

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ

О. Ю. Галкін, Л. Б. Бондаренко

*Національний технічний університет України "Київський
політехнічний інститут" (Київ)*

ТОВ "Універсальне агентство "ПРО-ФАРМА" (Київ)

*ДУ "Інститут фармакології і токсикології НАМН
України" (Київ)*

Вступ

Алопеція (випадіння волосся) залишається надзвичайно актуальною проблемою, займаючи в структурі патології шкіри значну питому вагу [1-3]. До того ж від стану волосся, яке є додатком шкіри, нерідко залежить доля людини, оскільки через дану косметичну ваду може страждати психіка, люди можуть ставати дратівливими, замкнутими, фактично усуваючись від активного способу життя. Важливо відмітити, що єдина концепція патогенезу алопецій до тепер відсутня, недостатньо вивчено різноманіття їх клінічних проявів, а проблема терапії остаточно так і не вирішена [4]. Розрізняють алопеції вроджені і набуті (гніздова, дифузна, андрогенетична, токсична, травматична, рубцева, сифілітична, лепрозна, симптоматична тощо) [1, 2]. Серед набутої алопецій найбільш поширена гніздова алопеція (ГА), яка може розвинути в будь-якому віці у представників обох статей. Етіологія гніздової алопеції остаточно не встановлена, а патогенез доволі складний, оскільки в її основі лежать різні патогенетичні механізми [4, 5]. Не так давно була встановлена провідна роль імунних і аутоімунних порушень у патогенезі ГА [4]. Для успішного цілеспрямованого створення засобів фармакоterapiї гніздової алопеції важливим є розуміння патогенетичних процесів в організмі людини, що призводять до захворювання.

Метою роботи є узагальнення та аналіз підходів до фармакоterapiї гніздової алопеції, визначення перспективних шляхів у створенні препаратів для її лікування та профілактики.

Патогенез гніздової алопеції

Гніздова алопеція являє собою хронічне запальне захворювання, при якому ушкоджуються волосяні фолікули; виявляється у вигляді коловидного, нерубцевого випадіння волосся на волосистій частині голови, обличчі та інших ділянках шкірного покриву. Дана патологія частіше зустрічається у дітей та осіб молодого віку [1]. Більш детально особливості патогенезу ГА розкрито у низці робіт [1-25], тому у даній статті окреслимо тільки загальні уявлення про механізми, що лежать в основі розвитку захворювання. Етіологія захворювання дотепер є маловивченою, проте за даними багатьох авторів [6-25] найбільш вірогідним є аутоімунний механізм ураження волосяних цибулин. Чимало наукових даних підтверджують аутоімунну теорію патогенезу ГА. Гніздову алопецію виявлено у 30% пацієнтів, які страждають аутоімунною поліендокринопатією з ідіопатичним гіпаратиреоїдизмом і хронічним шкірно-слизовим кандидозом. Існують дані про взаємозв'язок гніздової алопеції і тиреоїдиту Хашимото, важкої міастенії, діабету та інших аутоімунних захворювань. У залежності від використовуваних критеріїв різні автори повідомляють про атопічні захворювання у 20-50% пацієнтів з гніздовим облисінням [6]. Доволі численну групу хворих на ГА складають пацієнти, у яких у розвитку захворювання виявляється значуща роль розладів вегетативної нервової системи (зв'язок нерводистрофічних розладів з розладом симпатичної нервової системи), що дозволяє розглядати ГА й як трофоневротичне захворювання [5]. Слід відзначити, що роль генетичних факторів у розвитку ГА підтверджується даними про виявлення у хворих статистично значимого підвищення деяких HLA-антигенів (галлотип С, HLA-A2, В40) [3].

Особливості фармакоterapiї гніздової алопеції

Лікування алопецій й у наш час залишається важким завданням. Після поглибленого обстеження хворого складається індивідуальний план лікування з урахуванням виявленої причини захворювання та супутньої патології. Оскільки останнім часом особливо збільшилася кількість досліджень і публікацій щодо аутоімунних механізмів патогенезу ГА і відповідних патогенетичних методів лікування, ми поділяємо точку зору, що терапія повинна бути комплексною і максимально індивідуальною [26]. Виділяють засоби базової терапії, що спрямовані на корекцію виявлених у пацієнта

фонових порушень і супутніх захворювань (судинорозширювальні препарати, седативні, дегідратуючі засоби, центральні метаболіти амінокислот, ноотропи, комплекси мікроелементів і вітамінів, біогенні стимулятори, анаболіки). Також використовують препарати, що покращують трофіку тканин, мікроциркуляцію, кремнійвмісні препарати, що покращують структуру волосся, стимулятори проліферації кератиноцитів [4, 8, 15, 27].

В даний час існують різні способи і методи лікування ГА, серед яких основними є: неспецифічні подразнюючі засоби; контактні алергени; неспецифічні імуносупресори; специфічні імуносупресори; засоби прямої дії на волосяні цибулини, що стимулюють ріст волосся; фізіотерапевтичні методи.

Неспецифічні подразнюючі засоби. Серед препаратів цієї групи найбільш поширеним є антралін. Опубліковані дані свідчать про те, що антралін необхідно застосовувати досить часто і у високих концентраціях (0,5-2%), які потрібні для ефективного лікування. Fiedler-Weiss та співавтори опублікували результати відкритого дослідження, де косметично значуще відростання волосся було зареєстровано у 18% пацієнтів [28]. Думка, що антралін викликає повторне зростання волосся виключно через його подразнюючими властивостями, непереконлива, позаяк у деяких дослідженнях було виявлено, що у пацієнтів ріст волосся відновлювався і при відсутності дерматиту, а використання інших подразнюючих речовин (третиніонового гелю, лаурилсульфату натрію або кротонного олії) не призводило до відновлення росту волосся при гніздовій алопеції. Мабуть, більш важливе значення для відновлення росту волосся при лікуванні антраліном мають місцеві нез'ясовані ефекти. Відсутність достовірних даних щодо прямої стимулюючої дії антраліну на волосяний фолікул не виключає його неспецифічний імуномодулюючий ефект [29].

До групи подразнюючих засобів відносять також кротонну олію, 10% настоянку червоного перцю, бодягу, свіжий сік часнику, хрін, настойки лимонника, евкалипта, календули, 20% розчин скинндару в касторовій олії, 30% прополісову мазь та інші. Подразнюючі та гіпереміруючі засоби залишалися серед загальноприйнятих і основних призначень в середині минулого століття. Ці засоби застосовують у стаціонарній стадії ГА після припинення випадання волосся [30].

Контактні алергени. Найефективнішим імуносупресивним способом лікування гніздової алопеції, навіть у порівнянні з системними імуносупресантами, вважається місцеве використання іритантів, що викликають контактну сенсibilізацію. При лікуванні гніздової алопеції запропоновано використовувати три контактні сенсibilізатори: динітрохлорбензол (ДНХБ), дибутиловий ефір скварової кислоти та дифенілциклопропенон.

Контактні алергени, або топічні сенсibilізатори, викликають контактний алергічний дерматит та вже більше 30 років застосовуються при лікуванні ГА. Імуномодулюючий ефект топічних сенсibilізуючих препаратів супроводжується зниженням співвідношення CD4+/CD8+-лімфоцитів в перифолікулярній області [31], а також міграцією Т-лімфоцитів з перифолікулярної області у міжфолікулярну зону та дерму [32].

Вперше про відновлення росту волосся у двох хворих, які отримували ДНХБ, повідомив Dapaп [33]. Середня ефективність лікування ДНХБ при ГА варіює в широких межах (від 25% до 90%) [34, 35]. Препарат досить швидко всмоктується після місцевого застосування, екскреція переважно через нирки, період напіввиведення з плазми становить 4 години. Дані про небезпеку (мутагенність) препарату стали перешкодою на шляху його широкого застосування в медичній практиці. Sumner K. та Goggelmann W. [36] з'ясували, що в умовах *in vitro* ДНХБ має мутагенну дію на *Salmonella typhimurium*. Серед побічних ефектів відзначають гостру запальну реакцію, розвиток екземи, регіонарну лімфаденопатію, розвиток толерантності до препарату, яку можна уникнути шляхом застосування циметидину [37].

Дифенілциклопропенон та дибутиловий ефір скварової кислоти вважаються безпечними препаратами. Спеціальні тести не виявили тератогенного, мутагенного або канцерогенного ефекту, засвідчили негативні результати. Вони не використовуються в промисловості, відсутні в природі. Важлива їх властивість - нездатність індукувати перехресні реакції до інших хімічних речовин. Довічні підшкірні ін'єкції скварової кислоти мишам лінії ICR та Swiss виявили, що частота пухлин в місці ін'єкцій не перевищує таку у контрольних інтактних тварин. Різні автори відзначають різний відсоток успішних випадків при лікуванні дибутиловим ефіром скварової кислоти: від 17% [38] до 70% [31]. У недавніх досліджен-

нях Delfino та співавт. [39] частота успішних випадків відзначалася у 67,1% з 70 нелікованих пацієнтів із середньотяжкими та важкими формами захворювання. Успішні результати частіше спостерігалися при давності хвороби менш 2 років та розвитку помірного дерматиту протягом перших 3 тижнів від початку лікування з появою стабільного росту волосся протягом 2 місяців після розвитку дерматиту, переважно у хворих старше 16 років.

Неспецифічні імуносупресори. Одним із стандартних методів лікування ГА при поодиноких осередках облісіння, а також для підтримки зростання брів є внутрішньошкірне введення глюкокортикоїдів (ГКС) у вогнище ураження [40]. Гідрокортизон вводять один раз на тиждень в зростаючому дозуванні: 0,2 мл - 0,4 мл - 0,6 мл - 0,8 мл - 1 мл і далі по 1 мл (10 процедур). Слід зазначити, що ін'єкції ГКС є методом лікування першої черги для дорослих хворих при залученні в патологічний процес менш ніж 50% площі скальпа [41]. Якщо в патологічний процес залучено більше 50% площі волосистої частини голови, даний метод не показаний. Початкове відновлення волосся спостерігається через 4-8 тижнів. Курс лікування повторюють через 4-6 тижнів. Основним небажаним ефектом даного лікування є транзиторна атрофія. Цього ефекту можна уникнути шляхом мінімального обсягу введення в кожне з місць ін'єкції. Як правило, дітей молодше 10 років не лікують місцевими ін'єкціями ГКС через хворобливість процедури. Якщо через 6 місяців лікування ефект не відзначається, ін'єкційне застосування ГКС слід припинити, оскільки це свідчить про незадовільний стан кортикостероїдних рецепторів шкіри даного хворого [40].

Системні ГКС часто ефективні при ГА, але їх використання суперечливо. Вони не використовуються в рутинній практиці у зв'язку з наявністю великої кількості побічних ефектів. Зазвичай системні ГКС показані хворим з прогресуючою ГА як для зупинки прогресування, так і для подальшого відновлення росту волосся. Початкове призначення низьких доз преднізолону (30-40 мг/добу) паралельно з місцевим та ін'єкційним введенням ГКС часто призводить до задовільних результатів при мінімальному ризику розвитку побічних ефектів [42]. Однак, незважаючи на позитивні терапевтичні ефекти, системна ГКС-терапія викликає низку загальних серйозних ускладнень [41], найбільш тяжкі з яких можуть привести до загибелі хворого. Рецидиви захворювання вини-

ють у 50-70% випадків лікування ГА після відміни кортикостероїдів, а іноді і в процесі зниження їх дози [40].

Специфічні імуносупресори. Дія імуотропних препаратів призводить до інгібування патологічно активних клонів лімфоцитів. Тому така імуномодуляція не суперечить принципам імуносупресії. Циклоспорин А вперше був виділений з культури гриба *Tolypocladium inflatum* у 1969 р. як з'єднання з імуносупресивною активністю [43]. На відміну від цитостатиків та інших імуносупресорів циклоспорин А не пошкоджує імунні клітини, не викликає лімфоцитоліз, а діє на рівні цитокінів, порушуючи, таким чином, кооперацію імунокомпетентних клітин. Механізм реалізації дії циклоспорину А при імунозалежних дерматозах (зокрема, при псоріазі) пов'язаний з модуляцією кальцієвих сигналів, пригніченням фосфоліпідного обміну, антагоністичним впливом на мембранні клітинні рецептори, інгібуванням продукції лімфокінів, пригніченням експресії тканинних антигенів II класу.

Імуногістохімічне вивчення біоптатів шкіри від пацієнтів з гніздовою алопецією, що мали позитивну реакцію на застосування циклоспорину А, показало чітку кореляцію між клінічним поліпшенням і зниженням кількості інфільтруючих імунних клітин, що беруть участь в реакціях гіперчутливості сповільненого типу, що підтверджує гіпотезу про імунний механізм гніздової алопеції. При цьому змінювалося співвідношення субпопуляцій Т-лімфоцитів: до початку терапії інфільтрат навколо волоссяних фолікулів складався переважно з Т-хелперів, а через 3 тижні мала місце зміна співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів із значним зменшенням кількості перших [44]. Аналогічний ефект спостерігали [45] вивчаючи дію циклоспорину у хворих на гніздову алопецію, а саме було встановлено зміну балансу імунорегуляторних лімфоцитів навколо волоссяних фолікулів: інгібування активації Т-хелперів, а також продукції інтерлейкіну-2, інтерферону- γ .

Слід зазначити, що досвід застосування циклоспорину А показав не найкращу переносимість його препаратів, а також доволі несприятливий профіль безпеки [46, 47]. Зокрема, при застосуванні циклоспорину підвищується ризик розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень, частіше шкірних покривів. Підвищений ризик розвитку цих ускладнень, на нашу думку, обумовлений здебільшого ступенем та тривалістю імуносупресії.

Серед інших імуотропних засобів, що застосовуються в лікуванні ГА, слід відзначити пропрінозин, тимопентин, левамізол. Вважається, що в якості імуномодулятора пропрінозин може коригувати клітинні імунні дисфункції, які спостерігаються при ГА. Передбачуваний механізм дії тимопентина при гніздовій алопеції полягає в стимуляції супресорних цитотоксичних Т-клітин і корекції порушень опосередкованого Т-клітинами імунітету [2, 3].

Засоби прямого впливу на волосяні цибулини, що стимулюють ріст волосся. Міноксидил - біологічний підсилювач росту волосся. Механізм його дії невизначено; мабуть, має місце прямий вплив на фолікулярний апарат і висока тропність волосяних фолікулів до міноксидилу. Специфічні клітини волосяних фолікулів, які є мішенями для дії міноксидилу, ще не виявлені.

Відомо, що препарат діє на клітини матриксу у двох різних місцях: біля основи цибулини, де відбувається проліферація, і вище рівня сосочків шкіри, де здійснюється диференціювання клітин матриксу [48]. Передбачається, що міноксидил збільшує експресію генів, відповідальних за проліферацію і диференціювання, хоча не виключається прямий вплив препарату на сосочки шкіри або клітини матриксу на будь-якому рівні. Міноксидил стимулює синтез ДНК і білка, має пряму дію на проліферацію та диференціювання фолікулярних кератиноцитів *in vitro* і регулює фізіологічні процеси у волоссі незалежно від впливу кровотоку. Послідовні біопсії, проведені хворим на ГА до і під час лікування міноксидилом, виявили відновлення діаметра волосяного фолікула, його глибини і структури, а також переміщення популяції Т-клітин з шкіри в периферичну кров і зниження кількості перифолікулярних моноцитів [49, 50]. При лікуванні гніздової алопеції використовують різні концентрації міноксидилу: від 1% до 5% у розчині або у вигляді 1% мазі.

Фізіотерапевтичні методи. Одним з найбільш ефективних фізіотерапевтичних методів, що є патогенетично обґрунтованим та має імуносупресивну дію, є фотохіміотерапія (ФТХ), або PUVA-терапія (Psoralen + UltraViolet A) [51]. PUVA-терапія проводиться з використанням ультрафіолету А (УФ-А) з довжиною хвилі 320-400 нм і фотосенсибілізатора (препарати групи псораленів). При цьому застосовують пероральне або зовнішнє застосування фотосенсибілізатора, локальне опромінення УФ-А або загальне опромінення УФ-А всього організму. Механізм дії цього методу реалі-

зується шляхом впливу на Т-лімфоцити і придушення місцевої імунологічної агресії проти клітин волосяних фолікулів, що здійснюється клітинами Лангерганса, які в шкірі опосередковують антиген-презентуючу функцією [52]. Недоліком PUVA-терапії є те, що вже початковий ріст волосся перешкоджає проникненню УФ-променів до шкіри, а також можливі фототоксичні реакції.

Серед інших засобів фармакотерапії гніздової алопеції можна відзначити наступні. Для стимуляції процесів клітинної регенерації вважається доцільним призначення ін'єкцій екстракту алое, реваліду; вітамінів і мікроелементів, біорезонансної стимуляції [4]. Показані також препарати, які мають спазмолітичну та судинорозширювальну дію, що блокують адренергічні впливи і поліпшують периферійний кровообіг, - спазмолітики, ангіопротектори (пірроксан, нікошпан, папаверин, ксантинолу нікотинат, трентал, ноотропіл, пармідін) [1, 4]. Порушення амінокислотного обміну обумовлюють необхідність включення у комплексне лікування хворих на ГА препаратів метаболічної дії [4, 53]. Порушення церебральної гемодинаміки і металолігандного гомеостазу при ГА є підставою для призначення системних поліензимів, піроцетама, актовегіну, пентоксифіліну [4, 54].

Фітотерапія алопеції. Засоби фітотерапії алопеції широко застосовуються як у народній, так і в традиційній медицині. Серед лікарських рослин слід назвати лопух великий (корінь і квітки), хміль звичайний, кропиву жагучу і дводомну, софору японську (плоди), мати-й-мачуху, а також обліпиху крушиновидну, горіць пташиний, таволгу в'язолистну, березу білу, чебрець повзучий, медунку лікарську, любисток аптечний [55-58].

Слід відмітити оригінальний фітопрепарат для лікування алопеції у формі настоянки настоїної лікарської рослинної сировини: корені лопуху справжнього, плоди софори японської, кореневища айру, листя кропиви, хмелю супліддя (шишки) [6, 59]. Біологічно активні речовини запропонованих лікарських рослин надають знеболюючі, протисвербіжні, антисептичні та епітелізуючі властивості - відновлюють структуру та функції шкіри, покращують кровообіг в капілярній системі шкіри, стимулюють в ній обмін речовин і трофічні процеси - покращують живлення шкіри голови. Наявність біологічної активності може стати основою для практичного використання біологічно активних речовин приведених

вище лікарських рослин для створення препарату лікувально-профілактичної дії у відношенні різних форм алопеції.

При проведенні фармакологічних досліджень препарату [60] виявлено протизапальну активність фітопрепарату за рахунок антиексудативного і антипроліферативного ефектів, що обумовлено наявністю флавоноїдів та дубильних речовин. Встановлена помірна імуностимулююча активність фітопрепарату на клітини моноцитарного ряду, що підтверджується морфологічно-метаболічною активацією макрофагів, а також збільшенням продукції інтерлейкіну-2 та імунного інтерферону моноцитами крові людини (в умовах *in vitro*).

Висновки

1. З огляду на провідну роль аутоімунних механізмів у розвитку гніздової алопеції найбільш ефективними препаратами є специфічні та неспецифічні імуносупресори та контактні алергени. За своїм профілем безпечності серед лікарських засобів даних груп переважними є дифенілциклопропенон, дибутиловий ефір скварової кислоти, препарати глюкокортикостероїдів, гропрінозин, тимопентин та левамізол. Фотохіміотерапія, що базується на використанні ультрафіолету А та фотосенсибілізаторів-псораленів й впливає на інтенсивність місцевих імунологічних реакцій, є доволі ефективним лікувальним підходом.

2. Через важливу роль розладів вегетативної нервової системи у патогенезі гніздової алопеції доволі ефективними при лікуванні даного захворювання є неспецифічні подразнюючі засоби (антралін, кротонова олія, настоянка червоного перцю тощо).

3. Засоби прямого впливу на волосяні цибулини, що стимулюють ріст волосся, зокрема міноксидил, характеризуються цілком задовільною безпечністю та доброю ефективністю при неускладнених формах захворювання.

4. Перспективним напрямком створення лікарських засобів для лікування та профілактики гніздової алопеції є використання лікарських рослин. Фітохімічний та фармакотерапевтичний дизайн таких препаратів може забезпечувати комплексний лікувальний ефект. Біологічно активні речовини лікарських рослин можуть одночасно забезпечувати знеболюючі, протисвербіжні, антисептичні та епітелізуючі властивості препарату, а також імуномодулюючу активність.

Література

1. Романенко Г.Ф. Болезни волос, сальных и потовых желез / Г.Ф.Романенко, О.С.Рождественская // Кожные и венерические болезни : руководство для врачей. Т.2 / под ред. Ю.К.Скрипкина. - М.: Медицина, 1995. - С. 475-493.
2. Скрипкин Ю.К. Болезни волос / Ю.К.Скрипкин, Б.М.Дацковский. - М.: Знание, 1989. - 64 с.
3. Калюжная Л.Д. Болезни волос / Л.Д.Калюжная. - Київ : Здоров'я, 1991. - 96 с.
4. Солошенко Э.Н. Клинические разновидности алопеций: патогенез, дифференциальная диагностика, терапия / Э.Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. - 2009. - № 1. - С. 102-109.
5. Калюжная Л.Д., Деревянко Л.А. Обоснование патогенетического лечения круговидного облысения / Л.Д.Калюжная, Л.А. Деревянко // Врачебное дело / Лікарська справа. - 1992. - № 4. - С. 81-84.
6. Галкін О.Ю. Фармакотерапевтичний дизайн галенового препарату для профілактики та лікування алопеції / О.Ю. Галкін // Медична наука - 2010: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. (16-17 грудня 2010 р., м. Полтава). - Полтава: ВДНЗУ "УМСА", 2010. - С. 97.
7. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии / под ред. Е.В. Соколовского. - СПб.: Сотис, 2003. - 171 с.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем / под ред. А. А. Кубановой. - М.: Литера, 2007. - 510 с.
9. Суворова К.Н. Гнездная алопеция. Часть 1. Этиология и патогенез / К.Н.Суворова, А.Г.Гаджигорова // Вестник дерматологии. - 1998. - № 5. - С. 67-73.
10. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata / D.J.Tobin, S. Hann, M. Song [et al.] // Arch. Dermatol. - 1997. - Vol. 133. - P. 57-61.
11. McElwee K.J. Hair follicle autoantibodies in DEBR rat sera / K.J.McElwee, P.Pickell, R.F. Oliver // J. Invest. Dermatol. - 1995. - Vol. 104. - P. 34S-35S.
12. Failure of passive transfer of serum from patients with alopecia areata and alopecia universalis to inhibit hair growth in transplants of human scalp skin grafted on to nude mice / A.Gilhar, T.Pillar, B.Assay [et al.] // Br. J. Dermatol. - 1992. - Vol. 126. - P. 166-171.
13. McDonagh A.J.G. Alopecia areata / A.J.G.McDonagh, A.G.Messenger // Clinics in dermatology. - 2001. - Vol. 19. - P. 141-147.
14. Increased ratio of helper to suppressor T-cell in alopecia areata / B. B. J.Mayewski, M. S.Koh, D. R. Taylor [et al.] // Br. J. Dermatol. - 1984. - Vol. 110. - P. 171-175.
15. Кулагин В. И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые иммунные механизмы патогенеза гнездной алопеции.

ции и дифференцированные методы терапии больных : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.20 "Кожные и венерические заболевания" / В. И. Кулагин - М., 1992. - 32 с.

16. Narisawa Y. Apoptotic pocket-like structures of the terminal hair follicles of the human scalp / Y. Narisawa, K. Hachimoto, H. Kohda // *J. Dermatol. Sci.* - 1977. - Vol. 14 (1). - P. 45-53.

17. Immunohistochemical localization of TGF- β in the skin of patients with alopecia areata / A. Offidani, G. Lucarini, A. Cellini [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol.* - 1996. - Vol. 7. - P. 75-77.

18. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita / R. Paus, T. Christoph, S. Muller-Rover // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* - 1999. - Vol. 4. - P. 226-234.

19. McDonagh A.J. Epidemiology and genetics of alopecia areata / A.J. McDonagh, R. Tazi-Ahnini // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2002. - Vol. 27. - P. 405-409.

20. Paus R. Is alopecia areata an autoimmune response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? / R. Paus, A. Slominski, B.M. Czarnetzki // *Yale J. Biol. Med.* - 1994. - Vol. 66. - P. 541-554.

21. HLA class alleles in longstanding alopecia totalis/alopecia universalis and long standing patchy alopecia differentiate these two clinical groups / B.W. Colombe, V. Price, E. L. Khoury [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* - 1995. - Vol. 104. - P. 4S-6S.

22. O'Shea J. Cytokines and autoimmunity / J. O'Shea, M. Lipsky // *Nat. Rev. Immunology.* - 2002. - Vol. 2. - P. 37-45.

23. Response of grafts from patients with alopecia areata transplanted onto nude mice, to administration of interferon-gamma / A. Gilhar, A. Etzioni, B. Assy [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1993. - Vol. 66. - P. 120-126.

24. Expression of transforming growth factor β isoforms and their receptors during hair growth in mice / U. Wollina, D. Lange, et al. Funa K. [et al.] // *Histol. Histopathol.* - 1996. - Vol. 11. - P. 432-436.

25. Immunohistochemical localization of TGF- β in the skin of patients with alopecia areata / A. Offidani, G. Lucarini, A. Cellini [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol.* - 1996. - Vol. 7. - P. 75-77.

26. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata / N. Al-Mutairi // *Dermatol Surg.* - 2007. - Vol. 33 (12). - P. 1483-1487.

27. Baker G.H. Psychological factors and immunity / G.H. Baker // *J. Psychosom. Res.* - 1987. - Vol. 31 (1). - P. 1-10.

28. Fiedler-Weiss V.C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata / V.C. Fiedler-Weiss, C.M. Buys // *Arch Dermatol.* - 1987. - Vol. 123 (11). - P. 1491-1493.

29. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: Астра Фарм Сервис, 2008. - 1536 с.

30. Короткий Н.Г. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Н.Г. Короткий, А.В. Таганов, А.А. Тухомирова. - Тверь: Губернская медицина, 2001. - 528 с.

31. Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata: application of squaric acid dibutylester / R. Happle, K.J. Kalveram, U. Buchner [et al.] // *Dermatologica.* - 1980. - Vol. 161. - P. 289-297.

32. Successful treatment of alopecia areata-like hair loss with the contact sensitizer squaric acid dibutylester (SABDE) in C3H/HeJ mice / P. Freyschmidt-Paul, J.P. Sundberg, R. Happle [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* - 1999. - Vol. 113. - P. 61-68.

33. Daman L. Treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene / L. Daman, W. Rosenberg, L. Drake // *Arch. Dermatol.* - 1978. - Vol. 114. - P. 1629.

34. Hehir M. E. Alopecia areata treated with DNCB / M. E. Hehir, A. du Vivier // *Clinical and Experimental Dermatology.* - 1997. - Vol. 4 (3). - P. 385-387.

35. Dinitrochlorobenzene. Influence on the cytochrome P-450 system and mutagenic effects / J. Krakta, G. Goerz, W. Vizethum [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* - 1979. - Vol. 266. - P. 315-318.

36. Goggelmann W. 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene, mutagenicity and binding to glutathione / W. Goggelmann, K.-H. Summer // *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects.* - 1980. - Vol. 74 (2). - P. 155.

37. Mitchell A. Alopecia areata: Pathogenesis and treatment / A. Mitchell, E. Krull // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1984. - Vol. 11. - P. 763.

38. Barth J.H. Squaric acid dibutyl ester in the treatment of alopecia areata / J.H. Barth, C.R. Darley, J.R. Gibson // *Dermatologica.* - 1985. - Vol. 170(1). - P. 40-42.

39. Treatment of alopecia areata with sensitizing agents: a review of 140 cases / M. Delfino, E. M. Procaccini, E. Sammarco [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 1997. - Vol. 8(3). - P. 266-267.

40. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata / B.W. Colombe, V. H. Price, E. L. Khoury [et al.] // *Am. Acad. Dermatol.* - 1995. - Vol. 33. - P. 757-764.

41. Claudy A. L. Photochemotherapy for alopecia areata / A. L. Claudy, D. Gagnaire // *Acta. Derm. Venereol.* - 1980. - Vol. 60 (2). - P. 171-172.

42. Гасанова Л.Т. Морфофункциональное состояние кожи и волосяных фолликул при алопеции и разработка комплексного метода лечения: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.20 "Кожные и венерические заболевания" / Л.Т. Гасанова. - Ташкент, 2002 - 18 с.

43. Петрова Л.В. Применение циклоспорина А в современной дерматологической практике / Л.В. Петрова, Л.В. Ильина // *Вестник дерматологии и венерологии.* - 2005. - № 1. - С. 23-25.

44. Oral cyclosporin for the treatment of alopecia areata. A clinical

and immunohistochemical analysis / A.Gupta, C.Ellis, K.Cooper [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1990. - Vol. 22. - P. 242.

45. Ho V. C. Immunosuppressive agents in dermatology / V.C.Ho, D.M.Zloty // *Dermatol. Clin.* - 1993. - Vol. 11(1). - P. 73-85.

46. Borel J.F. History of the discovery of cyclosporin and of its early pharmacological development / J.F. Borel // *Wien Klin Wochenschr.* - 2002. - Vol. 114 (12). - P. 433-437.

47. Pritchard D.I. Sourcing a chemical succession for cyclosporin from parasites and human pathogens / D.I. Pritchard // *Drug Discovery Today.* - 2005. - Vol. 10. - P. 688-691.

48. Buhl A. Minoxidil's action in hair follicles / A.Buhl // *J. Invest. Dermatol.* - 1991. - Vol. 96. - P. 93S.

49. Topical minoxidil dose response effect in alopecia areata / V.Fiedler-Weiss, D.West, C.Buys [et al.] // *Arch. Dermatol.* - 1986. - Vol. 122. - P. 180.

50. Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata / V.Fiedler-Weiss, J.Rumsfeld, C.Buys [et al.] // *Arch. Dermatol.* - 1987. - Vol. 123. - P. 1488.

51. Halpern S.M. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology Group / S.M.Halpern, A.V.Anstey, R.S. Dawe // *British J. Dermatol.* - 2000. - Vol. 142. - P. 22-31.

52. Mitchell A.J. Topical photochemotherapy for alopecia areata / A.J.Mitchell, M.C.Douglass // *J.Am.Acad.Dermatol.* - 1985. - Vol.12. - P.644.

53. Бобейко Ю. С. Современные тенденции в лечении больных с очаговой алопецией / Ю.С. Бобейко // *Дерматол. та венерол.* - 2003. - № 1 (19). - С. 11-14.

54. Брагуца Е.В. Способ лечения больных гнездовой плешивостью / Е.В.Брагуца, Ж.Г.Руденко, Т.В.Проценко // *Акт. вопросы дерматовенерологии: науч.-практ. сб. - Днепропетровск; Хмельницкий, 1997. - Вып. 10. - С. 72.*

55. Кузнецова М.А. Сказания о лекарственных растениях / М.А.Кузнецова, А.С.Резникова. - М: Медицина, 1992. - 270 с.

56. Лившиц И.А. Природы мудрые советы / И.А.Лившиц. - Иркутск, 1993. - 526 с.

57. Мамчур Ф.І. Довідник з фітотерапії / Ф.І.Мамчур. - Київ: Здоров'я, 1984. - 264 с.

58. Товстуха Є.С. Фітотерапія / Є.С.Товстуха. - Київ: Здоров'я, 1990. - 304 с.

59. Галкін О.Ю. Фітохімічний дизайн галенового препарату для лікування та профілактики різних форм алопеції / О.Ю. Галкін // *Біологічні дослідження молодих вчених в Україні: матеріали X Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих науковців (28-29 жовтня 2010 р., м. Київ).* - Київ: КНУ імені Тараса Шевченка, 2010. - С. 16-17.

60. Галкін О.Ю. Визначення токсичності, фармакологічної та імунологічної активності фітопрепарату, що призначений для ліку-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

вання та профілактики алопеції / О.Ю.Галкін, В.Ф.Соловйова, О.М. Дуган // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* - Київ; Луганськ, 2010. - Випуск 6 (102). - С.105-118.

Резюме

Галкін О.Ю., Бондаренко Л.Б. Особливості фармакотерапії гніздової алопеції.

В огляді літератури узагальнено та проведено аналіз підходів до фармакотерапії гніздової алопеції, визначено перспективні шляхи у створенні препаратів для її лікування та профілактики. Розглянуто механізм дії та особливості застосування специфічних та неспецифічних імуносупресорів, контактних алергенів, неспецифічних подразнюючих засобів, засобів прямого впливу на волосяні цибулини, що стимулюють ріст волосся. Показана можливість ефективного та безпечного застосування фітопрепаратів для лікування та профілактики гніздової алопеції.

Ключові слова: гніздова алопеція, фармакотерапія, аутоімунні порушення, фітотерапія.

Резюме

Галкин А.Ю., Бондаренко Л.Б. Особенности фармакотерапии гнездовой алопеции.

В обзоре литературы проведено обобщение и анализ подходов к фармакотерапии гнездовой алопеции, определены перспективные пути в создании препаратов для ее лечения и профилактики. Рассмотрены механизм действия и особенности применения специфических и неспецифических иммуносупрессоров, контактных аллергенов, неспецифических раздражающих средств, средств прямого воздействия на волосяные луковицы, стимулирующих рост волос. Показана возможность эффективного и безопасного применения фитопрепаратов для лечения и профилактики гнездовой алопеции.

Ключевые слова: гнездовая алопеция, фармакотерапия, аутоиммунные нарушения, фитотерапия.

Summary

Galkin O.Yu., Bondarenko L.B. Peculiarities of alopecia areata pharmacotherapy.

Generalization and analysis of approaches to pharmacotherapy of alopecia areata have been conducted in the literature review. Promising direction for creation of drugs for alopecia areata treatment and prevention have been identified. The mechanism of action and characteristics of specific and nonspecific immunosuppressive agents, contact allergens, nonspecific irritants, drugs of direct impact on the hair follicles to stimulate hair growth have been passed in review. The possibility of effective and safe use of herbal preparations for alopecia areata treatment and prevention have been demonstrated.

Key words: alopecia areata, pharmacotherapy, autoimmune disorders, herbal medicine.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Савченкова

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії