

**ГОРМОНЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ АКНЕ****Н.В. Грязева<sup>1\*</sup>, А.В. Тамразова<sup>1</sup>, Е.Б. Александрова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва<sup>2</sup> ФГБУ «Поликлиника № 5» Управления делами Президента РФ, Москва**HORMONES AS AN ADDITIONAL THERAPEUTIC TARGET IN ACNE CARE****N.V. Gryazeva<sup>1\*</sup>, A.V. Tamrazova<sup>1</sup>, E.B. Alexandrova<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia<sup>2</sup> Polyclinic No 5 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: tynrik@yandex.ru

**Аннотация**

Акне является одной из самых частых патологий, наблюдаемых на дерматологическом приеме. Несмотря на многолетний опыт изучения данного заболевания, а также наличие внушительного арсенала терапевтических модальностей, в практике дерматовенеролога до сих пор встречаются пациенты, не отвечающие на стандартные методы лечения. Роль гормонов в патогенезе акне не вызывает сомнений, что делает их перспективной терапевтической мишенью. Европейские гайдлайны рекомендуют гормональную терапию вместе с местными или системными антибиотиками при тяжелом пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне в качестве альтернативы изотретиноину. Пероральные кортикостероиды в высоких дозах могут помочь пациентам с воспалительными признаками акне, несмотря на любые гормональные причины, в то время как пероральные низкие дозы стероидов подавляют активность надпочечников у пациентов с доказанной гиперактивностью надпочечников. Метформин используется для лечения акне при синдроме поликистозных яичников, HAIR-AN-синдроме, ожирении и биохимических признаках гиперинсулинемии. Понимание метаболизма гормонов в организме человека поможет подобрать наиболее эффективное лечение. Важно знать о доступных гормональных препаратах, оптимальных способах их применения и их относительных и абсолютных противопоказаниях.

**Ключевые слова:** акне, гормоны, спиронолактон, КОК, эстроген, прогестерон.**Abstract**

Acne is one of the most common pathologies seen in dermatological practice. Despite a multi-year experience in treating this disease, as well as despite the impressive arsenal of therapeutic options, dermatovenerologists still meet cases when patients do not respond to standard care. The role of hormones in acne pathogenesis is quite obvious what makes hormones a promising therapeutic target. European guidelines recommend hormonal therapy in conjunction with topical or systemic antibiotics in severe pustular and moderate cystic nodular acne as an alternative to Isotretinoin. High-dose oral corticosteroids may help patients with inflammatory processes in acne irrespective of any hormonal cause, while low-dose oral steroids suppress adrenal activity in patients with proven adrenal overactivity. Metformin is used to treat acne in polycystic ovary syndrome (PCOS), HAIR-AN syndrome, obesity and biochemical signs of hyperinsulinemia. Better understanding of hormonal metabolism in human body will help to choose the most effective curative modality. It is important to know what hormonal preparations are available, which are the optimal ways of their administration as well as their relative and absolute contraindications.

**Key words:** acne, hormones, spironolactone, combined oral contraceptives, estrogen, progesterone.

*Ссылка для цитирования: Грязева Н.В., Тамразова А.В., Александрова Е.Б. Гормоны как дополнительная терапевтическая мишень в лечении акне. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022; 1: 66–70.*

**Введение**

Вульгарные угри — одно из самых распространенных дерматологических заболеваний в мире, поражающее до 85% молодого населения [1]. Необходимость сокращения использования антибиотиков, широкий спектр побочных эффектов ретиноидов, а также наличие резистентности к ряду топических средств у ряда пациентов создают предпосылки для использования дополнительных терапевтических мишеней при лечении акне.

Участие гормонов в патогенезе акне не вызывает сомнений, а также подтверждается большим количеством синдромов, при которых гормональный дисбаланс неразрывно

связан с появлением угрей (синдром поликистоза яичников (СПКЯ), синдром Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников, САНА (себорея, акне, гирсутизм и/или андрогенетическая алопеция) и т.д.) [2]. Напротив, у нечувствительных к андрогенам людей не развивается акне [3]. Повышенная чувствительность сальных желез к циркулирующим андрогенам считается основным фактором развития угрей [1]. Тестостерон и дигидротестостерон (ДГТ) связывают ядерные рецепторы андрогенов, которые затем взаимодействуют с дезоксирибонуклеиновой кислотой в ядре сальных клеток и в конечном итоге регулируют гены, участвующие в липогенезе и пролиферации клеток [4].

### Гормоны, играющие роль в патогенезе акне

В патогенезе акне играют роль такие гормоны, как андрогены, эстрогены, прогестерон, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), адренкортикотропный гормон (АКТГ), меланокортины, глюкокортикостероиды и гормон роста [5].

*Андрогены* оказывают наибольшее влияние на регуляцию продукции себума [6]. Самыми сильными среди них являются тестостерон и дегидротестостерон. Однако остальные андрогены также имеют значение. В надпочечниках синтезируется дегидроэпиандростерон (ДГЭА), в надпочечниках и яичниках — андростендион. 5-альфа-редуктаза, находящаяся в инфундибулярном себоците, может конвертировать тестостерон в ДГТ, который сильнее в 5–10 раз [7].

*Прогестерон*, рецепторы к которому находятся в базальных кератиноцитах, ингибирует 5-альфа-редуктазу, что обуславливает обострения акне во время периода менструации у женщин и увеличение продукции себума при повышении уровня данного гормона в крови [8].

*Эстроген* в высокой дозе действует по принципу отрицательной обратной связи на гонадную ось, что приводит к уменьшению размеров сальных желез и снижению образования кожного сала. Рецептор эстрогена ER $\alpha$  найден только в себоцитах, в то время как ER $\beta$  — в себоцитах, кератиноцитах, меланоцитах, фибробластах кожи, эндотелиальных клетках и адипоцитах [3].

Эстроген влияет на продукцию себума разными путями: по принципу отрицательной обратной связи; увеличивая синтез печени глобулин-связывающих половых гормонов (ГСПГ), тем самым снижая уровень тестостерона; конкурентно снижая действие тестостерона на себоцит; влияя на генетическое регулирование сальной железы и формирование себума [9].

*Инсулин* стимулирует рост и созревание сальной железы. Этот процесс опосредован воздействием инсулина на рецепторы к гормону роста в себоците [10]. Инсулин ингибирует синтез ГСПГ печенью и действует по принципу положительной обратной связи на синтез андрогенов надпочечниками и яичниками.

*Кортикотропин-рилизинг-гормон*, секретируемый гипоталамусом, конвертируется в проопиомеланокортин в передней доле эпифиза. Проопиомеланокортин конвертируется в АКТГ и меланоцит-стимулирующий гормон, который регулирует цикл кортизола. КРГ влияет на сальную железу и стимулирует липогенез, повышая биодоступность андрогенов и стимулируя превращение ДГЭА в тестостерон [11].

*Меланокортин* — один из продуктов распада проопиомеланокортина. На себоцитах в сальной железе экспрессируются 2 рецептора — MC-1R и MC-5R, которые регулируют дифференцировку себоцитов и липогенез [12].

Считается, что *глюкокортикостероиды* приводят к развитию акне за счет увеличения экспрессии гена Toll-подобного рецептора 2-го типа и дальнейшего высвобождения провоспалительных медиаторов [13].

### Гормоны гипофиза

Адренкортикотропный гормон стимулирует выработку кожного сала. Гормон роста активирует дифференцировку себоцитов и стимулирует превращение тестостерона в ДГТ с помощью 5-альфа-редуктазы. Лютеинизирующий

гормон (ЛГ) влияет на активность синтеза андрогенов яичниками. В случаях гиперпролактинемии усиливается синтез андрогенов надпочечниками [6].

Уровень гормонов при акне оценивают не всегда, а только в случаях, если акне началось в 3-й декаде жизни, в препубертате, при резистентном течении акне, при акне, спровоцированном стрессом, при пременструальных обострениях, при симптомах гиперандрогении (клиторомегалия, низкий голос, мужские черты), СПКЯ, симптомах гиперинсулинемии (ожирение туловища, папилломы, акантоз), при типичной локализации высыпаний (нижняя треть лица).

Гиперандрогения у женщин может быть вызвана яичниками и надпочечниками. СПКЯ и опухоли яичников относятся к яичниковым причинам, гиперплазия надпочечников (врожденная и приобретенная) и опухоли надпочечников — к надпочечниковым [14]. Из всех причин СПКЯ занимает более 90%, приводя к эндокринным нарушениям с и без формирования кист. Симптомами СПКЯ являются высокий уровень андрогенов и эстрогенов, поликистоз яичников на УЗИ, ановуляция, олиго/амеорея [15]. Гиперинсулинемия является кофактором СПКЯ.

Важно понимать, что пациенты с гормональным акне могут иметь нормальные уровни тестостерона в крови, а пациенты с гиперандрогенией — нормальную менструацию. Причина заключается в том, что небольшая порция тестостерона (1–2%) находится в свободной форме и может связываться с андрогеновыми рецепторами, поэтому необходимо измерять и общий, и свободный тестостерон [16].

Симптомы гиперандрогении при нормальных уровнях общего и свободного тестостерона могут быть связаны с повышенной чувствительностью рецепторов андрогенов в пилосебационной единице или с повышенной активностью 5-альфа-редуктазы, приводя к повышению уровня ДГТ, который в 5 раз сильнее тестостерона [17].

Пациенткам с симптомами гиперандрогении, которые не отвечают на традиционную терапию, с нерегулярными менструациями необходимо измерять уровни гормонов в фолликулярной фазе. Гормональные препараты должны быть отменены за месяц до анализов [18].

Минимальное или умеренное (< 200 нг/дл) повышение уровня тестостерона (свободного и общего) указывает на доброкачественную причину в яичниках или надпочечниках, при превышении этого уровня следует заподозрить неоплазию яичников или надпочечников [19].

Уровень андростендиона необходимо оценивать утром. Уровни ДГЭА и ДГЭА сульфата выше 8000 нг/дл указывают на опухоли надпочечников, в то время как уровень ДГЭА сульфата 4000–8000 нг/дл — на доброкачественную гиперплазию [19]. Сниженный уровень ГСПГ говорит о том, что функционирует свободный несвязанный тестостерон, что проявляется более выраженной клиникой [20]. Повышение уровня пролактина свидетельствует о том, что причина может быть локализована в гипофизе или гипоталамусе. Повышение уровня 17-гидроксипрогестерона более 200 нг/дл при врожденной гиперплазии надпочечников может быть связано с врожденным дефицитом фермента 21-альфа-гидроксилазы [18]. Отношение ЛГ к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) более 2 говорит о возможном СПКЯ. Если у пациента есть избыточный вес, необходимо проверить уровень инсули-

на. Повышение уровня кортизола говорит о возможной опухоли надпочечников.

Для дальнейшего исследования необходимо сделать тест со стимуляцией АКТГ или супрессией дексаметазона. При яичниковой андрогении изменений в результатах анализов не будет, при надпочечниковой — уровень андрогенов повысится при стимуляции АКТГ и понизится при супрессии дексаметазона [18].

### Лечение

Акне, представленное кистами, узлами, с внезапным возникновением, распространением по всему лицу, как правило, указывает на избыток андрогенов. Поскольку гормональный дисбаланс может быть и при нормальном менструальном цикле, гормональную терапию назначают не только пациенткам с биохимическими маркерами гиперандрогении, но и в тяжелых, резистентных случаях терапии, а также пациенткам без гиперандрогении, но у которых наблюдаются непредсказуемое течение и высокая частота обострений с устойчивостью к традиционным методам лечения [21].

Показаниями к гормональному лечению акне являются сильные обострения перед менструацией, наличие других показаний к оральной контрацепции, СПКЯ, акне с поздним началом, гиперандрогения яичников или надпочечников.

Гормональное лечение не показано в качестве монотерапии [22]. Целями гормональной терапии при акне являются подавление выработки андрогенов яичниками, надпочечниками и гипофизом, ингибирование рецепторов к андрогенам на сальных железах [23].

Европейские гайдлайны рекомендуют гормональную терапию вместе с местными или системными антибиотиками при тяжелом пустулезном и умеренном узловато-кистозном акне в качестве альтернативы изотретиноину. При узловатом, или конглобатном, акне рекомендуется применять системные антибиотики вместе с гормонами (рассматривается как терапия 3-й линии). При легком типе акне (комедональном) применение гормонов противопоказано [8].

Гормональная терапия является эффективной при акне вне зависимости от того, повышен уровень андрогенов в крови или нет.

Для достижения эффекта обычно необходим 3-месячный курс [24]. Гормональные препараты, используемые в лечении акне, подразделяются на 4 основные группы:

- 1) блокаторы рецепторов к андрогенам;
- 2) оральные контрацептивы, подавляющие выработку андрогенов яичниками;
- 3) глюкокортикоиды, подавляющие выработку андрогенов надпочечниками;
- 4) ингибиторы выработки ферментов (ингибиторы 5-альфа-редуктазы) [25].

### Блокаторы рецепторов к андрогенам

#### Спиринолактон

Хорошо известный препарат, который более 30 лет используется в лечении акне. Он сочетает в себе антиандрогенный, антиальдостероновый, а также слабый прогестинный эффекты. Механизм действия заключается в следующем: ядерная блокада рецепторов к андрогенам конкурентно по отношению к тестостерону и ДГТ, снижение синтеза тестостерона путем ингибирования

17-beta-HSD enzyme 2-го типа, прямое ингибирование 5-альфа-редуктазы, приводящее к формированию более слабого ДГТ, повышение уровня ГСПГ и, таким образом, снижение уровня циркулирующего тестостерона [26].

Дозировка для лечения акне составляет 50–200 мг ежедневно. Эффективность считается средней [27]. Побочными эффектами у мужчин, ограничивающими использование спиринолактона, являются импотенция, сниженное либидо, гинекомастия [28]. При постоянном приеме спиринолактона необходимо мониторировать уровень калия в крови. При его повышении необходима немедленная отмена [29]. К гастроинтестинальным побочным эффектам относятся тошнота, рвота, анорексия, диарея. Спиринолактон противопоказан при беременности из-за риска феминизации плода мужского рода, а также риска развития гипоспадии. Из-за риска побочных эффектов рекомендуется сочетать спиринолактон с комбинированными оральными контрацептивами (КОК). На сегодняшний день исследуется эффективность 5%-го топического спиринолактона [30].

#### Ципротерона ацетат

Это один из самых старых и хорошо изученных антиандрогенов. Он сочетает в себе качества антиандрогена и прогестина, а также демонстрирует высокую эффективность при использовании в монотерапии, улучшая клиническую картину на 75–90% у женщин в дозе 50–100 мг в день с 1-го по 10-й дни менструального цикла [31]. Как правило, его комбинируют с оральными контрацептивами, содержащими эстроген. Ципротерона ацетат ингибирует синтез андростендиона из ДГЭА, уменьшая продукцию себума. К побочным эффектам относятся гепатотоксичность, феминизация плода мужского рода, уплотнение молочных желез, тошнота, рвота [32].

#### Флутамид

Флутамид одобрен для использования при раке предстательной железы, также он эффективен при акне, андрогенной алопеции, гирсутизме. Он препятствует связыванию ДГТ с его рецепторами. Недавно было установлено, что флутамид усиливает трансформацию активного тестостерона в неактивные метаболиты. Дозы варьируют от 62,5 до 500 мг в день [33]. К побочным эффектам относятся уплотнение в груди, гастроинтестинальные расстройства, снижение либидо, к серьезным побочным эффектам — псевдогермафродитизм, признаки феминизации плода мужского рода, гепатит. Из-за столь серьезных побочных эффектов применение при акне ограничено [34].

### Препараты, влияющие на продукцию андрогенов надпочечниками

Пероральные кортикостероиды в высоких дозах могут помочь пациентам с воспалительными признаками акне, несмотря на любые гормональные причины, в то время как пероральные низкие дозы стероидов подавляют активность надпочечников у пациентов с доказанной гиперактивностью надпочечников. Подтверждают диагноз высокие уровни ДГЭА, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона. Дефицит 21-гидроксилазы и, реже,



11-гидроксилазы переключает продукцию гормонов надпочечниками в сторону андрогенов вместо стероидов. В таких случаях низкие дозы преднизолона (2,5–5 мг) или дексаметазона (0,25–0,75 мг) на ночь снижают обусловленную АКТГ выработку андрогенов. Эта ночная доза снижает утренний пик АКТГ и уменьшает выработку андрогенов [35]. Однако использование глюкокортикостероидов более 6 месяцев при лечении акне нежелательно. Необходимо мониторировать симптомы остеопороза, уровень глюкозы в крови. Также каждые 2 месяца необходимо отслеживать риск надпочечниковой супрессии, используя тест стимуляции АКТГ.

### Блокировка андрогенов яичников Комбинированные оральные контрацептивы

Наиболее часто в клинической практике назначают комбинированные оральные контрацептивы. Комбинация эстрогена и прогестина оказывает эффект через отрицательную обратную связь гонадной оси гипофиза, ингибируя высвобождение ЛГ/ФСГ, последующую овуляцию и выработку андрогенов, связанных с ЛГ. Прогестины включены с целью профилактики развития рака эндометрия, вызванного действием эстрогена. Терапию проводят начиная с 1-го дня менструального цикла в течение 21 дня, далее 7 дней перерыв, и так в течение 5–6 циклов [36].

В качестве эстрогена в КОК почти всегда используется этинилэстрадиол и редко местранол. Существует большое количество прогестинов: ципротерона ацетат, хлормадион, дроспиренон и производные 19-нортеостерона, которые также вступают в перекрестную реакцию с рецепторами тестостерона. Прогестины, которые являются производными тестостерона, обладают андроген-подобными эффектами и могут вызвать обострение акне, болезненность в груди, раздражительность и усталость [19]. В КОК используются только прогестины с низкими андрогенными свойствами (норгестимат и дезогестрел) или без них (ципротерона ацетат, хлормадион и дроспиренон). Дроспиренон – прогестин, одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA), который блокирует рецепторы к андрогену и обладает антиандрогенным действием даже без добавления эстрогена [12].

Эстрогены оказывают прямое себосупрессивное действие только в высоких дозах, которые способны вызвать побочные эффекты. Большинство КОК, представленных сегодня на рынке, содержат низкие дозы эстрогенов (20–50 мкг), которые не являются себосупрессивными, но могут ингибировать андрогены [13], подавляя секрецию гонадотропинов гипофиза и овуляцию и таким образом ингибируя выработку андрогенов яичниками; блокируя рецепторы к андрогенам; увеличивая выработку в печени ГСПГ и уменьшая уровень циркулирующего тестостерона. Прогестины, содержащиеся в КОК, подавляют активность 5-альфа-редуктазы и таким образом подавляют образование мощных андрогенов. КОК являются первой линией терапии для женщин, страдающих СПКЯ. Важно выбрать нужную комбинацию, так как некоторые препараты содержат прогестины с более сильным андрогенным эффектом (левоноргестрел и норгестрел), другие содержат прогестины 3-го поколения с меньшим андрогенным эффек-

том (норгестимат, гестоден и дезогестрел) [37]. Важно понимать, что у тех, кто принимает КОК, в три раза повышается риск тромбоза. Частота венозной тромбоза наиболее высока в течение первого года использования [37]. Согласно рекомендациям ВОЗ, применение КОК абсолютно противопоказано при беременности, тромбозах в анамнезе, заболеваниях печени и у курильщиков в возрасте  $\geq 35$  лет. Относительные противопоказания включают грудное вскармливание, гипертонию, мигрень и злокачественные новообразования. Кроме того, при использовании контрацептивов может усугубиться резистентность к инсулину. КОК противопоказаны пациентам с диабетом, нарушениями свертываемости крови и пациентам с повышенным риском развития рака молочной железы [7].

### Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

Существуют аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, которые ингибируют циклическое высвобождение ЛГ/ФСГ яичниками, приводя к ановуляции, подавляющей продукцию андрогенов и эстрогенов. Они доступны в форме назальных спреев, подкожных инъекций, внутримышечных инъекций, подкожных имплантов. Из-за высокой стоимости и менопаузальных эффектов (кровотечения, остеопороз, приливы) контролируемые исследования не проводились. Лактация, вагинальные кровотечения, беременность являются противопоказаниями [38].

### Инсулин-сенситизирующие агенты

Инсулинорезистентность приводит к снижению потребления инсулина клетками и увеличению уровня инсулина, играет важную роль в увеличении пула андрогенов яичниками и надпочечниками и уменьшении синтеза ГСПГ, приводя к гиперандрогемии [39].

Метформин используется для лечения акне при СПКЯ, HAIR-AN-синдроме, при ожирении и биохимических признаках гиперинсулинемии. Лечение начинается с дозы 500 мг и доходит до 2000 мг в день. Если в течение 6 месяцев не достигнуто улучшение, прием следует прекратить. Наиболее частые побочные эффекты – тошнота, рвота. Они дозозависимы, поэтому в некоторых случаях начинают с дозы 250 мг [40].

### Выводы

Гормональная терапия при акне показана не только пациентам с биохимическими признаками гиперандрогемии, но и в упорных случаях течения акне. Понимание метаболизма гормонов в организме человека поможет подобрать наиболее эффективное лечение. Важно знать о доступных гормональных препаратах, оптимальных способах их применения и их относительных и абсолютных противопоказаниях.

### Литература

1. Balachandrudu B., Niveditadevi V., Rani T.P. Hormonal pathogenesis of acne – simplified // *Int J Sci Stu.* – 2015. – V. 32. – P. 183–185.
2. George R., Clarke S., Thiboutot D. Hormonal therapy for acne // *Semin Cutan Med Surg.* – 2008. – V. 27. – P. 188–196.
3. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy // *Clin Dermatol.* – 2004. – V. 22. – P. 419–428.

4. Lolis M., Bowe W., Shalita A. Acne and systemic disease // *Med Clin North Am.* – 2009. – V. 93. – № 6. – P. 1161–1181.
5. Chen W., Thiboutot D., Zouboulis C.C. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives // *J Invest Dermatol.* – 2002. – V. 119. – № 5. – P. 992–1007.
6. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – V. 29. – P. 1–7.
7. Lakshmi C. Hormone therapy in acne // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – V. 79. – P. 322–337.
8. Zouboulis C.C., Jourdan E., Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 527–532.
9. Melnik B.C., John S.M., Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance // *Acta Derm Venereol.* – 2013. – V. 93. – P. 644–649.
10. Arlt W., Stewart P.M. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2005. – V. 34. – P. 293–298.
11. Böhm M., Ehrchen J., Luger T.A. Beneficial effects of the melanocortin analogue Nle4-D-Phe7- $\alpha$ -MSH in acne vulgaris // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 108–111.
12. Shibata M., Katsuyama M., Onodera T. et al. Glucocorticoids enhance toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines // *J Invest Dermatol.* – 2009. – V. 129. – P. 375–382.
13. Arora M.K., Yadav A., Saini V. Role of hormones in acne vulgaris // *Clin Biochem.* – 2011. – V. 44. – P. 1035–1040.
14. Balen A.H., Laven J.S.E., Tan S.-L., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions // *Hum Reprod Update.* – 2003. – V. 9. – P. 505–514.
15. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *J Am Acad Dermatol.* – 2016. – V. 74. – P. 945–973.
16. Sato T., Kurihara H., Akimoto N. et al. Augmentation of gene expression and production of promatrix metalloproteinase 2 by *Propionibacterium acnes*-derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring // *Biol Pharm Bull.* – 2011. – V. 34. – P. 295–299.
17. Bettoli V., Zauli S., Virgili A. Is hormonal treatment still an option in acne today? // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172. – P. 37–46.
18. Lin-Su K., Nimkarn S., New M.I. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – V. 1135. – P. 95–98.
19. Knochenhauer E., Azziz R. Ovarian hormones and adrenal androgens during a woman's life span // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – V. 45. – P. 105–115.
20. Simpson N.B., Cunliffe W.J. Disorders of the sebaceous glands. In: *Rook's Textbook of Dermatology* // Ed. by T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffiths. 7th edn. Blackwell Science, 2004.
21. Suh D.H., Kwon H.H. What's new in the physiopathology of acne? // *Br J Dermatol.* – 2015. – V. 172. – P. 13–19.
22. Kraft J., Freiman A. Management of acne // *CMAJ.* – 2011. – V. 183. – P. 430–435.
23. Gollnick H.P., Dreno B. Pathophysiology and management of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – V. 29. – P. 1–2.
24. Lai J.J., Chang P., Lai K.-P. et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders // *Arch Dermatol Res.* – 2012. – V. 304. – P. 499–510.
25. Sato K., Matsumoto D., Iizuka F. et al. Anti-androgenic therapy using oral spironolactone for acne vulgaris in Asians // *Aesthetic Plast Surg.* – 2006. – V. 30. – P. 689–694.
26. Brown J., Farquhar C., Lee O. et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – V. 2. – CD000194.
27. Yemisci A., Gorgulu A., Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2005. – V. 19. – P. 163–166.
28. Shaw J.C. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management // *Am J Clin Dermatol.* – 2002. – V. 3. – P. 571–578.
29. Layton A.M. Top ten list of clinical pearls in the treatment of acne vulgaris // *Dermatol Clin.* – 2016. – V. 34. – P. 147–157.
30. Van Wayjen R.G., van den Ende A. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic and endocrine effects // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 1995. – V. 103. – P. 241–251.
31. Thiboutot D., Archer D.F., Lemay A. et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment // *Fertil Steril.* – 2001. – V. 76. – P. 461–468.
32. Adalatkhah H., Pourfarzi F., Sadeghi-Bazargani H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2011. – V. 4. – P. 117–121.
33. Lowenstein E.J. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome // *Dermatol Ther.* – 2006. – V. 19. – P. 210–223.
34. Nast A., Ernst H., Rosumeck S. et al. Risk of complications due to anticoagulation during dermatosurgical procedures: a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 1603–1609.
35. Husein-El Ahmed H. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients // *Dermatol Ther.* – 2015. – V. 28. – P. 166–172.
36. Nast A., Drüno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2012. – V. 26. – P. 1–29.
37. Beylot C., Auffret N., Poli F. et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2014. – V. 28. – P. 271–278.
38. Ghosh S., Chaudhuri S., Jain V.K., Aggarwal K. Profiling and hormonal therapy for acne in women // *Indian J Dermatol.* – 2014. – V. 59. – P. 107–115.
39. Wang Q.Y., Song Y., Huang W. et al. Comparison of drospirenone- with cyproterone acetate-containing oral contraceptives, combined with metformin and lifestyle modifications in women with polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: a prospective randomized control trial // *Chin Med J.* – 2016. – V. 129. – P. 883–890.
40. Bubna A.K. Metformin – for the dermatologist // *Indian J Pharmacol.* – 2016. V. 48. – P. 4–10.