией. По данным трихоскопии, фототрихографии установлено снижение плотности волос, их диаметра, увеличение процента телогеновых волос в теменной области у женщин с андрогенной алопецией по сравнению со здоровыми женщинами (р<0,05), в каждом третьем случае в процесс вовлекается андрогеннезависимая область, выраженное выпадение волос (>40% телогеновых волос) встречается у 31,6% женщин.
2. Многофакторный патогенез андрогенной алопеции позволяет выделить 5 форм заболевания с учетом уровня стероидных гормонов, активности 5-альфа-редуктазы в волосяном фолликуле, метаболизирующей тестостерон до дигидротестостерона, полиморфизма гена андрогенового рецептора по количеству CAG-повторов: 1) с наличием гонадальной гиперандрогении, 2) с повышенной активностью фермента 5-альфа-редуктазы, 3) с количеством CAG-повторов менее 22 единиц в гене *АР*, 4) сочетание нескольких факторов и 5) неуточненная форма.
3. Выбор тактики ведения женщин с андрогенной алопецией определяется формой заболевания, а не степенью выраженности выпадения волос. Установлена эффективность терапии 2% раствором миноксидила и комбинированного орального контрацептива, содержащего 35 мкг EE2/2 мг ЦА. Длительность терапии должна составлять не менее 12 месяцев.

**Внедрение результатов в практику.**

Результаты исследований внедрены и используются в практической работе консультативно-диагностического центра, в учебном процессе в системе дополнительного послевузовского образования по дермато-венерологии и косметологии в ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России.

Предложенный алгоритм обследования женщин с андрогенной алопецией (определение уровня стероидных гормонов: тестостерона общего, тестостерона свободного, дигидротестостерона, полового стероид-связывающего глобулина в сыворотке крови, расчет индекса свободных андрогенов, использование слюны в качестве биологического материала для исследования концентрации свободного тестостерона) внедрены в практику ГУЗ «КККВД» Краснодарского края Российской Федерации.

Результаты исследований по изучению роли генетических факторов (полиморфизма гена *АР* по количеству СAG-повторов, неслучайной инактивации хромосомы Х) в патогенезе андрогенной алопеции у женщин включены в программу обучения врачей - дерматовенерологов на курсах общего и тематического усовершенствования ГБОУ ВПО «КубГМУ».

**Апробация работы.**

Результаты проведенного исследования доложены на:

1. Международной выставке «KOSMETIK EXPO Урал 2010» и XI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Екатеринбург, ноябрь, 2010 г.)
2. Двадцать восьмой научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения. Генодерматозы: современное состояние проблемы» (Москва, январь, 2011 г.)
3. 15-ом Конгрессе Европейского общества исследователей волос (Иерусалим, июль, 2011 г.)
4. Конференции дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа (Краснодар, сентябрь, 2011 г.)
5. Конференции общества молодых ученых ФГБУ «ЭНЦ» Минздрава России, посвященной теме «Эндокринные и неэндокринные аутоиммунные заболевания: интеграция и междисциплинарный подход» (Москва, декабрь, 2012 г.)
6. V Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов (Казань, сентябрь, 2013 г.)

**Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, 4 из них в научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

**Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 129 страницах компьютерного текста, содержит 20 таблиц, 23 рисунка. В списке литературы приведены 147 источников, из них 3 отечественных и 144 зарубежных.

**Содержание работы**

**Материалы и методы исследования.**

Клинический раздел работы выполнен на базе консультативно-диагностического центра ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России и отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России г. Москвы в период с 2008 по 2010 год. В исследование была включена 151 женщина в возрасте от 18 до 40 лет, из которых: 87 (57,6%) пациенток - с андрогенной алопецией (основная группа) и 64 (42,3%) здоровых добровольца (контрольная группа).

Клиническое обследование включало в себя изучение жалоб и анамнестических данных пациентов, осмотр волосистой части головы, кожного покрова. Выраженность облысения оценивалась в соответствии со шкалой E. Ludwig (Ludwig E., 1977). Всем пациентам проводилась трихоскопия и фототрихограмма; обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения «Trichoscience v. 1.4» (Россия).

Всем пациенткам основной и контрольной групп проводилось молекулярно-генетическое исследование; определение уровня стероидных гормонов в сыворотке крови и тестостерона в слюне проводилось всем больным андрогенной алопецией и 30 женщинам контрольной группы.

Комплекс лабораторных исследований включал в себя определение на 2-3 день менструального цикла уровней стероидных гормонов: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С), пролактина, эстрадиола, общего Т, андростендиона, а также полового стероид-связывающего глобулина (ПССГ), кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ) методом иммунохемилюминесценции на аппарате «Immulite 2000»; исследование уровня свободного Т, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНпрогестерона), ДГТ в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы «DPC» (США). Рассчитывался индекс свободных андрогенов (ИСА): Т общий / ПССГ × 100%.

Определение количества CAG-повторов в 1 экзоне гена *AР* проводили с помощью фрагментного анализа продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на генетическом анализаторе 3730xl DNA Analyzer («Applied Biosystems», CША). Частоту встречаемости аллелей гена *AР* по количеству CAG-повторов в группах пациентов с андрогенной алопецией и контрольной вычисляли путем прямого подсчета по формуле: F=n/2N, где n-количество случаев выявления аллеля в исследуемой группе (у гомозигот он учитывался дважды), а N – число исследованных образцов. Для оценки информативности анализируемого локуса проводили определение доли гетерозигот в исследуемой выборке. Анализу подлежали только гетерозиготные варианты гена. С целью определения влияния полиморфизма гена *AР* на развитие андрогенной алопеции был проведен сравнительный анализ длины аллелей гена в основной и контрольной группах. Для этого, помимо определения частоты распространения аллелей гена *AР*, была исследована частота SBM- показателя среднего биаллельного значения (simple biallelic mean) - среднее арифметическое количества CAG-повторов обоих аллелей.

Определение неслучайной инактивации хромосомы Х проводилось путем рестрикционного анализа. Наличие неслучайной XCI при анализе продуктов рестрикции оценивалось в соответствии с протоколом, предложенным Hickey и соавт. (Hickey T., 2002).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0, GraphPad InStat v.3.06, Microsoft Office Excel 2007. Достоверность различий средних арифметических значений оценивали с помощью t-теста или методом Mann-Whitney. При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ2 или точный критерий Fisher. Различия считали статистически достоверными при р<0,05. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя odds ratio (OR, отношение шансов).

**Результаты исследования и их обсуждение.**

При обращении за оказанием медицинской помощи женщины с андрогенной алопецией предъявляли жалобы на повышенное выпадение волос, их истончение, расширение центрального пробора.

**Клиническая характеристика больных.**

В основной группе андрогенная алопеция I стадии диагностировалась у 48 (55,2%) больных, II стадия - у 37 (42,5%) и III стадия – у 2 (2,3%) пациенток. Известно, что андрогенная алопеция входит в симптомокомплекс андрогенных дермопатий, в связи с чем было проанализировано сочетание появления облысения с такими проявлениями, как акне, себорея и гирсутизм. У 41 (47,1%) больной была диагностирована изолированная андрогенная алопеция, у 46 (52,9%) пациенток) алопеция сочеталась с другими кожными проявлениями повышенной чувствительности тканей к андрогенам. Сочетание андрогенной алопеции с себореей наблюдалось у 42 (48,2%) пациенток, у 18 (20,7%) имелись также проявления акне, у 14 (16%) – гирсутизм. Наличие андрогенных дермопатий выявлено у 18 (37,5%) пациенток с андрогенной алопецией I стадии и у 28 (75,7%) со II cтадией облысения, что в 2 раза чаще, чем у пациенток с I стадией.

При объективном обследовании с применением трихоскопии, фототрихограммы у пациентов с андрогенной алопецией обнаруживали значительные отклонения по количеству растущих волос, их диаметру и проценту выпадающих волос по сравнению со здоровыми женщинами (р<0,001) (таблица 1).

**Таблица 1**

**Средние показатели данных трихограммы и фототрихограммы у женщин основной и контрольной групп**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Локализация | Показатель | Больные с андрогенной алопециейn=87 | Контрольная группаn=30 | p |
| Андроген-зависимая(теменная)область | Плотность волос, количество волос на см2 | 151,3±24,6 | 289,2±31,64 | <0,001 |
| Средний диаметр волос, мкм | 42,6±2,5 | 67,4±9,8 | <0,001 |
| % анагеновых волос | 67,5±8,9 | 94,1±3,3 | <0,001 |
| % телогеновых волос | 28,2±3,32 | 5,4±0,8 | <0,001 |
| % веллусоподобных волос (<30 мкм) | 39,6±1,78 | 9,6±2,5 | <0,001 |
| Андроген-независимая(затылочная)область | Плотность волос, количество волос на см2 | 178,1±16,7 | 236,4±18,6 | <0,001 |
| Средний диаметр волос, мкм | 54,2±5,6 | 65,6±7,4 | <0,001 |
| % анагеновых волос | 82,4±3,9 | 93,3±1,8 | <0,001 |
| % телогеновых волос | 11,6±3,8 | 3,7±2,1 | <0,001 |
| % веллусоподобных волос (<30 мкм) | 27,1±5,3 | 5,9±1,7 | <0,001 |

У большинства пациенток с андрогенной алопецией формируется поредение и истончение волос в андрогензависимой области, в каждом третьем случае в процесс вовлекается андрогеннезависимая область, выраженное выпадение волос (>40% телогеновых волос) встречается в 31,6% случаев.

У всех наблюдавшихся женщин оценивали характер менструального цикла, являющийся одним из критериев оценки состояния репродуктивной системы. У 15 (17,3%) пациенток основной группы имелись нарушения менструального цикла по типу олигоменореи: задержки менструации до 1 месяца – у 4 (4,6%) женщин, 1-3 месяца – у 6 (6,9%), 3-6 месяцев – у 5 (5,7%); у 2 (2,2%) пациенток была отмечена вторичная аменорея. В структуре нарушений менструального цикла доминировал синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – у 9 (10,3%) пациенток, что соответствует популяционным данным, варьирующим от 5 до 15% (Атаниязов О.А., 1997).

Наличие регулярного менструального цикла у 70 женщин (80,5%) позволило предположить отсутствие четкой взаимосвязи между нарушениями функции эндокринной системы и развитием облысения, а также возможную сопряженность с рядом других факторов, в том числе генетических.

**Результаты исследования содержания стероидных гормонов в сыворотке крови и тестостерона в слюне**

Результаты лабораторных исследований, представленные в таблице 2, свидетельствовали о достоверном повышении в крови уровня ДГТ и показателя ИСА в крови, содержания тестостерона в слюне, а также снижении ПССГ в крови женщин с андрогенной алопецией по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Полученные нами результаты подтверждают данные, представленные Е.А. Olsen E.A. (2001), о снижении уровня ПССГ у женщин с андрогенной алопецией и данные M.P. Birch (2006) о повышении показателя ИСА у женщин с андрогенной алопецией.

В результате проведенных исследований установлено достоверное снижение среднего уровня эстрадиола в крови в группе женщин с андрогенной алопецией по отношению к группе контроля (p<0,05). У пациенток с андрогенной алопецией выявлено двукратное снижение соотношения уровней эстрадиола и тестостерона общего и свободного в сыворотке крови по сравнению с группой контроля (p<0,05) (таблица 2).

**Таблица 2**

**Содержание гормонов в крови и тестостерона у женщин с андрогенной алопецией и в контрольной группе**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Больные с андрогенной алопециейn = 87 | Контрольная группаn = 30 | p |
| Лютеинизирующий гормон (мМЕ/мл) | 6,24±3,27 | 4,68±1,93 | 0,052 |
| Фолликулостимулирующий гормон (мМЕ/мл) | 6,60±2,51 | 6,05±1,93 | 0,467 |
| Тиреотропный гормон (мкМЕ/мл) | 1,53±0,74 | 1,23±0,80 | 0,063 |
| Пролактин (нг/мл) | 11,59±5,21 | 9,76±4,96 | 0,096 |
| Тестостерон свободный (пг/мл) | 1,05±0,81 | 1,18±0,68 | 0,055 |
| Тестостерон общий (нмоль/л) | 38,2±19,1 | 30,96±15,17 | 0,063 |
| Дигидротестостерон (пг/мл) | 345,75±178,2 | 221,51±126,06 | <0,001\* |
| Андростендион (пг/мл) | 2,90±1,02 | 2,50±0,85 | 0,057 |
| ДГЭА-С (мкг/дл) | 197,58±103,51 | 177,72±84,62 | 0,346 |
| 17-гидроксипрогестерон (нг/мл) | 0,70±0,24 | 0,62±0,20 | 0,104 |
| Эстрадиол (пг/мл) | 36,46±16,26 | 63,77±29,39 | < 0,001\* |
| Кортизол (мкг/дл) | 12,26±3,84 | 10,81±4,98 | 0,181 |
| Половой стероид-связывающий глобулин (нмоль/мл) | 60,29±37,68 | 72,13±29,02 | 0,021\* |
| ИСА (%) | 5,61±1,71 | 1,67±1,01 | <0,001\* |
| Тестостерон в слюне (пг/мл) | 48,43±23,74 | 29,04±15,15 | < 0,001\* |
| Эстрадиол / тестостерон общий | 0,95±0,45 | 2,06±0,98 | <0,001\* |
| Эстрадиол / тестостерон свободный | 30,45±18,13 | 54,48±13,42 | <0,001\* |

Полученные результаты указывают на нарушение эстроген-андрогенного баланса у женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией.

Определение концентрации свободного тестостерона в слюне свидетельствовали о достоверном повышении его уровня у женщин, страдающих андрогенной алопецией, по сравнению с группой здоровых женщин (48,43±23,74 и 29,04±15,15 пг/мл соответственно; р< 0,001), тогда как показатели содержания тестостерона (общего и свободного) в сыворотке крови оказались менее информативными. Полученные нами результаты подтвердили данные ряда исследований об успешном использовании слюны в качестве биологического материала для определения концентрации свободного тестостерона и информативности этого метода (Sharp M.A., 2004; Гончаров Н.П., 2007; Papacosta E., 2011).

Был проведен сравнительный анализ частоты выявления повышенных уровней андрогенов у женщин с андрогенной алопецией и здоровых добровольцев. У каждой третьей пациентки основной группы (29,9%) выявлено достоверное повышение андростендиона в сыворотке крови, у каждой девятой - повышение Т общего и свободного (11,5% и 12,6% женщин соответственно) (р<0,05). Повышенный уровень ДГТ определен у 44,8% пациенток с андрогенной алопецией (р<0,001), что косвенно указывало на повышение активности 5-альфа-редуктазы, посредством которой происходит конверсия Т в ДГТ. По остальным показателям достоверных различий между группами больных установлено не было (р>0,05).

Анализ полученных данных позволил рекомендовать проведение оценки состояния обмена стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с андрогенной алопецией на основании определения концентрации ДГТ, ИСА, Т свободного в сыворотке крови/слюне.

**Результаты изучения полиморфизма гена андрогенового рецептора у женщин с андрогенной алопецией.**

У больных андрогенной алопецией повторы CAG-тринуклеотидов в гене *AP* наблюдались в 77 (88,5%) из 87 случаях, а количество CAG-тринуклеотидов варьировало от 13 до 31. Наиболее распространенным аллелем гена *AР,* выявленным в группе пациенток с андрогенной алопецией, являлся аллель с 20 повторами CAG-тринуклеотида, он встречался в 32 из 174 случаев, что составило 18,4%. Исследование образцов ДНК, полученных от 64 женщин контрольной группы, показало наличие повторов CAG-тринуклеотидов в 56 (87,5%) из 64 случаев. Минимальное количество CAG-повторов было равно 15, максимальное - 34. В контрольной группе в 24 (18,8%) случаях из 128 был выявлен аллель с 19 CAG-повторами (рисунок 1).

**Рисунок 1. Частота SBM в группах больных с андрогенной алопецией (синий ряд) и контрольной (голубой ряд).**

Средние значения SBM в группах пациенток с андрогенной алопецией и контроля составили 20,76±2,08 и 21,42±2,26 СAG-повтора соответственно (p>0,05). Величина SBM изменялась в диапазоне от 14,5 до 26,5 CAG-тринуклеотидов. Наиболее частыми значениями SBM для группы больных андрогенной алопецией были значения, равные 21 единице CAG – 15,6% (12 случаев из 77); для лиц контрольной группы – значения, равные 23 повторам CAG – 17,9% (8 случаев из 56).

В настоящем исследовании за критическое было принято значение повторов, равное 22 единицам. Проведенный анализ показал, что в контрольной группе обследованных лиц количество аллелей с CAG-повторами ≥22 оказалось равным 25% (14 случаев из 56), в группе больных андрогенной алопецией - 8% (6 случаев из 77). Количество аллелей с CAG-повторами менее 22 в группе контроля было определено у 75,0% (42 случая из 56), в то время как у больных андрогенной алопецией – у 92,2% (71 случай из 77) соответственно.

Таким образом, в группе пациенток с андрогенной алопецией было установлено статистически значимое повышение частоты обнаружения аллелей с менее 22 CAG-повторами в структуре гена *AР* в сравнении со здоровыми (p= 0,012; OR= 0,25; 95% CI: 0,09-0,71). Для показателя SBM после расчета медианного значения, которое оказалось равным 21 в группе контроля и основной группе, было сделано 2 выборки. Одна включала в себя пациенток, у которых оба аллеля включали больше 21 повтора или оба аллеля - меньше 21. Другая выборка представляла женщин, у которых оба аллеля были больше 22 повторов или оба меньше 22.

При анализе SMB c учетом эффекта преимущественной амплификации аллелей было выявлено статистически достоверное различие в длине аллелей между группой пациенток с андрогенной алопецией и группой контроля (p=0,033) и большая частота регистрации аллелей с менее 22 CAG-повторами у пациенток с андрогенной алопецией. При сравнительном анализе показателя SBM ниже медианного значения (<21 CAG-повтора) не было зафиксировано достоверных различий между группой больных с андрогенной алопецией и здоровыми женщинами контрольной группы (р=0,827). SBM ниже медианного значения (<21 CAG-повтора) был выявлен у 23 женщин основной группы из общего числа обследованных пациенток (44 человека), у которых оба аллеля имели менее 21 CAG-повтора или оба аллеля имели более 21 СAG-повтора. В контрольной группе показатель SBM ниже 21 CAG-повтора наблюдался у 19 пациенток из 40 обследованных женщин, у которых количество повторов CAG в обоих аллелях было менее 21 повтора или более 21 повтора.

При проведении сравнительного анализа величины показателя SBM ниже порогового значения (<22 CAG-повторов) были выявлены достоверные различия между обследованными группами (р<0,05). SBM ниже порогового значения (<22 CAG-повторов) определялся у 32 (80%) обследованных женщин основной группы (40 человек), у которых оба аллеля имели менее или более 22 CAG-повторов. В контрольной группе показатель SBM меньше 22 CAG-повторов наблюдался у 24 (57%) пациенток с андрогенной алопецией из 42 обследованных женщин, у которых количество повторов CAG в обоих аллелях было менее 22 или более 22 единиц (таблица 3).

В результате проведенного исследования неслучайная XCI при пороговом уровне инактивации более 70% была определена в 50,7% случаев (39 из 77) в группе больных андрогенной алопецией и в 16,1% случаев (9 из 56) – в группе контроля (p<0,001, OR = 5,36, 95%CI: 2,31-12,44). Полученные данные позволили предположить, что в организме пациенток, страдающих андрогенной алопецией, существуют механизмы неслучайной инактивации хромосомы Х, приводящие к предпочтительному метилированию и подавлению аллеля с количеством CAG-повторов более 22 единиц из пары аллелей гена *АР*, что обусловливает экспрессию более функционального аллеля активной Х-хромосомы и, возможно, объясняет повышенную чувствительность тканей к андрогенам.

**Таблица 3**

**Ассоциация биаллельных значений CAG-повтора с андрогенной алопецией**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| SBM | Больные с андрогенной алопецией (%) | Контрольная группа (%) | OR (95% СI) | p |
| SBM ниже медианного значения (<21) | 53(23/44) | 47,5(19/40) | 1,2(0,51 -2,85) | 0, 827 |
| SBM ниже порогового значения(< 22) | 80(32/40) | 57,0(24/42) | 3,0(1,12 – 8,05) | 0,033 |

**Результаты изучения неслучайной инактивации хромосомы Х у женщин с андрогенной алопецией**.

При оценке зависимости выраженности облысения и концентрации стероидных гормонов от количества CAG- повторов в гене *АР* достоверной связи обнаружено не было (р>0,05). При делении группы пациентов с андрогенной алопецией по признаку выявляемости неслучайной XCI не было обнаружено статистически достоверных различий в выраженности облысения и в уровнях стероидных гормонов между пациентками с выявленной и невыявленной XCI (р>0,05).

**Формы андрогенной алопеции.**

На основе полученных результатов обследования больных выделены следующие формы андрогенной алопеции: 1) обусловленная избыточной секрецией андрогенов в яичниках или надпочечниках - 3 (3,5%) пациенток, 2) с повышенной чувствительностью рецепторов волосяных фолликулов к действию андрогенов, ассоциированная с количеством CAG-повторов в гене *АР* менее 22 единиц (SBM <22 единиц) - 12 (13,8%) женщин, 3) с повышенным уровнем ДГТ (при нормальных значениях Т общего) за счет увеличения активности фермента 5-альфа-редуктазы - 21 (24%) пациенток, 4) сочетанная - 20 (23%) женщин (у (2,3%) женщин была выявлена гиперандрогения в сочетании с менее 22 CAG-повторами в гене *АР*, у 3 (3,5%) пациенток - гиперандрогения в сочетании с повышенным уровнем ДГТ и SBM СAG-повтора ≥ 22 единицам, у 2 (2,3%) гиперандрогения сопровождалась повышением содержания ДГТ при наличии SBM в гене *АР* < 22 единиц, у 13 (15%) больных наблюдалась ассоциация повышенного уровня ДГТ и менее 22 CAG-повторов в гене *АР*, 5) неуточненная - 31 (35,7%) больных с нормальными уровнями андрогенов, SBM СAG-повтора≥22 единицам в гене *АР*.

**Терапия андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста; мониторинг клинико-лабораторных показателей.**

В настоящей работе выбор метода терапии основывался на результатах определения концентрации стероидных гормонов и молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *АР* по количеству CAG- повторов.

В 1-ю группу включена 31 (35,7%) женщина c неуточненной формой андрогенной алопеции, им проводилось нанесение на кожу волосистой части головы 2% раствора миноксидила 2 раза в день ежедневно. Вторая группа состояла из 56 (64,3%) женщин с повышенными уровнями ДГТ, гиперандрогенией по уровню общего и свободного Т (преимущественно больные с СПКЯ), количеством CAG-повторов в гене *АР* менее 22 единиц, сочетанием нескольких факторов. Им проводилась терапия комбинированным оральным контрацептивом, содержащим 35 мкг EE2 / 2 мг ЦА. Курс лечения в обеих группах составил 12 месяцев.

Клинико-лабораторный контроль эффективности терапии проводили через 6 и 12 месяцев. Оценивали клинические проявления андрогенной алопеции, данные трихограммы, фототрихограммы, динамику показателей уровня гормонов. Критериями излеченности являлось отсутствие клинических проявлений облысения. Результативность лечения трактовалась как клиническое выздоровление, значительное улучшение, улучшение и отсутствие клинического эффекта. Клиническое выздоровление - снижение патологического выпадения волос до физиологически нормального, при котором соотношение волос в фазе анагена к телогену составляет 9:1. Значительное улучшение – практически полное прекращение выпадения волос, при соотношении фаз анаген/телоген - 8:2, улучшение - уменьшение выпадения волос, соотношение анаген/телоген- 7,5:2,5. Отсутствие клинического эффекта – сохраняющееся выпадение волос на фоне терапии, увеличение волос в фазе телогена по сравнению с исходными показателями.

Три пациентки из 1-й группы и четыре пациентки из 2-й группы выбыли из исследования по причинам, не связанным с использованием лекарственных средств.

На фоне лечения проводилась динамическая оценка состояния волос (плотность, процент телогеновых волос, средняя толщина волос) методами трихоскопии и фототрихографии. В обеих группах положительная динамика отмечена уже через 6 месяцев от начала терапии, клинически выраженный эффект наблюдался через 12 месяцев. У пациенток 1-й группы выявлено увеличение плотности волос в теменной области в среднем на 20% через 6 месяцев терапии и на 37% через 12 месяцев (с 151,3±24,6 до 188,6±17,4 через 6 месяцев и до 242,3±26,9 через 12 месяцев соответственно). Процент телогеновых волос в теменной области снизился с 28,2±3,32 % до 17,8±5,1% (р=0,036), через 12 месяцев до 6,7±1,2 % (р<0,001), что соответствует нормальной интенсивности выпадения волос. Выявлено достоверное увеличение диаметра волос с 42,6±2,5 мкм до 50,1±3,2 (p<0,05), снижение количества веллусоподобных волос на 35,8% к 12 месяцу терапии.

У больных 2й группы в теменной области наблюдалось увеличение количества волос на 13,5% через 6 месяцев (с 148,3±31,5 на кв. см до 195,6±22,1) и на 26,4% (до 276,7±13,9 волос) через 12 месяцев (р<0,05). Диаметр волос исходно составил 44,8±3,3 мкм, через 6 месяцев 51,9±2,6 мкм и через 12 месяцев 59,3±5,2 мкм (р<0,05). Однако достоверно значимое утолщение волос на фоне терапии 35 мкг EE2 /2 мг ЦА отмечалось в первые 6 месяцев лечения и до окончания 12-ти месячного курса существенно не менялось. Процент телогеновых волос снизился в 1,5 раза через 6 месяцев и в 2 раза (12,8±2,1%) через 12 месяцев (р<0,05).

В затылочной области у пациенток 1й группы наблюдалось улучшение по основным показателям трихограммы и фототрихограммы преимущественно с 6 месяца лечения. Так, плотность волос в затылочной области увеличилась на 4% через 6 месяцев и на 17% через 12 месяцев, средний диаметр волос увеличивался постепенно с 54,4±7,4 мкм до 58,9±6,2мкм через 12 месяцев (p<0,05). На фоне терапии 2% раствором миноксидила снижение выпадения волос, объективно оценивающееся по проценту телогеновых волос, отмечалось с 6 месяца терапии.

В затылочной области состояние роста волос на фоне использования 35 мкг EE2 / 2 мг ЦА изменилось в положительную сторону: увеличилось количество волос на см2 на 26% через 12 месяцев, % веллусоподобных волос снизился с 25,9% в начале терапии до 13,1% через 6 месяцев и до 8,7% с через 12 месяцев (р<0,05). Средний диаметр волос возрос с 53,4±6,1мкм до 60,1±3,3 мкм, однако утолщение волос в первые 6 месяцев (до 63,4мкм) было более значимым (р<0,05), в последующие полгода диаметр волос сохранялся на прежнем уровне (р>0,05). У пациентов 2-й группы процент телогеновых волос в затылочной области до начала терапии был повышен умеренно и составлял в среднем 13,3±0,7, через 12 месяцев снизился до 5,4±1,8, следует отметить, что достоверное снижение активности выпадения волос наблюдалось в первые 6 месяцев приема препарата (с 13,3% до 5,8%, р<0,05), а с 6 по 12 месяц терапии дальнейшей значимой динамики не происходило (5,8% и 5,4% соответственно, р>0,05). Полученные данные свидетельствовали о минимально эффективном сроке применения антиандрогенной терапии в течение полугода с целью стабилизации патологического выпадения волос и утолщения волос, дальнейшее использование 35 мкг EE2 / 2 мг ЦА в большей степени направлено на увеличение густоты волос.

Согласно полученным результатам у пациенток обеих групп наблюдалось улучшение состояния через 6 месяцев терапии. Через 12 месяцев в группе больных, в терапии которых применялся 2% раствор миноксидила, наблюдалось достоверно большее число клинически здоровых пациенток (53,6%) по сравнению с женщинами 2-й группы (21,2%) (р<0,05). Большинство женщин (57,7%), принимавших КОК, к окончанию терапии находились в состоянии «значительное улучшение», что достоверно выше, чем в 1 группе (28,6%) (таблица 4).

**Таблица 4**

**Критерии эффективности терапии андрогенной алопеции у пациенток 1-й и 2-й группы**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерии эффективноститерапии | 1-я группа | p | 2-я группа | p |
| Через 6 месяцев (n=30) | Через 12 месяцев(n = 28) |  | Через 6 месяцев (n=54) | Через 12 месяцев(n = 52) |  |
| Клиническое выздоровление | 3 (10%) | 15 (53,6%) | 0,0005 | 7 (12,9%) | 11 (21,2%) | 0,307 |
| Значительное улучшение | 7 (23,3%) | 8 (28,6%) | 0,767 | 8 (14,8%) | 30 (57,7%) | <0,0001 |
| Улучшение | 17(56,7%) | 4 (14,3%) | 0,001 | 32(59,3%) | 6 (11,5%) | <0,0001 |
| Отсутствие эффекта | 3 (10%) | 1 (3,6%) | 0,612 | 7 (12,9%) | 5 (9,6%) | 0,761 |

Соответственно, рост волос в области центрального пробора полностью восстановился у 53,6% женщин 1й группы.

Согласно полученным результатам у пациенток 1й группы достоверных различий средних показателей гормонов в сыворотке крови и тестостерона в слюне не выявлено как через 6 месяцев, так и через 12 месяцев терапии (p>0,05).

Как видно из данных, представленных в таблице 5, во 2-й группе больных наблюдалось значимое снижение уровней Т общего, Т свободного, ДГТ, андростендиона через 12 месяцев терапии (р<0,05).

**Таблица 5**

**Средние показатели уровней гормонов в сыворотке крови и тестостерона в слюне больных андрогенной алопецией 2й группы** **на фоне терапии**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До начала терапии(n=56)  | Через 6 месяцев терапии(n=54) | Через 12 месяцев терапии(n=52) |
| ЛГ (мМЕ/мл) | 6,6±3,4 | 5,4±2,7 | 4,8±2,2 |
| ФСГ (мМЕ/мл) | 6,5±2,6 | 6,1±2,0 | 5,2±1,9 |
| Свободный тестостерон (пг/мл) | 4,98±1,16,12 | 2,12±0,3 | 0,9±0,11 |
| Общий тестостерон (нг/дл) | 99,7±14,06,12 | 56,7±12,9 12 | 20,9±10,56 |
| Дигидротестостерон (пг/мл) | 876,3±101,46,12 | 540,1±65,512 | 291,7±43,66 |
| Андростендион (пг/мл) | 5,6±1,86,12 | 3,2±0,812 | 1,7±0,46 |
| ДГЭА-С (мкг/дл) | 202,7±90,8 6,12 | 179,0±66,712 | 155,7±58,66 |
| 17-гидроксипрогестерон (нг/мл) | 0,71±0,22 | 0,65±0,1 | 0,61±0,2 |
| Эстрадиол (пг/мл) | 42,9±28,9 | 54,7±27,7 | 59,1±24,9 |
| ПССГ (нмоль/мл) | 28,0±15,56,12 | 57,9±19,712 | 93,4±22,66 |
| ИСА, % | 8,4±1,66,12 | 4,2±0,9 | 3,3±0,41 |
| Тестостерон в слюне (пг/мл) | 63,6±10,56,12 | 42,4±15,312 | 30,6±11,76 |

6 - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой через 6 месяцев терапии; при p < 0,05

12 - статистически значимые отличия между исследуемой группой и группой через 12 месяцев терапии; при p < 0,05

Таким образом, выбор терапии андрогенной алопеции целесообразно осуществлять с учетом уровня стероидных гормонов и их метаболитов в сыворотке крови/тестостерона в слюне, количеством CAG – повторов в гене *АР.* Применение КОК, содержащего 35 мкг EE2 /2 мг ЦА, позволяет нормализовать секрецию и метаболизм основных андрогенов, в результате чего наблюдается снижение патологического выпадения волос у пациенток с андрогенной алопецией и дальнейшая активизация их роста.

**ВЫВОДЫ**

1.Андрогенная алопеция у женщин репродуктивного возраста проявляется диагностируемым при клиническом осмотре облысением легкой или умеренной степени выраженности в 55,2 и 42,5% случаях, соответственно, в 2,3% случаев наблюдается выраженное облысение. В каждом 2-ом случае алопеция сочетается с себореей, в каждом 5-ом - с акне, в каждом 6-ом – с гирсутизмом. Методами трихоскопии и фототрихографии установлено выраженное снижение плотности волос (менее 190 волос на см2) в андрогензависимой области у 87% больных, истончение волос - у 66% и вовлечение в патологический процесс выпадения волос андрогеннезависимой области – у 32%.

2. Подтверждена патогенетическая роль андрогенов (ДГТ, общего и свободного Т, ПССГ, ИСА) в развитии андрогенной алопеции у женщин. Показана высокая информативность определения уровня тестостерона в слюне для определения тактики ведения женщин с андрогенной алопецией. Установлено повышение концентрации дигидротестостерона у 44,8% пациенток с андрогенной алопецией, увеличение общего и свободного тестостерона в сыворотке крови обнаружено лишь в 11,5% и 12,6% случаев соответственно, что свидетельствует о невысокой частоте гонадальной гиперандрогении среди больных облысением женщин и о большей активности ферментных систем, метаболизирующих тестостерон.

3. Установлено, что в патогенезе андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста значимую роль играют: наличие неслучайной инактивации хромосомы Х (в 50,7% женщин с андрогенной алопецией и у 16,1% здоровых женщин; p<0,001, OR = 5,36, 95%CI: 2,31-12,44), уменьшение количества СAG- повторов (<22 единиц) в гене *АР*. Взаимосвязи полиморфизма гена андрогенового рецептора по количеству СAG- повторов с выраженностью клинических проявлений алопеции и уровнем стероидных гормонов в сыворотке крови и тестостерона в слюне не выявлено (р>0,05).

4. Определены формы андрогенной алопеции и частота их выявления: с гонадальной гиперандрогенией - 3,5%, с повышенным преобразованием тестостерона в дигидротестостерон под действием 5-альфа-редуктазы - 24%, с количеством CAG-повторов в гене *АР* менее 22 единиц – 13,8% , сочетанная форма – 23% и неуточненная – 35,7%.

5. Разработан алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста, страдающих андрогенной алопецией, с учетом клинических проявлений заболевания, изменений эндокринного статуса и молекулярно – генетических факторов. Установлена клиническая эффективность разных методов терапии женщин с андрогенной алопецией в течение 12 месяцев: при применении 2% раствора миноксидила - клиническое выздоровлении в 53,6% случаев, при назначении комбинированного орального контрацептива, содержащего 35 мкг EE2 / 2 мг ЦА - значительное улучшение в 57,7% случаев (р<0,05).

**Практические рекомендации**

Разработанный алгоритм ведения пациенток с учетом клинических проявлений заболевания, эндокринных изменений, молекулярно-генетических факторов позволяет оптимизировать диагностику и терапию андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста.



**Список работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. Мареева А.Н. Диагностическое значение определения свободного тестостерона в слюне методом твердофазного иммуноферментного анализа у женщин репродуктивного возраста, страдающих андрогенной алопецией. / А.Н. Мареева, С.В. Ротанов // Х юбилейная науч.-практ. конф. молодых ученых. Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: Сб. тез. / под ред. А.В. Силина, И.Ю. Стюф – С-Пб: СПбМАПО. – 2010. – С. 121-122.
2. Мареева А.Н. Роль полиморфмизма гена андрогенового рецептора и неслучайной инактивации хромосомы Х в патогенезе андрогенной алопеции. / А.Н. Мареева // Вестник дерматологии и венерологии. - 2010. -№6. – С. 130-134.
3. Мареева А.Н. Роль полиморфизма гена андрогенового рецептора в генезе андрогеновой алопеции у женщин репродуктивного возраста. / А.Н. Мареева, А.Р. Галимов, С.В. Ротанов и др. // XI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Тез. науч. работ. - Екатеринбург. – 2010. – С. 56-57.
4. Мареева А.Н. Изменение эстроген-андрогенного баланса как один из возможных механизмов развития андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. / А.Н. Мареева, С.В. Ротанов, Г.Е. Чернуха // XI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов. Тез. науч. работ. – Екатеринбург. – 2010. – С. 57.
5. Мареева А.Н. Роль полиморфизма гена андрогенового рецептора и неслучайной инактивации хромосомы Х в генезе андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. /А.Н. Мареева, И.А. Волков, С.В. Ротанов и др.// Вестник дерматологии и венерологии. - 2011. - № 2. – С. 26-31.
6. Мареева А.Н. Особенности клинических проявлений андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. / А.Н. Мареева //Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. - № 2. – С. 103-107.
7. Мареева А.Н. Диагностика андрогенной алопеции у женщин репродуктивного возраста. / А.Н. Мареева, С.В. Ротанов // Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского Федерального округа. Тез. науч. работ. – Омск. - 2011. - С. 48.
8. Mareeva A. Androgen receptor gene polymorphism and skewed X chromosome inactivation in female androgenetic alopecia. / A. Mareeva, S. Rotanov, I. Volkov// 15th Annual Meeting of the European Hair Research Society. Abstract. International J of Trichology. - 2011. – S. 8.
9. Rotanov S. Analysis of androgen receptor gene polymorphism and skewed X chromosome inactivation in Russian premenopausal women with androgenetic alopecia. / S. Rotanov, A. Mareeva, I. Volkov et al. // 41st Annual ESDR Meeting. Abstract. J Inv Dermatology. – 2011. - 131 (suppl. 2). – Р. 580.
10. Мареева А.Н. Особенности обмена стероидных гормонов у пациенток с андрогенной алопецией. / А.Н. Мареева, С.В. Ротанов, Г.Е. Чернуха // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - №3. – С. 27-32.

**Список сокращений**

**АР** - андрогеновый рецептор

**ДГТ** - дигидротестостерон

**ДГЭА-С** - дегидроэпиандростерон сульфат

**EE2/ЦА** - этинилэстрадиол / ципротерон ацетат

**ИСА** - индекс свободных андрогенов

**ИФА** - иммуноферментный анализ

**КОК** - комбинированный оральный контрацептив

**ЛГ** - лютеинизирующий гормон

**ПССГ** - половой стероид-связывающий глобулин

**ПЦР** - полимеразная цепная реакция

**СПКЯ** - синдром поликистозных яичников

**Т** - тестостерон

**ТТГ** - тиреотропный гормон

**ФСГ** - фолликулостимулирующий гормон

**SBM** - cреднее биаллельное значение

**XCI** - инактивация хромосомы Х