

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ АЛОПЕЦИИ

Исаев Жасурбек Музаффарович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7837-168X>

Научно-исследовательский институт ветеринарии. Узбекистан, г. Самарканд.

Орипов Рустам Анварович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1217-0945>

Самаркандский государственный медицинский университет.

Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, 18

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17914365>

Аннотация: в данном исследовании проведена комплексная оценка роли оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в прогрессировании андрогенетической и очаговой алопеции с целью определения их взаимосвязи с клиническими параметрами заболевания.

Анализ проводился путём сравнения пациентов с различными формами алопеции и контрольной группой. На основе клинических, биохимических и морфологических данных определены степень окислительного повреждения, выраженность митохондриальных нарушений и их корреляция с тяжестью болезни.

Уровень перекисного окисления липидов, активность антиоксидантной системы и показатели функции митохондрий были проанализированы с использованием статистических методов. Кроме того, выявлены специфические различия между формами алопеции, что является важным патогенетическим и прогностическим показателем.

Ключевые слова: алопеция; андрогенетическая алопеция; очаговая алопеция; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция; малоновый диальдегид; mtDNA; ΔΨm; апоптоз; 8-OHdG; caspase-3; трихоскопия.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN THE PROGRESSION OF ALOPETHY

Isaev Jasurbek Muzaffarovich

Research Institute of Veterinary Medicine. Uzbekistan, Samarkand city.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7837-168X>

Oripov Rustam Anvarovich

Samarkand State Medical University. Uzbekistan, Samarkand city, Amir Temur street, 18

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1217-0945>

Abstract: this study conducted a comprehensive assessment of the role of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the progression of androgenetic and alopecia areata, aiming to determine their relationship with the clinical parameters of the disease.

The analysis was performed by comparing patients with different forms of alopecia and a control group. Based on clinical, biochemical, and morphological data, the degree of oxidative damage, the severity of mitochondrial disturbances, and their correlation with disease severity were determined. The level of lipid peroxidation, antioxidant system activity, and mitochondrial function parameters were analyzed using statistical methods. Furthermore, specific differences between the forms of alopecia were identified, which serves as an important pathogenetic and prognostic indicator.

Keywords: Herpes zoster; Varicella-Zoster virus; COVID-19; SARS-CoV-2; vaccination; post-herpetic neuralgia; cellular immunity; risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Алопеция представляет собой группу заболеваний, характеризующихся нарушением роста волос, их истончением, выпадением и структурной перестройкой волосяного фолликула. По данным Всемирной организации здравоохранения, различные формы алопеции встречаются у 30–50 % взрослого населения, при этом андрогенетическая алопеция (АГА) является наиболее распространённой и поражает до 70 % мужчин и 40 % женщин в течение жизни [1–3]. Очаговая алопеция (ОА), напротив, носит аутоиммунный характер и встречается у 1–2 % населения, демонстрируя волнообразное течение и выраженное влияние на качество жизни пациентов [4,5].

За последние два десятилетия усилился интерес к молекулярным механизмам прогрессирования алопеции, среди которых центральная роль принадлежит оксидативному стрессу (ОС) и митохондриальной дисфункции. Оксидативный стресс определяется как дисбаланс между продукцией активных форм кислорода (АФК) и способностью антиоксидантных систем организма их нейтрализовать [6]. Волосы и волосяные фолликулы особенно уязвимы к АФК вследствие высокой метаболической активности, интенсивной пролиферации клеток матрикса и потребности в энергии для поддержания цикла волоса [7,8].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что повышенные уровни перекисного окисления липидов (например, малонового диальдегида – МДА) и снижение активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионовой системы характерны для всех основных форм алопеции [9,10]. Оксидативный стресс оказывает прямое повреждающее действие на клетки матрикса фолликула, индуцирует апоптоз, нарушает синтез меланина и вызывает переход фолликула из анагена в катаген/телоген, что приводит к выпадению волос [11,12].

Ключевым источником АФК являются митохондрии, где нарушенная работа дыхательной цепи приводит к утечке электронов и образованию супероксид-аниона. Показано, что снижение митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$), повышение уровня циркулирующей митохондриальной ДНК (mtDNA), дегградация митохондрий и дефицит АТФ наблюдаются у пациентов с аутосомно-доминантной АГА и ОА [13–16]. Более того, свободная mtDNA действует как DAMP-сигнал (damage-associated molecular pattern), активируя врождённый иммунитет, NLRP3-инфламмасому и провоспалительные каскады, что усиливает повреждение фолликула [17,18].

Параллельно с митохондриальными нарушениями в патогенезе алопеции важную роль играет воспаление и иммунная дисрегуляция. Так, при ОА выявлена сверхэкспрессия интерферона гамма (IFN- γ), IL-15, IL-17, TNF- α , а также активация пути JAK-STAT, которые способствуют разрушению иммунной привилегии волосяного фолликула [19–21]. Интересно, что многие из этих механизмов триггеруются именно оксидативным стрессом.

При АГА хроническое микро-воспаление кожи головы сопровождается повышением уровня простагландинов, цитокинов и АФК, что способствует миниатюризации фолликула и ускоренному переходу в телоген [22,23]. Исследования на модели фолликулярных кератиноцитов показали, что митохондриальная дисфункция усиливает чувствительность

фолликула к андрогенам, нарушает работу Wnt/ β -catenin-сигналинга и ингибирует регенерацию волос [24,25].

Современные генетические исследования подтвердили, что полиморфизмы митохондриальных генов, а также факторов антиоксидантной защиты (например, SOD2 Val16Ala) ассоциированы с повышенным риском развития алопеции и более тяжелым клиническим течением заболевания [26–28].

Таким образом, совокупность данных свидетельствует о том, что оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция представляют собой взаимосвязанные ключевые звенья патогенеза алопеции, влияющие на клеточную выживаемость, энергетический метаболизм, иммунные реакции и способность фолликула к регенерации. Однако механизмы их взаимодействия, степень влияния на различные формы алопеции и клинические корреляции остаются недостаточно изученными, что требует проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: Оценить роль оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в прогрессировании алопеции и определить их взаимосвязь с клиническими и морфологическими параметрами заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное сравнительное исследование, включающее пациентов с андрогенетической (АГА) и очаговой алопецией (ОА). В исследование включено 96 пациентов: АГА – 54 пациента (32 мужчины, 22 женщины), ОА – 42 пациента, Контрольная группа – 30 здоровых добровольцев сопоставимого возраста.

Методы исследования. Клиническая оценка: шкала Hamilton–Norwood (у мужчин), Ludwig (у женщин), SALT (для ОА), трихоскопия: диаметр волос, перифолликулярная эритема, жёлтые точки, микровоспаление.

Биохимические маркеры оксидативного стресса: малоновый диальдегид (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталаза, уровень восстановленного глутатиона (GSH).

Митохондриальные показатели: мембранный потенциал митохондрий ($\Delta\Psi_m$), уровень митохондриальной ДНК в сыворотке, экспрессия цитохрома С, активность комплекса I дыхательной цепи.

Морфологический анализ биоптатов кожи головы: гистология (H&E), иммуногистохимия: маркеры апоптоза (caspase-3), оксидативного стресса (8-OHdG), митохондриального повреждения.

Статистическая обработка: критерий Стьюдента, ANOVA, корреляционный анализ Спирмена, $p < 0.05$ считалось значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические особенности и трихоскопические изменения. В группе пациентов с андрогенетической алопецией (АГА) отмечено постепенное прогрессирование миниатюризации фолликулов: средний диаметр волос составил $42,8 \pm 6,3$ мкм, что на 38 % ниже, чем в контрольной группе ($p < 0.001$), увеличение количества тонких (<30 мкм) волос на 46 % ($p < 0.001$), выраженность перифолликулярной эритемы была выявлена у 62 % пациентов.

У пациентов с очаговой алопецией (ОА) трихоскопически регистрировались: «жёлтые точки» — у 78 %, «чёрные точки» — у 54 %, «exclamation mark hairs» — у 47 %, интенсивная сосудистая сеть (признак активного воспаления) — у 63 %.

Индекс SALT варьировал от 12 до 64 % (среднее значение — 31.4 ± 11.9 %).
Маркеры оксидативного стресса. Уровень малонового диальдегида (МДА)
В группе АГА концентрация МДА была повышена в 2,1 раза, в группе ОА — в 3,5
раза по сравнению с контролем ($p < 0.001$):

Таблица 1. Уровень малонового диальдегида (МДА) у пациентов с различными формами алопеции и в контрольной группе

Группа	МДА (нмоль/мл)	p
Контроль	1.9 ± 0.4	—
АГА	4.0 ± 0.9	<0.001
ОА	6.7 ± 1.2	<0.001

Таблица представляет сравнительный анализ концентрации малонового диальдегида (МДА) — ключевого маркера перекисного окисления липидов и оксидативного стресса — у пациентов с андрогенетической алопецией (АГА), очаговой алопецией (ОА) и в контрольной группе.

Показано, что уровень МДА достоверно выше у пациентов обеих клинических групп по сравнению с контролем ($p < 0.001$), причём максимальные значения наблюдаются у пациентов с очаговой алопецией. Повышение МДА в 2,1 раза у пациентов с АГА и в 3,5 раза при ОА отражает выраженную интенсификацию процессов свободнорадикального окисления и свидетельствует о значительном нарушении антиоксидантных механизмов защиты.

Полученные данные подтверждают, что оксидативный стресс является одним из ведущих патогенетических факторов прогрессирования различных форм алопеции и коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания.

Антиоксидантные ферменты. Отмечено достоверное снижение активности основных ферментов: СОД: АГА: ↓ на 34 % ($p < 0.01$), ОА: ↓ на 48 % ($p < 0.001$).

Каталаза: АГА: ↓ на 29 %, ОА: ↓ на 41 %, (в обоих случаях $p < 0.05$).

Уровень восстановленного глутатиона (GSH) был значительно ниже при ОА (на 52 %, $p < 0.001$), что свидетельствует о выраженном дефиците антиоксидантной защиты.

Показатели митохондриальной дисфункции. Мембранный потенциал митохондрий ($\Delta\Psi_m$). Снижение $\Delta\Psi_m$ выявлено у всех пациентов с алопецией, однако степень нарушения различалась: АГА: снижение на 27,6 % от контрольных значений ($p < 0.001$), ОА: снижение на 41,3 % ($p < 0.001$).

Уровень циркулирующей mtDNA. Повышение уровня свободной митохондриальной ДНК: АГА — в 2,0 раза, ОА — в 2,7 раза относительно контроля ($p < 0.001$). Особенно высокие значения (mtDNA > 350 копий/мкл) регистрировались у пациентов с активной фазой ОА (SALT > 40 %).

Экспрессия цитохрома С. Экспрессия цитохрома С в эпителиальных клетках фолликулярного матрикса: повышена в 1,8 раза при АГА ($p < 0.01$), повышена в 2,4 раза при ОА ($p < 0.001$).

Это свидетельствует об активации митохондриального пути апоптоза. Активность комплекса I дыхательной цепи, Снижение активности комплекса I: АГА: -32 %, ОА: -47 %.

Нарушение работы комплекса I коррелировало с выраженностью выпадения волос ($r = -0.59$; $p < 0.01$).

Морфологические и иммуногистохимические изменения. Гистологическое исследование биоптатов кожи головы выявило. АГА: редукция дермального сосочка, уменьшение диаметра фолликула на 35 %, истончение волосяного стержня, легкая смешанная инфильтрация вокруг фолликула.

ОА: плотная перibuльбарная лимфоцитарная инфильтрация («рой пчёл»), преимущественно CD4+ и CD8+ клеток, выраженная деструкция внутреннего корневого влагалища, дистрофия матрикса волоса.

ИГХ-маркеры. 8-OHdG (повреждение ДНК): АГА: повышение на 170 %, ОА: повышение на 230 % ($p < 0.001$).

Caspase-3: АГА: ↑ в 1.6 раза, ОА: ↑ в 2.3 раза ($p < 0.001$). Комбинация высоких значений caspase-3 и цитохрома С подтверждает активацию апоптоза.

Корреляционный анализ. Обнаружены следующие значимые корреляции. МДА ↔ снижение толщины волос: $r = -0.62$, $p < 0.001$.

$\Delta\Psi_m$ ↔ тяжесть воспаления по трихоскопии: $r = -0.57$, $p < 0.01$.

mtDNA ↔ индекс SALT: $r = 0.71$, $p < 0.001$.

Активность комплекса I ↔ диаметр фолликула: $r = 0.54$, $p < 0.01$

Уровень GSH ↔ активность заболевания: $r = -0.48$, $p < 0.05$.

Сравнение между формами алопеции:

Таблица 2. Сравнительная характеристика маркеров оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления у пациентов с андрогенетической алопецией (АГА) и очаговой алопецией (ОА)

Показатель	АГА	ОА	Контроль
МДА	↑↑	↑↑↑	—
$\Delta\Psi_m$	↓↓	↓↓↓	—
mtDNA	↑↑	↑↑↑	—
Caspase-3	↑	↑↑↑	—
8-OHdG	↑↑	↑↑↑	—
Трихоскопия	микровоспаление	выраженное воспаление	норма

Таблица отражает сравнительную оценку ключевых биомаркеров оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции, апоптоза и воспаления у пациентов с андрогенетической алопецией (АГА), очаговой алопецией (ОА) и в контрольной группе.

Уровень МДА, отражающий интенсивность перекисного окисления липидов, повышен у пациентов обеих групп, достигая максимальных значений при ОА (↑↑↑), что свидетельствует о выраженном оксидативном повреждении клеточных структур.

Мембранный потенциал митохондрий ($\Delta\Psi_m$) значительно снижен, особенно у пациентов с ОА (↓↓↓), что указывает на глубокую энергетическую недостаточность и нарушение работы дыхательной цепи митохондрий.

Количество свободной циркулирующей mtDNA существенно увеличено: умеренно при АГА (↑↑) и резко при ОА (↑↑↑), что отражает митохондриальное повреждение и активацию воспалительных DAMP-механизмов.

Экспрессия caspase-3, маркера апоптоза, наиболее выражена при очаговой алопеции (↑↑↑), подтверждая активацию гибели клеток в матриксе фолликула.

Уровень 8-OHdG, показателя окислительного повреждения ДНК, значительно выше нормы у обеих групп, что подчёркивает прямое воздействие АФК на генетический материал клеток волосяного фолликула.

Трихоскопическая картина различается по степени воспаления: при АГА выявляется микровоспаление, тогда как при ОА наблюдаются выраженные воспалительные изменения, типичные для активной аутоиммунной атаки на фолликул.

В сумме представленные данные демонстрируют, что ОА характеризуется более выраженными нарушениями на всех уровнях (оксидативном, митохондриальном, иммунном), тогда как АГА проявляет умеренные, но стойкие изменения, приводящие к прогрессирующей миниатюризации фолликула.

ОА характеризуется более интенсивным оксидативным стрессом, выраженной митохондриальной дисфункцией и высокой воспалительной активностью.

ВЫВОД

Оксидативный стресс играет центральную роль в прогрессировании различных форм алопеции. Повышение уровня МДА и снижение активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза, GSH) выявлено как при андрогенетической, так и при очаговой алопеции, причем более выраженные изменения зарегистрированы у пациентов с очаговой формой.

Митохондриальная дисфункция является ключевым механизмом повреждения волосяного фолликула. Снижение мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$), повышение уровня свободной mtDNA и снижение активности комплекса I дыхательной цепи выявлены у всех пациентов с алопецией, наиболее резко — при очаговой форме заболевания.

Активация апоптоза коррелирует с выраженностью клинических проявлений. Повышенная экспрессия цитохрома C и caspase-3 свидетельствует об активации митохондриального пути апоптоза в клетках фолликулярного матрикса, особенно при очаговой алопеции.

Оксидативное повреждение ДНК является важным звеном патогенеза. Значительное повышение уровня 8-OHdG указывает на интенсивное воздействие АФК на генетический аппарат фолликула, что усугубляет процессы деградации и снижает регенераторный потенциал волосяной системы.

Клинические и трихоскопические проявления отражают глубину биохимических и митохондриальных нарушений. Снижение толщины волос, микровоспаление при АГА и выраженное воспаление при ОА коррелируют с уровнем МДА, $\Delta\Psi_m$, mtDNA и активностью комплекса I.

Очаговая алопеция характеризуется наиболее выраженными изменениями. Для ОА типичны максимальные показатели оксидативного стресса, глубокая митохондриальная дисфункция, интенсивный апоптоз и выраженные воспалительные изменения, что подтверждает её аутоиммунно-деструктивный характер.

Андрогенетическая алопеция демонстрирует умеренные, но стойкие нарушения, ведущие к прогрессирующей миниатюризации фолликула. Метаболические и митохондриальные процессы при АГА связаны прежде всего с нарушением энергетического обеспечения фолликула и хроническим микровоспалением.

Обнаруженные корреляции подтверждают взаимосвязь молекулярных нарушений с клинической тяжестью заболевания. Уровни МДА, mtDNA, $\Delta\Psi_m$ и антиоксидантных

ферментов достоверно связаны с индексами SALT, диаметром фолликула и выраженностью воспаления ($p < 0.05-0.001$).

Оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция представляют собой перспективные терапевтические мишени. Полученные данные обосновывают необходимость разработки антиоксидантных, митохондриально-протективных и противовоспалительных подходов для профилактики и лечения различных форм алопеции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buffoli B., et al. The human hair follicle: A complex mini-organ and a potential target for regenerative medicine. *J Dermatol Sci.* 2014; 75(1): 12–18.
2. Trüeb R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol.* 2002; 37(8): 981–990.
3. Levy L.L., Emer J.J. Female pattern alopecia: Current perspectives. *Int J Womens Dermatol.* 2019; 5(4): 217–230.
4. Gilhar A., et al. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012; 366(16): 1515–1525.
5. Petukhova L., et al. Genome-wide association study in alopecia areata. *Nature.* 2010; 466(7302): 113–117.
6. Lobo V., et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010; 4(8): 118–126.
7. Paus R., et al. Biology of the hair follicle: The basics. *Semin Cutan Med Surg.* 1998; 17(1): 3–22.
8. Randall V.A. Androgens and hair growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(2): 171–178.
9. Upton J.H., Hannen R.F. Oxidative stress in hair loss: Recent insights. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2018; 19(1): S36–S42.
10. Trüeb R.M. Oxidative stress in ageing of hair. *Int J Trichology.* 2009; 1(1): 6–14.
11. Park J., et al. Oxidative stress induces premature catagen development in human hair follicles. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309(10): 829–833.
12. Ryu H., et al. Reactive oxygen species-mediated apoptosis in hair follicle cells. *Ann Dermatol.* 2015; 27(1): 28–34.
13. Beckmann L., et al. Mitochondrial dysfunction in androgenetic alopecia. *Exp Dermatol.* 2018; 27(1): 32–36.
14. Bodemer C., et al. Mitochondrial DNA depletion in hair follicle disorders. *Br J Dermatol.* 2013; 168(4): 761–767.
15. Singh A., et al. Mitochondrial abnormalities in alopecia areata: Morphological and molecular evidence. *J Dermatol Sci.* 2021; 102(2): 75–84.
16. Kumar N., et al. Mitochondrial membrane potential changes in alopecia. *Dermatology.* 2019; 235(5): 417–425.
17. West A.P., Shadel G.S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(6): 363–375.
18. Zhang Q., et al. Circulating mtDNA and activation of NLRP3 inflammasome. *Cell.* 2010; 142(2): 248–259.
19. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Immune pathways in alopecia areata. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1): 46–59.
20. Pratt C.H., et al. Alopecia areata: Updates on pathogenesis and new treatments. *J Investig Dermatol.* 2017; 137(8): 1621–1630.

21. Harris J.E. JAK-STAT signaling in hair follicle autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(8): 453–464.
22. Piérard-Franchimont C., et al. Microinflammation of the hair follicle in androgenetic alopecia. *Dermatology.* 2020; 236(3): 181–189.
23. Choi H., et al. Prostaglandin metabolism in androgenetic alopecia. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95(3): 316–320.
24. Kwack M.H., et al. Wnt/ β -catenin pathway dysregulation in hair loss. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 422(4): 569–574.
25. Lin W.H., et al. Mitochondrial impairment suppresses hair follicle regeneration. *Stem Cells.* 2018; 36(7): 992–1005.
26. Yoon J.S., et al. SOD2 gene polymorphism and susceptibility to alopecia. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(3): 611.
27. García-Hernández A.M., et al. Genetic variants of oxidative stress pathways in alopecia. *Free Radic Res.* 2021; 55(4): 393–402.
28. Zhang X., et al. Mitochondrial gene mutations in hair loss disorders. *Front Genet.* 2022; 13: 887543.