

## **Микробиота человека**

Л. Драго (Милан, Италия)

Кожа человека содержит комплекс микробиоты, состав которой меняется в зависимости от расположения на теле. Микробиота кожи состоит из как аэробных бактерий (стафилококки и стрептококки), так и анаэробных бактерий (пропионибактерия), которые имеют прямое отношение к тяжелым заболеваниям кожи, например, псориаз, атопический дерматит и акне. Считается, что золотистый стафилококк играет ключевую роль в прогрессировании атопического дерматита, при котором экзобелки и суперантигены стафилококка усиливают воспалительные реакции у носителя. Более того, высокая вариабельность микробиоты кожи, которая связана с образом жизни, местом взятия образцов и методами забора материала (мазок или биопсия кожи), является настоящим вызовом для микробиологов в попытке охарактеризовать микроорганизмы, живущие на коже. В настоящее время метагеномные исследования, основывающиеся на изучении комбинации разнообразия бактерий и микробных связей, являются важными для четкого понимания особенности роли микроорганизмов, живущих на коже, главным образом принимая во внимание патологическое состояние. Псориазные бляшки, к примеру, указывают на сниженное биоразнообразие флоры по сравнению со здоровой кожей, и на изменение в локализации микробов в микробиоте, поскольку на здоровой коже и на коже с псориазом можно обнаружить различные составы бактерий. Подводя итоги, система биологии является фундаментальным подходом к описанию микробиоты кожи, учитывая как патологические состояния, так и расположение на теле человека.

## **Генетика облысения по мужскому типу**

С. Хаилманн-Хаймбах (Бонн, Германия)

Облысение по мужскому типу является часто наследуемым признаком, встречающимся в течение жизни у 80% мужского населения Европы, и характеризуется отчетливым паттерном прогрессирующей потери волос на коже головы. Патобиология облысения по мужскому типу остается не понятой до конца

и существующая терапия такого типа облысения может оказывать тяжелые побочные эффекты, при этом имея ограниченную эффективность у многих пациентов. Таким образом, необходимо провести исследования, которые бы объяснили биологические причины ключевых патофизиологических особенностей облысения по мужскому типу и которые смогли бы определить новейшие молекулярные мишени для более эффективного терапевтического вмешательства. В настоящее время огромным потенциалом обладает изучение молекулярной генетики, которая даст возможность объяснить молекулярные основы и системно определить провоцирующие факторы на ранних стадиях. За прошедший год (ы), и особенно благодаря развитию исследований в области генома, было выявлено более 100 геномных локусов, способствующих появлению облысения по мужскому типу. Полученные результаты раскрывают новейшие данные о соответствующих генах, путях и механизмах развития заболевания, а также о связи между облысением по мужскому типу с другими заболеваниями и особенностями человека. В итоге, выяснение генетической причины облысения по мужскому типу не только поможет понять биологию здоровых волос и патобиологию выпадения волос, но также приведет к более глубокому пониманию сопутствующих состояний и даст возможность изучить облысение по мужскому типу в более широком медицинском и биологическом контексте.

### **Генетика облысения по женскому типу**

Р.С. Бетц (Бонн, Германия)

Облысения по женскому типу (ОЖТ) является распространённым нарушением потери волос со сложным типом наследования. Его этиопатогенез ясен не до конца. Распространенное предположение о перекрестных вариантах восприимчивости между ОЖТ и облысением по мужскому типу (андрогенетическая алопеция - М-АГА) и важнейшая роль андрогенов или определенных половых стероидных гормонов в развитии ОЖТ не могут сегодня быть ни достоверно доказаны, ни полностью опровергнуты на молекулярном уровне. Общегеномное исследование ассоциаций (ОГИ) определило несколько генетических локусов М-АГА и дало больше сведений об основе ее биологии. Тем не менее, роль факторов наследования ОЖТ все еще не выявлена. Недавно

опубликованные исследования были сведены к поиску кандидатных генов и не смогли точно определить восприимчивость к локусу/гену ОЖТ, но они сделали предположение об этиологии, значительно отличающейся от М-АГА. Результаты будут обсуждаться далее.

## **Исследование миноксидил- и механосвязанных АТФ-чувствительных калиевых каналов на культурах клеток дермального сосочка человека**

Х. Такада (Токио, Япония)

Несмотря на местную терапию миноксидилом при андрогенетической алопеции в течение трех десятилетий, действие миноксидила на АТФ-чувствительные калиевые каналы в культуре клеток дермального сосочка человека (КДСЧ) все еще неизвестно. Цели: мы рассмотрели клеточный ответ на уровне  $K^+$  - регуляторного канала и внутриклеточного изменения концентрации  $Ca^{2+}$  в КДСЧ с механической силой сжатия и / или добавлением миноксидилсульфата в качестве активной формы миноксидила. Материалы и методы: открытие каналов  $K^+$  оценивали с использованием флуоресцентного анализа  $Tl^+$  потока с использованием Thallo.  $Ca^{2+}$  - при добавлении миноксидилсульфата с использованием флуоресцентной микроскопии и Fluo-8 AM. Боковые изображения при сжатии или добавлении миноксидилсульфата были получены конфокальной микроскопией. Результаты: циклическое сжатие с апикальной поверхности или добавление миноксидилсульфата значительно стимулировали стробирование каналов  $K^+$ . Блокатор канала КАТР, такой как U-37883A, глибенкламид и толбутамид, ингибировал сжатие и / или миноксидилсульфат, индуцировал приток  $Tl^+$ . В частности, U-37883A (10 мкМ) вообще не вызывал притока  $Tl^+$ . Выводы. Лечение миноксидилсульфатом усиливало механически индуцированные реакции восходящего потока в КДСЧ. Наши данные свидетельствуют о том, что сочетание циклического сжатия и миноксидилсульфата может способствовать терапевтической эффективности усиления роста волос.

## **Топические ингибиторы 5-альфа редуктазы финастерид и дутастерид при андрогенетической алопеции**

А. Росси (Рим, Италия)

Ингибция 5-альфа редуктазы является одной из одобренных терапевтических стратегий лечения андрогенетической алопеции (АГА). Единственным одобренным FDA и EMA препаратом является системный финастерид 1 мг/д, селективный ингибитор 2 типа 5-альфа редуктазы. Тем не менее, его использование не лишено побочных эффектов, особенно связанных с половой сферой. По этой причине были проведены несколько исследований по оценке средства для наружного применения. Такой метод вызывает у пациентов меньше побочных реакций при поддержании того же уровня эффективности. Это достигается благодаря факту присутствия 5-альфа редуктазы на фолликулярном уровне и при этом волосяной стержень выступает в роли «проводника», что позволяет доставлять препарат в корень волосяного фолликула местно. Таким образом, препарат имеет только местный метаболизм. Тем не менее, не каждый пациент отвечает на финастерид одинаково. Вероятно, это из-за феномена «выведения тестостерона»: часть тестостерона подвергается метаболизму 5-альфа редуктазой 1 типа, которая в свою очередь не ингибируется финастеридом. По этой причине, был оценен недавно разработанный препарат для местного применения дутастерид, ингибитор обоих ферментов. Авторы сообщают о личном опыте использования финастерида и дутастерида для наружного применения при лечении АГА.

### **Пост-финастеридный синдром**

Р. Грималт (Барселона, Испания)

Термин пост-финастеридный синдром (ПФС) появился недавно для описания совокупности нежелательных побочных эффектов, о которых сообщалось в пост-маркетинговых отчетах и малых неконтролируемых исследованиях, проводимых во время или после терапии финастеридом, и которые длились после отмены препарата. Симптомы включали в себя снижение либидо, эректильную дисфункцию, сексуальную агедонию, снижение числа сперматозоидов, гинекомастию, изменения кожи, когнитивные нарушения,

усталость, тревожность, депрессию и мысли о суициде. Фонд Пост-Финастеридного Синдрома (ФПФС), созданный для привлечения внимания к этой проблеме, недавно направил электронное письмо дерматологам, работающим в США и Европе, с целью информирования их о синдроме и его включения в Информационный центр Национального института здоровья генетических и редких заболеваний (НИЗ ГИРЗ), хотя включение в ГИРЗ не является официальным признанием пост-финастеридного синдрома НИЗ, как указано в разделе отказа от ответственности на сайте. НИЗ на данный момент занимается организацией изучения эпидемиологии нежелательных эффектов ингибиторов 5-альфа редуктазы, уделяя особое внимание персистирующим побочным эффектам. Согласно данным на сайте, ФПФС также проводит исследования в поиске природы состояния, включая гормональные, генетические и эпигенетические причины. На сайте Фонда есть список докторов, которые сотрудничают с ними, включая урологов, эндокринологов, психиатров и психологов, но не дерматологов. Целью выступления является анализ существующей медицинской литературы для поиска доказательств, основанных на исследовании сексуальной дисфункции во время лечения ингибиторами 5-альфа редуктазы, включая финастерид и дутастерид.

### **Модель *in-vitro* для изучения эпигенетических изменений, контролируемых индуцированием волос**

Н. Пантелирейс (Лондон, Великобритания)

Агрегация дермальных клеток играет решающую роль как в морфогенезе волосяного фолликула, так и в его жизненном цикле. В процессе развития конденсация дермальных клеток индуцирует эмбриональный эпителий для дифференциации и формирования волосяного фолликула.

Этот кожный конденсат в конечном итоге становится кожным сосочком (КС) во взрослом волосяном фолликуле и сохраняет потенциал, вызывающий появление волос, однако клетки КС быстро теряют этот стимулирующий потенциал при выращивании в обычных условиях двумерной культуры. Принудительная агрегация культивируемых КС-клеток вместе в сфероид (3D-состояние) способна индуцировать состояние возбуждения волосяного фолликула, которое проходит

параллельно с развитием. Подобное восстановление индуктивности за счет агрегации не наблюдается во всех типах дермальных клеток, поскольку взрослые межфолликулярные фибробласты (МФ) не могут образовывать индуктивную структуру в трехмерной культуре.

Цель. Мы предполагаем, что переход от неиндуктивного (2D) к индуктивному (3D) состоянию приводит к уникальной реорганизации ядер в ячейках КС, а не в МФ. В настоящем исследовании мы изучили природу эпигенетических и генетических изменений, которые, по нашему мнению, позволяют клеткам КС стать индуктивными в трехмерной культуре.

Материалы и методы. При перекрестном сравнении КС-клеток с МФ в 2D и 3D-культурах, мы получили 4 группы сравнения, которые позволяют определить специфические изменения клеток и культуры. Используя секвенирование транскриптов (РНК-seq) в сочетании с секвенированием доступного хроматина связанные с ним изменения в расположении хроматина в ядре, которые могут регулировать экспрессию гена.

## **Влияние различных консервирующих растворов на жизнеспособность микрографтов волос, выявленной в профиле генной экспрессии кожного сосочка**

А.Р. Кастро (Порто, Португалия)

Успешное хранение графтов волосяных фолликулов человека во время рутинной процедуры экстракция фолликулярных объединений (FUE) оказалось решающим шагом на пути к сохранению роста клеток фолликула и роста волосяного графта после имплантации. Таким образом, крайне важно изучить консервирующие растворы, которые обеспечивают длительную жизнеспособность фолликулярных трансплантатов *ex vivo*. На данный момент доступно большое разнообразие коммерческих растворов для сохранения волосяных графтов *ex vivo*, эти растворы имеют различные биохимические составы и спорную эффективность. Некоторые исследования пытались определить влияние температуры хранения, питательной и биохимической среды на жизнеспособность графтов. Тем не менее, количественные экспериментальные доказательства ясно продемонстрировали, что на молекулярном уровне

положительный эффект на клетки волосяных фолликулов, связанный с использованием различных консервирующих растворов, по большому счету отсутствует. Поэтому целью нашего исследования мы поставили выяснить, как меняется молекулярный механизм во время хранения *ex vivo* в различных консервирующих условиях. Мы провели анализ экстенсивной экспрессии генов в дермальных сосочках, изолированных от волосяного фолликула человека, хранящегося *ex vivo* в течение различного времени, при различной температуре, в разных изотонических растворах и условиях среды. Экспрессивный профиль регуляторных генов волосяного фолликула, который контролирует рост и жизненный цикл, апоптоз, воспаление и старение, был определен для каждого типа экспериментальных условий по сравнению с контрольными условиями (неповрежденные фолликулы сразу после экстракции). Наши результаты демонстрируют клинические наработки при проведении FUE для подтверждения жизнеспособности микрографтов.

## **Когда показана трансплантация волос, если это не андрогенетическая алопеция?**

Т. Силюк (Санкт-Петербург, Россия)

Пересадка волос чаще всего используется в случае андрогенетической алопеции. Тем не менее, существуют другие заболевания, при которых трансплантация волос также может быть показана. Пациенты с рубцующейся алопецией, вызванной дерматологическими заболеваниями, как и пациенты с травмами, ожогами, ранами и повреждениями кожи головы также могут быть кандидатами для хирургического восстановления волос. Могут применяться технологии экстракции фолликулярных объединений (FUE) и пересадки фолликулярных объединений (FUT). Техника FUE зависит от адекватного количества донорских графтов. Есть детали, которые пациенты должны принимать во внимание:

- нет признаков активности заболевания
- требуется «тест» техники и стабильности процесса заболевания
- пациент должен быть предупрежден о потенциально сниженном количестве графтов по сравнению с «нормальной» кожей головы

- возможна задержка роста донорских волос

- применение миноксидила, PRP и лазера могут применяться для увеличения числа прижившихся графтов, но этот вопрос остается открытым

Доклад представит опыт применения техники FUE в случае дискоидной красной волчанки и некоторых других заболеваний.

## **Что нового в трихоскопии у взрослых**

А. Тости (Майами, США)

Данная презентация дает обзор полученных результатов трихоскопии у взрослых, описанных за последние два года.

- 1) Круглые волосы: при трихоскопии можно обнаружить различные типы круглых волос, включая pigtail, круглые, завернутые и скрученные. Различие и определение типов является важным фактором в постановке дифференциального диагноза при различных заболеваниях волос.
- 2) Сломанные волосы характерны для ряда состояний, включая гнездную алопецию, трихотилломанию, алопецию, вызванную давлением, алопецию при химиотерапии, сифилитическую алопецию, и ряд других состояний. Связь с ними помогут в постановке диагноза.
- 3) Инъекции топических стероидов в кожу головы могут вызывать атрофию кожи, что при трихоскопии обозначено светлыми зонами, вместе с видимыми кровеносными сосудами и визуализированными волосными луковицами.
- 4) Эрозивные пустулярные дерматозы кожи головы имеют признаки, которые зависят от клинической стадии заболевания, включая визуализацию волосных луковиц на атрофированной коже головы, спутанные волосы и сломанные стержни волос.
- 5) Особенности трихоскопии абсцедирующего фолликулитат также связаны со стадией заболевания и длительности активного заболевания, что характеризуется пустыми фолликулярными устьями, желтыми точками и черными точками в зонах у пациентов с длительным заболеванием, появляющихся в желтоватых/белесых зонах с отсутствием фолликулярных устьев.



## **Что нового в трихоскопии у детей**

М. Стараче (Болонья, Италия)

Трихоскопия – часто используемая техника при дифференциальной диагностике различных типов алопеций у детей, особенно благодаря тому, что результат получается безотлагательно и процедура неинвазивна. В трихоскопии у детей много нового, начиная с нерубцовых заболеваний и заканчивая рубцовой алопецией. Недавно были опубликованы работы по использованию трихоскопии при генетических заболеваниях.

## **Что нового в мониторинге трихоскопии**

А. Раковская (Варшава, Польша)

Трихоскопия (дерматоскопия волос и кожи головы) представляет собой быстрый неинвазивный метод, ставший стандартной процедурой при постановке дифференциального диагноза при потере волос. Сегодня ее часто используют для наблюдения за эффективностью лечения. Трихоскопические особенности андрогенетической алопеции включают в себя гетерогенность толщины стержня волоса (более 20%), пушковые волосы (более 10%), повышения процентного соотношения фолликулярных единиц с одним волосом, пониженное процентное соотношение фолликулярных единиц с тремя волосами и желтыми точками. Клиническая стабилизация или улучшение состояния может наблюдаться спустя 6-12 месяцев от начала терапии. В противовес, трихоскопия позволяет оценивать эффективность лечения спустя 3-6 месяцев. При андрогенетической алопеции число желтых точек снижается, снижается процентное соотношение фолликулярных единиц с одним волосом, повышается процентное соотношение фолликулярных единиц с тремя волосами и повышается степень толщины волосяного стержня. При гнездовой алопеции трихоскопические маркеры активности включают в себя волосы в виде восклицательных знаков, конусообразные волосы, черные точки и сломанные волосы, в то время как трихоскопическими маркерами эффективности лечения являются пушковые волосы, волосы, растущие вверх, и круглые волосы. При активном плоском фолликулярном лишае характерны перифолликулярная эритема и

перифолликулярное шелушение. Таким образом, отсутствие данных признаков при трихоскопии является индикатором эффективности лечения. Трихоскопия может использоваться для наблюдения за активностью заболевания и эффективностью лечения при следующих состояниях: трихотилломания, грибковое поражение волосистой части головы, нарушение чувствительности кожи головы, абсцедирующий фолликулит, декальвирующий фолликулит и дискоидная красная волчанка.

### **Что ожидается в трихоскопии в будущем**

Л. Рудницкая (Варшава, Польша)

Трихоскопия (дерматоскопия волос и кожи головы) – диагностический метод, который постоянно развивается. Возможности применения данного метода растут с появлением новых данных в литературе. Одним из вероятных хприменение в будущем может стать постановка дифференциального диагноза при заболеваниях волос, основанная на соответствующих выделенных критериях. Данные исследования показывают, что трихоскопия может стать широко используемым метолом в общей дерматологии. В некоторых случаях, при диагностике заболеваний щитовидной железы, саркоидоза и других заболеваний внутренних органов. Трихоскопия также может применяться при мониторинге эффективности лечения. Некоторые данные указывают на то, что этот метод может использоваться при мониторинге андрогенетической алопеции, гнездной алопеции, плоского фолликулярного лишая, грибкового поражения волосистой части головы и других заболеваний; тем не менее, детализированная процедура мониторинга все еще не разработана. Трихоскопия также может стать базовым методом оценки клинических черт новых методов лечения с использованием дерматокосметики. Хотя трихоскопия может быть полезной в оценке эстетических аспектов волос, стоит отметить, что это медицинская процедура, которая должна выполняться только квалифицированными специалистами.

### **Самопровоцируемая потеря волос**

Р. Гримальт (Барселона, Испания)

Трихотилломания ранее была классифицирована как импульсивное контролируемое расстройство в 4-й редакции Руководства по диагностике и статистическому учёту психических расстройств (РДСУПР- IV). Этот критерий, применяемый к взрослым и детям, включал повышенное чувство напряжения непосредственно перед выдергиванием волос и последующим удовольствием или удовлетворением после выдергивания волоса. Тем не менее, многие пациенты, и в частности дети, не описывают это явление напряженности и удовлетворения, связанное с выдергиванием волос. Таким образом, в недавно опубликованных критериях РДСУПР-IV трихотилломания была добавлена к «обсессивно-компульсивным и связанным с ними расстройствам». В настоящем докладе мы сделаем обзор не только трихотилломания, но и других форм самопровоцируемой потери волос, таких как трихотемномания, трихотейромания, трихоризофагия.

## **Генетика и патофизиология синдрома нерасчесываемых волос**

Р.С. Бетц (Бонн, Германия)

Синдром нерасчесываемых волос (СНВ), также известный как «синдром стекловидных волос», «*pili trianguli et canaliculi*», или «*cheveux incoiffables*», является редкой аномалией стержня волос, которая встречается у детей и улучшается по мере их взросления. Для СНВ характерны сухие, вихреобразные, жесткие и часто светлые волосы, которые невозможно пригладить. До сих пор сообщалось про одиночные и семейные случаи СНВ с аутосомной доминантой, а также про рецессивное наследование. Тем не менее, ни один из этих случаев не был связан с изменениями молекулярной генетики. Недавно мы определили мутации, вызывающие СНВ, которые расположены в трех генах *PADI3* (*peptidylarginine deiminase 3*), *TGM3* (*transglutaminase 3*) и *TCHH* (*trichohyalin*). Все люди с данным синдромом несут гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации в одном из этих трех генов, что указывает на аутосомно-рецессивный характер наследования в большинстве случаев СНВ. Два фермента *PADI3* и *TGM3*, ответственные за посттрансляционные модификации белка, и их целевой структурный белок *TCHH*, все связаны с формированием волосяного стержня. Выяснение молекулярных причин заболевания, вызывающего мутации, путем экспериментов с клеточной культурой, демонстрирует явные различия в

структурной организации и активности белков мутантного и исходного типа. Наблюдения с помощью сканирования на электронном микроскопе выявили морфологические изменения в волосяном покрове мышей с выключенными генами Padi3. В совокупности эти данные объясняют молекулярно-генетические причины СНВ и проливают свет не только на его патофизиологию, а и на общую физиологию волос.

### **Генетические заболевания волос: актуальная информация**

Ю. Рамот (Иерусалим, Израиль)

Значительный прогресс в методах и техниках исследований привел к лучшему пониманию многих генетических отклонений, что также сказалось на большой группе наследственных заболеваний волос. Следовательно, была выявлена генетическая причина многих моногенных заболеваний волос. Тем не менее, виновный ген /ы некоторых заболеваний волос все еще остается неясным. В нашем докладе мы рассмотрим последние достижения в области генетических заболеваний волос. Надеемся, что выявление генов, ответственных за генетические заболевания волос, позволит лучше диагностировать и понимать ключевых факторы в росте и функционировании волос.

### **Рыжие волосы становятся коричневыми. Успешное использование Setmelanotide у пациентов, с дефицитом проопиомеланокортина и мутациями лептиновых рецепторов**

В. Канти (Брлин, Германия)

Введение. Пациенты с редкой мутацией в гене, кодирующем проопиомеланокортин (ПОМК), имеют ожирение в раннем возрасте, гиперфагию, гипокортизолизм и гипопигментацию в результате отсутствия гипоталамического меланоцитарно-стимулирующего гормона. Система меланокортина участвует в регуляции энергетического гомеостаза и массы тела, а также в стероидогенезе, сексуальной функции, функции сердечно-сосудистой системы, эмоциональном поведении и секреции ряда эндокринных и экзокринных факторов. Меланокортины также играют важную роль в регуляции пигментации. Эти функции выполняются путем взаимодействия с 5 специфическими рецепторами,

связанными с G-белком, MCR1-5, причем каждый рецептор имеет различные функции. В сигнальном пути гипоталамического лептина-меланокортина меланоцит-стимулирующий гормон передает эффект лептина через рецептор меланокортина-4. Отсутствие меланоцит-стимулирующего гормона в рецепторе меланокортина-1 в меланоцитах и волосяных фолликулах может вызывать бледность кожи и рыжий цвет волос, что видно из недостатка ПОМК. Другие дефекты меланокортина, такие как мутация рецептора лептина, также могут вызывать сходные симптомы. Методы. В открытом исследовании двух пациентов с дефицитом ПОМС лечили с помощью setmelanotide, циклического пептида с восемью аминокислотами, также известного как RM-493, нового агониста рецептора меланокортина-4. Впоследствии в исследование были включены еще 3 пациента с мутацией лептина-Rp. Результаты. Оба пациента с дефицитом ПОМК показали значительную потерю веса (пациент 1: -60,5 кг массы тела после 86 недель, пациент 2: -40,6 кг через 42 недели). Пациенты с мутацией лептина-Rp также продемонстрировали потерю веса, но значительно меньшую (пациент 3-8 кг через 12 недель, пациент 4 -11 кг через 12 недель, пациент 5-10 кг через 12 недель). У всех пациентов, независимо от заболевания, кожа становилась темнее, однако достигали периода плато после 8-10 недель лечения setmelanotide, что подтверждалось при спектрофотометрии. Также слизистые губ и невусы отвечали интенсивной пигментацией. У пациентов с дефицитом ПОМК рыжие волосы начали пигментироваться после начала лечения этим препаратом; у пациентов с мутацией лептин-Rp пигментация волос усиливалась. Рыжие волосы у наших пациентов с ПОМК стали быстро окрашиваться в коричневый цвет с параллельной активацией роста волос, которые через 6 месяцев стал коричневым на всей поверхности кожи головы. Стоит отметить, что интенсивность пигментации зависела от дозы setmelanotide. Выводы. Результаты данного исследования показывают, что с новой опосредованной рецепторами терапией мы сегодня не только можем контролировать переедание вместе с массой тела у пациентов с дефицитом ПОМК и опосредованной лептином мутацией, но и влиять на пигментацию волос и кожи. Периферически высокие уровни пламеланотида в плазме вызывали заметное увеличение пигментации кожи и

потемнение волос, что указывало на активацию MC1R. Более интенсивное влияние УФ-лучей вызывало пики пигментации.

## **Может ли стареющий волосяной фолликул кожи головы испытывать АФК-стресс, который разрушает его меланиновую гранулу?**

Докладчик: Д. Дж. Тобин (Брэдфорд, ВБ)

Как и другие сложные системы тканей в организме, которые состоят из нескольких различных типов клеток, волосяной фолликул подвержен подобным процессам, которые определяют функциональную долговечность. Тем не менее мини-орган волосяного фолликула несколько необычен, поскольку некоторые из его интерактивных клеточных систем не являются важными для выживания волосяных фолликулов. Например, фолликулярный меланогенез может полностью остановиться, при этом не имея отрицательного влияния на рост волос. Действительно, стареющие седые/белые волосяные фолликулы могут расти быстрее, чем их пигментированные предшественники. В отличие от истончения / уменьшения волос (например, при андрогенетической алопеции), которые не являются тесно связанными с возрастным старением как таковым, разрушение фолликулярной пигментированной гранулы является по существу явлением старения для большинства людей. За последние десятилетия было представлено множество объяснений потери пигментации волос, в частности те, которые связаны с молекулярными нарушениями, влияющими на выживание и дифференциацию стволовых клеток. Последние включают в себя изменения в Wnt /  $\beta$ -катенин, продукте гена KIT / MITF-M, в то время как другие испытывают дефицит питательных веществ. Сейчас в нашем распоряжении довольно путанные литературные данные, не только из-за доминирующего представления о том, что данные, полученные при проведении экспериментов на мышах, могут быть экстраполированы правильно на кожу головы человека, но также потому, что литература часто фокусируется скорее на «преждевременной» седине волос, чем на истинной седине (canities senilis). В настоящем выступлении я представлю доказательства, которые я считаю убедительными для понимания разрушения фолликулярной пигментирующей гранулы, вызванного старением волосяных фолликулов кожи головы. Я предлагаю, чтобы седина рассматривалась (в

широком понимании) как следствие скомпрометированной антиоксидантной активности в популяции меланоцитов волоса с стадии анагена и их предшественников. В отличие от меланоцитов эпидермиса, меланоцит волосяного фолликула, по-видимому, особенно чувствителен к окислительному стрессу. Все это на фоне общего снижения антиоксидантной способности (включая каталазу / SOD / истощения Bcl2) с возрастом и при которых меланоцит волосяной луковицы, по-видимому, является чувствительным сенсором. В данном контексте активация NRF2 может препятствовать некоторому аспекту старения волосяных фолликулов, вызванных ROS, включая потерю пигментации. Совсем недавно мы предположили потенциальную пользу поддержания чувствительных систем к стрессу, таких как ATM / ATR, которые определяют эффект повреждения УФ-радиацией и ДНК. Последний, по-видимому, участвует в потере меланоцитов из анагена луковицы волоса при поседении. Презентация завершается предложениями о том, что поддержание окислительно-восстановительного баланса может иметь значение для улучшения целостности пигментной гранулы волосяного фолликула с возрастом.

## **Гнездовая алопеция инкогнита против диффузной гнездовой алопеции: клинические, трихоскопические и гистопатологические исследования**

А. Алессандрини (Больнья, Италия)

Гнездовая алопеция (ГА) является распространенной причиной нерубцовой потери волос, которая обычно вызывает круглые очаги с отсутствием волос на коже головы. Однако, в некоторых случаях гнездовая алопеция характеризуется обширным облысением, а не типичными очагами, что вызывает задержку в постановке диагноза, поскольку диффузная и острая потеря волос обычно неправильно диагностируется как телогеновая алопеция. Наиболее распространенными вариантами не очаговой гнездовой алопеции является гнездовая алопеция инкогнита (ГАИ) и диффузная гнездовая алопеция (ДГА). Мы представляем ретроспективное исследование, посвященное эпидемиологическим, клиническим, трихоскопическим, гистологическим и терапевтическим характеристикам этих форм, путем сбора данных о пациентах с гистологическим диагнозом ГАИ и ДГА, которые проводились в Hair Disease Outpatient

Consultations Дерматологического отделения Департамента экспериментальной, диагностической и специальной медицины (ДИМЕС) Болонского университета, с апреля 2012 года по апрель 2017 года. Оба этих клинических состояния характеризуются обширной потерей волос, при отсутствии очагов, и их диагностика и лечение не всегда являются простыми. Цель состоит в том, чтобы выделить основные различия между этими двумя заболеваниями, особенно при помощи трихоскопии и биопсии кожи, что часто необходимо для подтверждения диагноза.

### **Захватывающая история о том, как JAK ингибиторы стали препаратами выбора при лечении гнездной алопеции**

Ю. Рамот (Иерусалим, Израиль)

JAK ингибиторы представляют собой небольшие молекулы, которые могут блокировать воспаление, вызванное Т-клетками. Действительно, доказана их эффективность при нескольких воспалительных заболеваниях, таких как псориаз, псориатический артрит и ревматоидный артрит. Лечение тремя JAK ингибиторами, тофацитиниб, руксолитиниб и барицитиниб привело к возобновлению роста волос у пациентов с алопецией, подобные положительные эффекты были также продемонстрированы на животных моделях при гнездной алопеции. Основываясь на этих данных, некоторые специалисты заявляют, что JAK ингибиторы должны стать первой линией лечения пациентов с интенсивной потерей волос. Тем не менее, лечение JAK ингибиторами может быть связано с побочными эффектами, среди которых самыми неприятными можно выделить инфекции. Более того, длительность лечения такими методами пока неизвестна. Клинические испытания с JAK ингибиторами при гнездной алопеции в настоящее время продолжаются, и, мы надеемся, они дадут нам лучшее представление об эффективности и безопасности этих препаратов. Если эти средства на самом деле окажутся эффективными, они смогут стать первым методом лечения алопеции, одобренным FDA.



## **Гнездная алопеция: направления для дальнейших исследований**

А. Гилхар (Хайфа, Израиль)

Предполагают, что гнездная алопеция (ГА) преимущественно обусловлена NKG2D + CD8 + Т-клетками типа Th1. Однако в последнее время мы изучили возможность того, что в патогенезе ГА человека может также участвовать дисрегуляция особых Т-лимфоцитов, таких как  $\gamma\delta$ -Т-клетки, недавно обнаруженные клетки  $\gamma\delta$ Tregs, iNKT и ILC1. Эти предварительные выводы помогут разработать новые, индивидуально подобранные терапевтические стратегии в последующем лечении ГА.

## **Поиск ауто-антигенов волосяных фолликулов при гнездной алопеции у человека**

Д. Дж. Тобин (Брэдфорд, ВБ )

Многочисленные данные, опубликованные в литературе приводят к выводу о том, что распространенная иммуноопосредованная патология волосяного фолликула (ВФ) при гнездной алопеции (ГА) является «аутоиммунной» по своей природе. Однако, это определение дает мало данных про этиологию (причины), просто ссылаясь на патогенез (механизм). Как и другие хронические комплексные воспалительные заболевания, ГА имеет как специфические, так и системные компоненты, характеризующиеся индукцией гуморальных и клеточных реакций. Как и при других «аутоиммунных» заболеваниях, у ГА есть экологические и полигенные компоненты, которые определяют восприимчивость и относительную защиту. Прогресс в выяснении причины этого часто встречающейся саморегуляционной потери волос был крайне медленным, так же как и разработка безопасного длительного лечения. После десятилетий активных исследований ГА так и не появилось лечения, одобренного FDA. Определение аутоиммуногенных HF-мишеней при ГА проходит медленно; поиску препятствуют некоторые сложности на пути к открытию эффективного лечения. Несмотря на эту точку зрения, мы и другие ученые продолжали исследовать ВФ как мишень иммунного ответа при ГА. В настоящем докладе мы раскрываем данные в подходе, который изначально был создан результатами общегеномного исследования. Очевидно, что главный кандидатный ген ГА трихогиалин (ТСНН)

не имеет очевидной значимости. Тем не менее, одно наблюдение общегеномного исследования помогло нам понять, что антигенные параллели между целиакией и ГА может привести нас к соответствующим целевым ВФ-антигенам. Используя комбинированные иммуногистохимические и иммуноблоттинговые подходы, мы продолжаем находить все больше доказательств, подтверждающих, что иммуногенные эпитопы в анагене ВФ могут быть найдены на внутренней корневой оболочке ТСНН. У нас есть доказательства того, что иммунный ответ при ГА может быть нацелен на такие объекты, которые характеризуются значительным уровнем citulination (аминокислоты аргинина), присутствующих в ТСНН, а также в  $\alpha$ -глиадин пептиде, полученном на основе глютена. Более того, иммунореактивность анти-глиадинового антитела с областями ВФ, богатыми ТСНН, дополнительно указывает на возможную перекрестную реакцию между не только ГА и целиакией, но также и другими воспалительными реакциями. Таким образом, ТСНН (как видно из данных общегеномного исследования) является посттрансляционно вовлеченным в ГА. В нашем докладе мы рассматриваем, что цитруллинированные антигенные мотивы ко-локализуются в ВФ, где соответствующие протеин аргинин дезаминаза-ферменты также выделяются для стимулирования биотрансформации цитолинии в ВФ. Используя новый цитруллинспецифический родамин-фенилглиоксальный зонд, мы дополнительно подтвердили локализацию цитруллиона в ВФ. Мы хотим изучить общие иммунные механизмы ГА и других воспалительных состояний кожи / кишечника, чтобы помочь разработать более четкое представление о взаимосвязи между хроническими воспалительными заболеваниями (кожа/ кишечник / суставы).

## **Тромбоциты и факторы роста – основа терапии андрогенетической алопеции?**

В. Цервелли (Рим, Италия)

Инъекции препаратов, обогащенных тромбоцитами (ТОП), появились как многообещающая регенеративная терапия андрогенетической алопеции (АГА). На сегодняшний день инъекции как аутологичных, так и активированных ТОП были назначены пациентам с выпадением волос, и были отмечены положительные результаты. Тем не менее, на настоящий момент получено недостаточно данных о

комбинации терапии ТОП с восстановительной хирургией. Кроме того, в протоколе активации ТОП при восстановлении волос используются компоненты с потенциально опасными побочными эффектами, а именно тромбин или глюконат кальция. Таким образом, целью этой работы является оценка эффективности тромбоцитов и их производных в качестве дополнительных методов при трансплантации волос и сравнение скорости релаксации фолликулов, трансплантированных в присутствии тромбоцитарного лизата (ТЛ) по сравнению с активированной ТОП (АА-ТОП). ТЛ вводились в проблемную зону кожи головы трем пациентам мужского пола с АГА. Три зоны, подвергающиеся терапии, размером 4 см<sup>2</sup> были отмечены в области срединной части головы каждого пациента, и равное количество фолликулярных трансплантатов помещалось в зону вместе с ТЛ, АА-ТОП или физиологическим раствором. Пересаженные фолликулярные трансплантаты четвертого пациента были исключительно с ТЛ. Проверки, в которых определялась количественная оценка площади поверхности покрытия волос, выполнялись при последующих назначениях от 3,5 до 7 месяцев после операции. При осмотрах подсчитывали количество фолликулярных единиц с волосами размером 50 мм и более для определения процента регенерации трансплантата. Были также измерены концентрации фактора роста (ФР) [vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor beta 1 (TGF-β1), PDGF-BB, IGF-1] в ТЛ и АА-ТОП для независимого объекта. Фолликулярная регенерация в трансплантированных графтах оказалась выраженной для тех, которые были помещены в ТЛ, а не в АА-ТОП или физиологический раствор согласно анализу всех данных. В частности, через 3,5 месяца после операции 89% ± 9%, 74% ± 7% и 57% ± 10% фолликулярных единиц имели регенерированные волосы в зонах, обработанных ТЛ, АА-ТОП и физиологическим раствором соответственно. Через 4 месяца после операции 99%, 75% и 71% регенерации фолликулов произошли, соответственно, в областях, обработанных ТЛ, АА-ТОП и физиологическим раствором. Впечатляет тот факт, что когда ТЛ вводили самостоятельно, пациент испытывал 50% -ное увеличение плотности фолликулярной единицы и 122% -ное увеличение плотности волос через 7 месяцев после инъекции. Когда были измерены концентрации ФР, было обнаружено, что ТЛ, получаемые при 30-минутной

ультразвуковой обработке ТОП, имеет значительно более высокие уровни VEGF, PDGF-BB и TGF- $\beta$ 1, чем АА-ТОП. Таким образом, ТОП остается многообещающим методом лечения выпадения волос, и в дальнейшем его стоит рассматривать не только как самостоятельный терапевтический инструмент, но также как дополнение для улучшения результата хирургических процедур. ТЛ, в частности, дает действенный и эффективный лечебный продукт, учитывая, что лизат может быть получен механическим, а не химическим способом. Ультразвуковые волны имеют достаточную энергию для разрушения стенок клеток тромбоцитов, и центрифугирование может быть использовано для отделения лизата от фрагментов клеток перед использованием.

### **Хемочувствительность как новейший модулятор роста волос**

Дж. Лехманн (Мунстер, Германия)

Обонятельные рецепторы (ОР) являются частью эволюционно старейшей хемосенсорной сигнальной системы, которая регулирует многие клеточные функции за пределами обоняния, в т.ч. пролиферацию кератиноцитов. Поскольку рост волосяного фолликула (ВФ) требует пролиферации, мы задали вопрос, играют ли ОР роль в росте ВФ человека. Мы сосредоточились на OR2AT4, поскольку стимуляция OR2AT4 способствует росту / миграции эпидермального кератиноцита человека. Исходя из этого, мы задались вопросом, играет ли OR2AT4 роль в биологии волосяного фолликула (ВФ) человека. С помощью иммунофлуоресцентной микроскопии и qRT-PCR мы обнаружили, что в анагене транскрибируется ген OR2AT4 и наиболее заметно экспрессируется белок OR2AT4 наружного корневого влагалища волоса человека. Далее мы исследовали влияние специфического агониста OR2AT4, синтетического масла сандалового дерева Sandalore® на жизненный цикл ВФ *ex vivo*. Оказалось, что по сравнению с обработанным инертным средством ВФ специфическая стимуляция OR2AT4 Sandalore® значительно замедляет развитие спонтанного коллагена. Этот катаген-ингибирующий эффект был отображен тем фактом, что стимуляция OR2AT4 этим одорантом значительно уменьшала количество апоптотических (TUNEL+) и кеспариноцитов каспазы-3+ волос. Всем эти эффекты стимуляции OR2AT4 частично противодействовали совместное введение специфического антагониста

Phenirat®. OR2AT4-зависимость этих эффектов была подтверждена, показав, что, несмотря на 6 дней лечения агонистом (Sandalore®), катаген был преждевременно индуцирован в ВФ с антагонистом OR2AT4, по сравнению с скремблированными олиго-обработанными ВФ, что оценивалось с помощью количественной гистоморфометрии волосяного цикла. Чтобы дополнительно проанализировать механизм, с помощью которого Sandalore® влияет на рост ВФ, мы исследовали экспрессию ТФРβ2 (мощный индуктор катагена) и ИРФ-1 (поддерживающий анаген фактор роста) через 6 дней после лечения. Это показало значительное снижение экспрессии ТФРβ2 и значительное увеличение экспрессии белков, подавляющих анаген и апоптоз ИРФ-1 в обработанных Sandalore ВФ. Селективное подавление OR2AT4 усиливало апоптоз кератиноцитов волосяных матриц (TUNEL + и каспаза-3 +) и уменьшал экспрессию ИРФ-1, в то время как экспрессия ТФРβ2 не изменялась, что указывает на то, что активация OR2AT4 в первую очередь воздействует на жизненный цикл ВФ с помощью регулирующего ИРФ-1. Таким образом, мы впервые сообщаем, что ВФ человека могут «нюхать», то есть участвовать в OR-опосредованной хемочувствительности. OR2AT4 не только дифференцированно экспрессируется в эпителии ВФ человека и функционирует для продления действия анагена *ex vivo*, но и продолжает сигнализацию OR2AT4 (пока неизвестна) путем эндогенных лиганд для поддержания анагена. Более того, Sandalore® может быть использован в качестве адьювантного лечения нарушения жизненного цикла ВФ, а именно такого, который связан с телогеновой алопецией.

### **Что нового о рубцовой алопеции?**

С. Ванью-Гальван (Мадрид, Испания)

Лекция нацелена на обзор новых исследований и опубликованных результатов исследований рубцовой алопеции за последние 12 месяцев.

1. Фронтальная фиброзная алопеция (ФФА): роль генетики, гормонов и солнцезащитных средств в патогенезе заболевания, роль микроРНК как биомаркеров, прогностическая клиническая классификация ФФА, обновленные диагностические критерии, ФФА у мужчин, шкала тяжести FFASS, лечение

пероральными антиандрогенетическими препаратами, изотретиноин в терапии, хирургия.

2. Плоский фолликулярный лишай: польза низких доз перорального налтрексона (naltrexone), потенциальная эффективность низкодозной световой терапии.

3. Фолликулит декальвирующий: трихоскопия ФД, лечение пероральными антибиотиками, потенциальная польза фотодинамической терапии.

4. Фолликулит абсцедирующий: обзор клиники и эпидемиологии, трихоскопия, польза перорального изотретиноина.

### **Патогенез FFA: потенциальная роль факторов окружающей среды**

М. J. Harries (Манчестер, Великобритания)

Факторы окружающей среды связаны с патогенезом FFA, что выявлено на основе клинических и эпидемиологических наблюдений. Высший социально-экономический класс, факты быстрого роста заболеваемости, преобладающий фронтальный паттерн выпадения волос и кластеризация случаев у пожилых женщин обосновали изучение воздействия окружающей среды на этот процесс.

### **Патогенез ФФА: роль генетики и микроРНК**

С. Тциоциос (Лондон, ВБ)

Фронтальная фиброзная алопеция (ФФА), клинический вариант фолликулярного красного плоского лишая, представляет собой очень тяжелый хронический воспалительный и рубцовый дерматоз неизвестной патобиологии, который поражает почти исключительно женщин пост-менопаузального возраста. С момента первого обнаружения ФФА Коссардом в 1994 году, произошло быстрое увеличение зарегистрированных случаев, что повлекло за собой размышления о вероятных экологических триггерах. Имеются существенные доказательства наследственного компонента в этиологии ФФА, о чем свидетельствуют семейные случаи и более высокая частота среди монозиготных близнецов. Тем не менее существует малое число диагностических молекулярно-генетических исследований в патофизиологии болезни. МикроРНК (miRNAs) появились в качестве потенциальных кандидатов патобиологического, диагностического и терапевтического интереса к хроническим воспалительным, фиброзным и

аутоиммунным заболеваниям. Чтобы исследовать, причастна ли miRNAs к заболеваемости ФФА, мы отделили плазму венозной крови у 10 пациентов с ФФА, доказанной биопсией, ранее не получавших лечение, и 10 контрольных случаев и провели анализ экспрессии miRNA с использованием массива PCR человека FIRROISIS (Qiagen). Для анализа тканевой микроРНК была установлена отдельная когорта из семи активных случаев ФФА и семи соответственно здоровых контрольных случаев, и все 14 образцов микроРНК, полученных с помощью скальп-биопсии, были подвергнуты анализу микрочипов на массивах Affymetrix GeneChip miRNA 4.0. Мы создали список групп для двух сетей тканей кожи (пациенты и группа контроля) и определили кластерные центры (образцы), являющиеся репрезентативными по miRNAs для каждой группы. Двадцать экземпляров в контроле сигнализировали отличия показателей по сравнению с 27 для ФФА. Среди них было 17 микроРНК, обнаруженных в обеих сетях, девять из которых были характерными для фенотипа болезни ФФА. Анализ с помощью алгоритма показал, что четыре циркулирующие miRNAs (hsa-let-7d-5p, hsa-miR-18a-5p, has-miR-20a-5p и hsa-miR-19a-3p) могут отличаться в группах с ФФА и контрольных. Наше исследование ко-экспрессии miRNA кожи и плазмы выделяет циркулирующие miRNA, имеющие потенциальную прогностическую ценность как биомаркеры, которые теперь должны быть подтверждены в более крупных когортах.

## **Мои терапевтические жемчужины, обнаруженные при изучении рубцовой алопеции**

R. Trueb (Цюрих, Швейцария)

Рубцовая алопеция представляет собой группу заболеваний, для которых характерно постоянное разрушение сально-волосяного фолликула. Хотя оно и представлено у меньшего количества пациентов с алопецией, необратимость и косметические последствия требуют особого внимания для незамедлительной постановки специфического диагноза и назначения лечения. В случаях, когда травматическая или инфекционная этиология неочевидна, постановка дифференцированного диагноза может быть затруднена. Клинические осмотры

имеют ограниченную эффективность, а наложение особенностей размывают различия между заболеваниями, у которых общий финальный путь замещения фолликула фиброзной тканью. Поэтому рубцовая алопеция бросает диагностический и терапевтический вызов. Тщательное ведение истории болезни пациента, клинический осмотр, микробиологические исследования, биопсия кожи головы являются обязательными. Проблемы, связанные с лечением, включают в себя: отсрочка в обращении пациента и промедление со стороны доктора. Поскольку причины по большому счету неизвестны, терапия проводится эмпирическим путем, она часто неспецифическая с низкой степенью доказательности. В конечном счете, целью является подавление дальнейшего прогрессирования заболевания. Алгоритм рекомендованного лечения разработан для самой распространенной среди всех рубцовой алопеции, хотя имеются ограничения. Поскольку структурные изменения необратимы, раннее вмешательство является необходимостью, поскольку на последней стадии фиброза можно рассматривать хирургическое лечение. Наконец, фронтальная фиброзная алопеция (ФФА) является самой распространенной причиной рубцовой алопеции. Она представляет особую краевую рубцовую алопецию. В то же время, признают генерализированную форму с распространением за пределы лобно-височной линии роста волос. Наблюдение за кожной формой красной волчанки, которую принимают за ФФА, наталкивает на мысль, что характер клинических проявлений может быть более специфичным для заболевания. Исследование, основанное на опросах, предположило возможную связь с использованием солнцезащитных кремов. Предложенная причинно-следственная связь остается сомнительной, поскольку результаты исследования могли быть скомпрометированы пациентами и выбором вопросов, а также искажающим фактором, а статистика формально признана недостоверной. И наконец, есть доказательства отчета Акселя Мунте о характерных чертах ФФА в его книге «История Сан Мишеля» (1929), в которой описывается, что это состояние существовало до 1946 года, до того как солнцезащитные крема были представлены на рынке. Как и при других рубцовых алопециях, лечение должно быть направлено на воспаление, использование средств, способствующих росту



волос, а также хирургическое, при котором особое внимание уделяется предотвращению дальнейшей атрофии или внезапного обострения.

## **Перманентная алопеция, вызванная химиотерапией: новые методы лечения**

А. Горен (Иврин, США)

Алопеция, вызванная химиотерапией, остается одним из наиболее сложных случаев нежелательных побочных эффектов, с которыми сталкиваются онкобольные. Среди женщин примерно 8% отказываются от лечения, сохраняющего жизнь, чтобы избежать потери волос, вызванной химиотерапией.

На сегодняшний день единственным одобренным FDA методом лечения вызванной химиотерапией алопеции является устройство охлаждения головы. Устройство вызывает сужение сосудов кожи головы и замедляет метаболизм в быстро делящихся кератиноцитах. Работа устройства связана с некоторыми недостатками: более длительные сеансы химиотерапии, высокая стоимость и дискомфорт, связанные с охлаждением головы. В качестве альтернативы было разработано новое актуальное решение АВ-103. При проведении небольшого экспериментального исследования по применению местного раствора для кожи было обнаружено снижение перфузии и местной метаболической активности; поэтому мы предположили, что применение АВ-103 до и во время сеансов химиотерапии может предотвратить алопецию, вызванную химиотерапией, у онкобольных. В данном докладе мы представляем результаты первого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, демонстрирующего безопасность и эффективность АВ-103 в предотвращении у пациентов с раком молочной железы, получавших таксану, развития алопеции, вызванной химиотерапией.

## **Механизм защиты волосяных фолликулов от оксидативного, воспалительного и ксенобиотического влияния**

И. Хаслам (Хаддерсфилд, ВБ)

Немногие органы подвергаются воздействию огромного количества внешних факторов так, как это происходит с кожей: контакт с симбиотической микробиотой, бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами, ультрафиолетовым излучением (УФИ), теплом, холодом, сухостью, влажностью и фитотоксинами способствовали формированию анатомических и функциональных характеристик кожи млекопитающих во время эволюции. Таким образом, кожа и ее придатки, такие как волосяной фолликул стали искусными в защите важных популяций клеток от возможного повреждения. Недавно выявленные механизмы предотвращения повреждений в волосяном фолликуле включают в себя активность главного регулятора окислительно-восстановительного гомеостаза, NRF2 и присутствие переносчиков ксенобиотической защиты семейства АТР-связывающих кассет (АСК). Эти механизмы будут рассматриваться с точки зрения патологий волос, связанных с окислительно-восстановительным, воспалительным и ксенобиотическим стрессом.

### **Влияние миноксидила для местного применения на ферментную активность фолликулярной сульфотрансферазы**

А. Горен (Иврин, США)

Миноксидил является единственным лекарственным средством местного применения, одобренным FDA, для лечения потери волос по мужскому и женскому типу. До настоящего момента было известно, что топический миноксидил метаболизируется в активные метаболиты - миноксидила сульфат энзимами сульфотрансферазы, расположенными на внешней оболочке корня волосяного фолликула. Уровень экспрессии сульфотрансферазы на коже головы значительно отличается у людей. В свою очередь, эта разница в экспрессии объясняет разнообразные ответы на лечение миноксидилом. Авторы продемонстрировали клиническую пользу выявления сульфотрансферазы в волосяных фолликулах для прогнозирования ответа на миноксидил у пациентов с потерей волос. Как правило, ксенобиотики влияют на экспрессию ферментативной системы, ответственной за их метаболизм, например ферменты

метаболизма фазы I, такие как ферменты семейства CYP450. Однако неизвестно, влияют ли ксенобиотики на ферменты метаболизма фазы II, такие как семейство ферментов сульфотрансферазы. В этом исследовании мы изучали 120 пациентов и проанализировали их ферментативную активность сульфотрансферазы до и после местного применения миноксидила. Корректируя результаты согласно биологической (внутри субъекта) вариабельности, мы обнаружили, что экспрессия ферментной системы сульфотрансферазы была стабильна в ходе лечения миноксидилом. Насколько нам известно, это первое исследование, демонстрирующее стабильность фермента метаболизма сульфотрансферазы фазы II в ходе лечения миноксидилом. Кроме того, стабильность фазы 2 метаболизма открывает уникальные возможности для создания новейшего потенциального лекарства.

### **Когда и где... и как?**

С. Мисциали (Болонья, Италия)

Биопсия кожи головы необходима для правильной постановки диагноза при заболеваниях волос. Гистологическая интерпретация не может быть диагностической, если она выполняется в неподходящей зоне кожи головы. Это особенно актуально как при рубцовой, так и нерубцовой алопеции, когда болезнь может быть выражена в очагах и трудно оценить невооруженным глазом. Мы проводим биопсию кожи головы при помощи дерматоскопии, в случаях, когда есть сложность при проведении диагностики. Данный метод помогает поставить окончательный диагноз. Преимущество данного метода состоит в выявлении пораженных фолликулов при алопеции в начальной фазе или в ограниченных зонах кожи головы. Биопсия кожи головы является полезным диагностическим методом, который требует техники и опыта. Мы считаем, все методы общей оценки кожи головы помогают тогда, когда оценка проводится квалифицированным специалистом. Отбор образцов биопсии при рубцовой алопеции должен проводиться в зонах, где болезнь клинически активна или на периферии области рубца, где наиболее выражены дерматоскопические признаки заболевания. При отсутствии рубцовой алопеции биопсия кожи головы показана в областях, где очевидны клинические и дерматоскопические аспекты: например,

«желтые точки» (alopecia areata incognita). Горизонтальные участки цилиндрических биопсий кожи головы (штамп) используются для количественного и качественного анализа волосяных фолликулов и позволяют обнаруживать изменения волосяных фолликулов в ограниченных областях кожи головы. Они важны при длительной нерубцовой алопеции для оценки плотности фолликулов и при выборе метода лечения.

### **Когда и где: рубцовая алопеция**

Л. Эль-Шабрвай-Каелен (Грац, Австрия)

Механизмы, ведущие к первичной рубцовой алопеции изучены мало. Потеря иммунной привилегии стволовых клеток, нерегулируемый липидный обмен, аутоиммунитет с образованием провоспалительных цитокинов, экологические и генетические факторы могут быть факторами патогенеза первичной рубцовой алопеции. Независимо от этиологии, формы первичной рубцовой алопеции похожи тем, что волосяной фолликул является основной мишенью воспаления, а стволовые клетки в области расширения необратимо разрушаются. Фолликулы заменяются рубцовой тканью в конечном итоге, что тесно связано с клиническим разрушением фолликулярных отверстий. В докладе будут представлены различные формы рубцовой алопеции и их уникальные гистопатологические и клинические проявления.

### **Когда и где: нерубцовая алопеция**

С.М. Стефанато (Лондон, ВБ)

Хотя формы алопеции могут в значительной степени определяться врачом с достаточной степенью достоверности, биопсия кожи головы может, тем не менее, иметь первостепенное значение при оценке пациента с потерей волос, поскольку гистопатологическая оценка волосяных фолликулов дает клиницистам ценную информацию касательно подтверждения или опровержения диагноза. Локализация (околобульбарная / на перешейке / инфундибулярная), степень (слабая / умеренная / тяжелая) и клеточный компонент (лимфоциты, клетки плазмы, нейтрофилы) воспалительного инфильтрата с наличием / отсутствием

перифолликулярного фиброза и аномалий в жизненном цикле, включая размер волосяного фолликула, являются элементами, влияющими на оценку. Ниже будет приведено несколько примеров первичной нерубцовой алопеции.

Гнездная алопеция: этот вид алопеция можно легко диагностировать при клиническом осмотре, для которой, среди других признаков, характерны волосы в виде восклицательного знака в очаге алопеции. Тем не менее, гистопатологическое обследование дает дополнительную информацию о стадии заболевания, которая будет определяющей при выборе лечения пациента. Острые стадии характеризуются активным инфильтратом перибульбарных лимфоидных клеток, в то время как на подострых стадиях обнаруживаются многочисленные телогенные волосяные фолликулы. Для хронической стадии характерно уменьшение волосяных фолликулов. На более поздних стадиях алопеция может быть перманентной, с поражением фолликулов и постоянной потерей волос.

Андрогенетическая алопеция (облысения по женскому типу): это самая распространенная форма алопеции. Самой большой сложностью является дифференциация облысения по женскому типу от телогенной алопеции. Для гистопатологической картины характерно уменьшение волосяных фолликулов, определяемое при оценке горизонтального среза биопсии пораженной (теменной) и здоровой (затылочной) зон с количественным исследованием соотношения анагена к телогену и общее соотношению пушковых волос. Более того, при проведении гистопатологии возможно определить стадию заболевания на ранних этапах.

Телогенная алопеция: телогенная алопеция является диффузной формой алопеции, при которой выпадение волос может быть острым или хроническим. В клинической практике острая телогенная алопеция встречается у обоих полов и может быть спровоцирована рядом отягчающих факторов (обширные операции, травмы, тяжелые заболевания, деторождение, радикальная диета и многочисленные препараты); факторы, провоцирующие хроническую телогенную алопецию, достоверно неизвестны. При хронической форме заболевание характеризуется диффузным выпадением волос на коже головы у женщин среднего возраста, имеет длительное или плавающее течение. Может быть принята за облысение по женскому типу, но отличается от него недостаточным

уменьшением волосяного фолликула. Тем не менее, существует комбинация этих форм. При гистопатологических исследованиях телогенная алопеция характеризуется нормальным числом волосяных фолликулов без признаков уменьшения, и напоминает нормальную кожу головы. При хронической телогенной алопеции отсутствует нормальное количество волосяных фолликулов, но проявляется повышенное количество (20-30%) телогенных волос (в нормальной коже головы 10% телогенных волос), и есть некоторые признаки уменьшения, если накладывается на начинающуюся андрогенетическую алопецию.

Трихотилломания: трихотилломания характеризуется компульсивным умышленным выдергиванием или скручиванием волос. Это расстройство потери волос может возникнуть на фоне эмоциональной нестабильности и часто возникает у детей. Биопсия является важным инструментом при выставлении клиницистом объективного диагноза, так как часто и ребенок, и родители отрицают выдергивание волос как причину их выпадения. Клинически пациенты с диффузным или очаговым выпадением волос причудливой формы. Длина волос варьируется в зависимости от разных точек перелома волосяных стержней или волосков, выдернутых в разное время. По гистопатологическим исследованиям, это невоспалительная нерубцовая алопеция, при которой морфологические изменения являются результатом повреждения фолликулов, вторичными по отношению к внешнему воздействию, с изменением анатомии волосяного фолликула и с перифолликулярным и внутрифолликулярным кровоизлиянием. Дополнительные обнаруженные признаки включают в себя изменения в оттенке пигмента меланина, потерю волосяных стержней и трихомалицию. Количество волосяных фолликулов является нормальным, с увеличенным количеством катагенных/телогенных фолликулов, но без значительного воспаления.

Тракционная алопеция: тракционная алопеция, как и трихотилломания, представляет собой невоспалительную, нерубцовую форму алопецию, вторичную по отношению к механическим повреждениям и наблюдается у женщин африканского происхождения. Клинически выпадение волос часто наблюдается по краю кожи головы, включая лобную, височную и теменную зоны. При ранней тракционной алопеции выпадение волос является временным, при условии, что

повреждающий фактор приостановлен. Наблюдаемые при гистопатологии признаки сходны с наблюдаемыми при трихотилломании. Фолликулярные единицы на перешейке заменяются волокнистой тканью, что приводит к появлению перманентной алопеции.

Нерубцовая перманентная алопеция как следствие лечения рака груди таксанами: общим химиотерапевтическим протоколом лечения рака молочной железы является FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) с таксонами или без них (паклитаксел, доцетаксел). Таксаны - это антимикротрубочковые агенты с апоптотической активностью, которые действуют на быстро делящиеся кератиноциты матрицы волосяных клеток, вызывающие митотическую остановку, и разрушение волоса. Хотя механизм не является рубцовым, необратимая алопеция вследствие приема таксанов может быть более распространенной, чем считалось ранее.

### **Качество жизни волокон волос от кожи головы до кончиков**

М. Ф. Р. Гаваццони Диас (Рио Де Жанейро, Бразилия)

Косметика для волос - важный инструмент лечения облысения и кожи головы. Знание дерматологами продуктов по уходу за волосами, их использование и безопасность может расширить понимание косметических средств и помочь улучшить качество лечения волос и состояния кожи головы в соответствии с разнообразием типов волос и этнической принадлежности. Большинство исследований волос и кожи головы тщательно изучали европеоидное население. Отсутствуют исследовательские данные о влиянии качества ухода за волосами на качество и состояние кожи головы у этнических групп. Различные этнические группы и типы волос указывают на уникальные закономерности роста волос, форму стержня волоса, содержание воды, смазку, прочность на разрыв и толщину кутикулы. Косметика для волос должна учитывать эти различия, и правильное использование средств по уходу за волосами требует полного понимания химических и физических свойств структуры волосяных стержней и ингредиентов продуктов. Травмирующие методы ухода за волосами могут привести к травме кожи головы и фолликула, воспалению фолликулов. Согласно

гипотезе Пухол, первичное фолликулярное повреждение, вызванное секрецией провоспалительных цитокинов, причиненных, иногда, травмой. Лучшее понимание правильного использования ухода за волосами и косметики для волос может предотвратить травму и воспаление. Африканские женщины часто ограничивают мытье волос шампунем еженедельно или через неделю, чтобы уменьшить пересушивание из-за частого мытья. По этой причине латиноамериканские темнокожие женщины редко имеют признаки жирности кожи. Некоторые альтернативные процедуры выпрямления, такие как Бразильское кератиновое выпрямление, техника выпрямления нерасчесываемых волос, при которых используется формальдегид-высвобождающие вещества, становятся все более популярными во всем мире для поддержания гладкости волос. Цель данной презентации: 1. Узнать о косметическом уходе за африканскими, азиатскими и европейскими волосами. 2. Узнать об ингредиентах средств по уходу за волосами: поверхностно-активные вещества, катионные компоненты, силиконы, масла, полимеры и их влияние на структуру кутикулы и сердцевину волоса. 3. Poo, Low-Poo, Light-Poo и Co-Wash, новые методы для натуральных этнических волос. 4. Узнать о Бразильском выпрямлении волос и активных компонентах, формальдегид-высвобождающих веществах. 5. Узнать о правильном использовании компонентов косметики для волос во избежание завивания и обламывания.