

УДК 616-092

Некоторые молекулярные механизмы алопеции

Кандалова О.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

В обзоре приведены данные, касающиеся некоторых механизмов алопеции. В частности, указаны сигнальные пути цитокинов, которые сопряжены с воспалением кожи головы и выпадением волос. Обозначены потенциальные мишени, терапевтическое воздействие на которые позволит остановить развитие алопеции и восстановить структуру утраченных волос. Показано, что поскольку проблема алопеции носит комплексный характер, для оптимального лечения необходимо не только применять целевые препараты, но и подбирать правильный рацион питания, вести здоровый образ жизни, исключить воздействие токсичных веществ на кожу, а главное – снизить уровень стресса в повседневной жизни.

Ключевые слова: алопеция; стресс; сигнальные пути; цитокины; воспаление.

Для цитирования: Кандалова О.В., Некоторые молекулярные механизмы алопеции. *Патогенез*. 2024; 22(4): 13-21.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.04.13-21

Для корреспонденции: Кандалова Ольга Вадимовна, e-mail: olga_kandalova@inbox.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 05.12.2024.

Some molecular mechanisms of alopecia

Kandalova O.V.

Russian University of Medicine

Dolgoroukovskaya Str. 4, Moscow 127006, Russian Federation

The review presents data on some mechanisms of alopecia. In particular, the cytokine signaling pathways associated with scalp inflammation and hair loss are indicated. Potential targets have been identified, the therapeutic effect on which will stop the development of alopecia and restore the structure of lost hair. It has been shown that since the problem of alopecia is complex, for optimal treatment it is necessary not only to use targeted drugs, but also to choose the right diet, lead a healthy lifestyle, eliminate the effects of toxic substances on the skin, and most importantly, reduce the level of stress in everyday life.

Key words: alopecia; stress; signaling pathways; cytokines; inflammation.

For citation: Kandalova O.V. [Some molecular mechanisms of alopecia]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(4): 13-21. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.04.13-21

For correspondence: Kandalova Olga Vadimovna, e-mail: olga_kandalova@inbox.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 05.12.2024.

Алопеция как проблема современного человека

Волосы символизируют здоровье и благополучие людей, потеря волос влияет не только на эстетическое восприятие человека, но и оказывает негативное влияние на его психическое состояние. У значительно-го числа лиц старше 30 лет имеется алопеция (облысение); эта проблема принимает масштабы бедствия, около 2% взрослых людей имеют вероятность развития алопеции в молодом возрасте [1].

Рост волос имеет цикличность, что обеспечивает постоянное обновление волос в течение жизни. Волосяной фолликул является основой для роста волос, движение стержня волоса из фолликула происходило независимо от биоэнергетики фолликулярной луковицы [2]. Циклы роста волос человека регулируются, в том числе, клетками дермальных сосочков, окислительное по-

вреждение которых приводит к гибели клеток и нарушениям фазы активного роста волоса (фазы анагена) [3].

Развитие волосяного фолликула и рост волос регулируются множеством факторов и сигнальных путей. Выпадение волос происходит, когда кожа или волосяные фолликулы подвергаются окислительному стрессу, воспалению или гормональным воздействиям, которые изменяют гомеостаз волосяных фолликулов [4].

Кожа человека, а также волосы как её придатки, подвергается перманентному воздействию вредных соединений в окружающей среде, в том числе, полициклических ароматических углеводородов, летучих органических соединений, тяжёлых металлов, газообразных загрязнителей (в т.ч. оксидов углерода, азота, серы) [5]. Загрязнители воздуха являются этиологическим фактором развития или причиной обострения кожных заболеваний, таких как атопический дерматит (АД), псориаз и т.д., процент

которых значительно возрастает как среди взрослых, так и среди детей. Заболевания кожи играют значительную роль в развитии алопеции, от 30% до 40% пациентов с алопецией одновременно имеют диагноз АД [6].

Ухудшение экологии, качества питьевой воды, изменение характера питания, интенсивное ультрафиолетовое (УФ) излучение, обуславливают потерю волос. Также развитию алопеции способствуют: окислительный стресс, дефицит макронутриентов и, особенно, микронутриентов и витаминов, в том числе, витамина D [1].

Упругость кератиновых волокон волос зависит, в том числе, от наличия водородных, дисульфидных и ионных связей. Во время парикмахерских процедур может происходить разрыв связей химическими агентами или посредством механических или термических воздействий, что влияет на структуру волос [7].

Практически все вышеперечисленные факторы являются стрессом как для всего организма, так и непосредственно для кожных покровов.

Стресс как причина алопеции

В настоящее время особое внимание уделяется стрессу как основному патогенетическому триггеру алопеции. Неблагоприятное воздействие стресса на кожу головы включает нарушение структурных белков кератиноцитов, потерю белков базальной мембраны и деградацию коллагена [8]. Стресс является причиной обострения АД [9] и других заболеваний кожи, обуславливает развитие иммунных нарушений, что приводит к развитию воспаления, в том числе в области волосяных фолликулов.

Хронический стресс способствует возникновению аномалий цикла роста волос, блокирует восстановление волосяных фолликулов. Волосяные фолликулы вырабатывают хемокины и цитокины, которые имеют значение для притока клеток иммунной системы, включая клетки Лангерганса, резидентные Т-клетки памяти, и клетки природного иммунитета. Хронический стресс приводит к усилению воспаления в коже. Под воздействием острого или хронического стресса активируются сигнальные пути цитокинов, таких, как интерлейкины (IL)-1, -4, -6, -8 и -13, фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), интерферона гамма и др. [10]. IL-6 играет роль в патогенезе алопеции, поддерживает хроническое воспалительное или аутоиммунное состояние кожи головы, может вызывать коллапс волосяных луковиц [1].

Сигнальные пути провоспалительных цитокинов и их вторичные мессенджеры представляют собой возможные терапевтические мишени для создания препаратов от алопеции.

В исследованиях, при индуцировании стресса, в коже обнаружено значительное повышение инфильтрации макрофагами фенотипа M1, что указывает на их роль в инициации выпадения волос в ответ на стресс. Одним из факторов вызванной стрессом поляризации макрофагов является норадреналин, который может вызывать поляризацию макрофагов в направлении M1 через β -а-

дренергический рецептор Adrb2. Под действием норадреналина в макрофагах значительно повышаются уровни IL-18 и IL-1 β , а также активируется сигнализация каспазы-1. Блокирование сигналов IL-18 и IL-1 β ослабляет вызванное стрессом выпадение волос в эксперименте. Таким образом, IL-18 и IL-1 β могут быть мишенями для создания новых препаратов от алопеции [11].

Длительное воздействие хронического стресса вызывает снижение активности аутофагии через сигнальный путь mTOR-ULK1, ингибирование аутофагии играет важную роль в нарушениях регенерации волос, вызванных стрессом [12].

При стрессе в коже и вокруг волосяных фолликулов повышается концентрация кортикостероидов. Формируется порочный круг, когда кортикостероиды начинают вызывать иммунные реакции в коже вокруг волосяных фолликулов. Одновременно повышается экспрессия рецепторов сигнальных пептидов гипоталамуса и гипофиза на клетках кожи, в частности, на кератиноцитах и фибробластах кожи головы, также повышается экспрессия рецепторов адреналина, норадреналина, дофамина, гистамина, ацетилхолина на кератиноцитах, что поддерживает активацию сигналов стресса [13].

Среди гормонов, участвующих в стрессорных реакциях, наиболее значимым для изучения состояния кожи и волос является кортизол. В клетках кожи 11 β -гидрокси стероиддегидрогеназа 1 (11 β -HSD1) преобразует кортизон, вырабатываемый в центральной нервной системе, в его активную форму – кортизол, в этот сигнальный путь входит глюкокортикоидный рецептор (GR) [8]. Концентрация кортизола в волосах отражает реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на стресс; принято считать, что она является биомаркером долгосрочного стресса. При хроническом стрессе концентрация кортизола в волосах достоверно повышается. Высокие уровни кортизола также связаны с плохим психоэмоциональным состоянием. Средний уровень кортизола в волосах взрослых людей колеблется от 1,7 до 9,1 пг/мг (медиана 4,7 пг/мг). У пожилых мужчин отмечают более высокие показатели кортизола в волосах по сравнению с молодыми людьми. После стресса уровень кортизола в волосах может возрастать в 15–38 раз по сравнению с уровнем до воздействия [14].

Применение топических глюкокортикоидов (в частности, при лечении заболеваний кожи) достоверно повышает концентрацию кортизола в волосах [15]. Более высокий уровень кортизола в волосах связан с ожирением у взрослых, а также с колебаниями массы тела. У здоровых молодых женщин на уровень кортизола в волосах также может влиять метилирование ДНК нейротрофического фактора мозга [16].

Если концентрация кортизола в волосах является индикатором стресса в течение длительного периода времени, то реакция на острый стресс (или реактивность на стресс) и восстановление после острого стресса различается у разных людей. Исследование показало, что более высокие уровни кортизола в волосах связаны с ме-

нее выраженной реакцией организма на острый стресс [17]. Образцы волос, хранящиеся при комнатной температуре и вдали от солнечного света, можно анализировать в течение как минимум пяти лет без риска потери точности измерения концентрации кортизола в волосах [18].

Негативное влияние на волосяной покров является одной из множества ответных реакций организма на стресс и нивелируется противострессовыми мерами. Далее рассмотрим ряд заболеваний основным проявлением которых является алопеция, механизмы их развития и возможные пути лечения.

Атопический дерматит и алопеция

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи в мире; в патогенезе АД центральную роль играет нарушение барьерной функции кожи [19].

Гнёздная алопеция (ГА) — это клеточно-опосредованное аутоиммунное заболевание, при котором происходит цитотоксический ответ Т-клеток против волосяных фолликулов. Было показано, что ГА часто существует с атопическим дерматитом (АД), а атопия предрасполагает к более тяжёлому течению заболевания с наиболее тяжёлыми формами тотальной и универсальной алопеции [20]. При этом в коже головы выявляется инфильтрация эозинофилами и плазматическими клетками, высокий уровень общего IgE, нарушенная барьерная функция кожи в связи с дефицитом филаггрина [21].

При ГА нарушен баланс цитокинов IFN- γ , IL-4 и IL-13, хемокиновых рецепторов CXCR3 и CCR4. При одновременном наличии АД и ГА в коже головы имеется плотная инфильтрация клеток CXCR3⁺ и CCR4⁺ вокруг волосяной луковицы. Несмотря на то, что при АД считаются нарушенными цитокины 2-го типа, а при ГА нарушенными цитокины 1-го типа, иммунитет 2-го типа может участвовать в развитии тотальной алопеции у пациентов с АД [22].

У пациентов с универсальной алопецией и тяжёлым течением АД наблюдается диффузная индурация и пятнистая диспигментация кожи головы. При биопсии кожи головы были выявлены диффузное межфолликулярное фибровоспаление и плазматические клетки IgG4. Это указывает на то, что определенные подтипы Т-клеток способны модифицировать атопическое заболевание и обуславливать развитие гнёздной алопеции [23]. Лечение антигистаминными препаратами или десенсибилизация может уменьшить тяжесть алопеции у пациентов с АД и ГА [21].

Сигнальные пути в клетках волосяных фолликулов

Клетки дермального сосочка имеют способность к самовосстановлению, которая может быть связана с ростом волос. В исследовании [24] клетки дермального сосочка были подвергнуты временному стрессу, подавляющему их рост (тестостерон, 17 β -эстрадиол, или

недостаточное питание), после чего идентифицировали белки, связанные с циклом роста волос. Было показано, что активация роста волосяного фолликула стимулируется посредством передачи сигнала от белка SH3L1 (хитиназа 3-подобный-1) и хемокина CXCL5. Изменение содержания белка в коже во время каждой фазы цикла роста волос в эксперименте показало, что секреция SH3L1 и CXCL5 увеличивалась сразу после перехода в анаген. В модели потери волос при введении тестостерона или 17 β -эстрадиола, секреция SH3L1 и CXCL5 была ниже в обработанной тестостероном коже, чем в необработанной. Таким образом, SH3L1 и CXCL5, секретлируемые клетками дермального сосочка в состоянии восстановления, способствуют росту волос [24].

Сигнальный путь хемокинов и их рецепторов SDF-1/CXCR4 играет роль при хронической стресс-индуцированной потере волос. SDF-1 способствует росту волосяных фолликулов через сигнальные пути PI3K/Akt и JAK/STAT. Активация сигнальных путей PI3K/Akt и JAK/STAT наблюдается при экспериментальном воздействии на кожу препарата с белком SDF-1. Ингибирование экспрессии SDF-1 посредством siRNA снижает способность клеток волосяных фолликулов к пролиферации. В эксперименте SDF-1 способствовал росту волос при хроническом стрессе за счёт активации сигнальных путей PI3K/Akt и JAK/STAT. Таким образом, белки сигнального пути SDF-1/CXCR4 могут быть потенциальной мишенью для создания препаратов от алопеции, вызванной стрессом [25].

В настоящее время активно изучается сигнальный путь STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), который ассоциирован с пролиферацией эпителиальных клеток кожи, он необходим для поддержания гомеостаза кожи за счёт негативного контроля экспрессии генов кератина, специфичных именно для волосяных фолликулов [26]. Вторичные мессенджеры сигнального пути STAT3 являются потенциальными мишенями для воздействия при лечении алопеции.

Появились инновационные методы лечения ГА, которые эффективны и при АД, среди них применение ингибитора JAK-киназы (упадацитиниб). Разрешение АД и полное восстановление роста волос было достигнуто через 3 месяца применения упадацитиниба, который является эффективным вариантом лечения с хорошим соотношением пользы и риска также для пациентов с тотальной алопецией, включая случаи, сопутствующие АД [27].

Другой пероральный селективный обратимый ингибитор JAK-киназ JAK1/JAK2 — это барицитиниб, для лечения взрослых с тяжёлой формой ГА также, к сожалению, имеет ряд побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими во время лечения барицитинибом, были инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, акне и повышенный уровень креатинфосфокиназы крови [28].

Фосфодиэстераза и простагландины участвуют во многих воспалительных путях при кожных заболе-

ваниях, поэтому ингибиторы фосфодиэстеразы и аналоги простагландинов используются для лечения дерматозов. Пероральные ингибиторы фосфодиэстеразы (апремиласт) эффективны при псориазе и витилиго, топические ингибиторы фосфодиэстеразы (мазь кризоборола 2%) являются эффективным средством лечения АД. Топические формы аналогов простагландинов (латанопрост и биматопрост) используются при алопеции, включая андрогенную и гнездную, а также для репигментации волос [29].

β -никотинамидмононуклеотид (NMN) в эксперименте стимулировал рост волос после удаления, восстанавливал структуру волосных фолликулов при атрофии, улучшал состояние истонченных волос. Показано, что NMN ингибирует сигнальный путь NF- κ B p65, значительно снижает высвобождение воспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNF- α , подавляет экспрессию андрогенового рецептора DKK-1, при этом заметно повышает уровень β -катенина в культивируемых клетках дермального сосочка человека [30].

Перечисленные сигнальные пути в клетках волосных фолликулов могут быть использованы для создания новых препаратов при алопеции. Это могут быть ингибиторы сигналов, негативно регулирующих рост волос, регуляторы перехода фазы анагена в телоген, сквенджеры реактивных метаболитов кислорода, которые бы снижали уровень окислительного стресса в клетках кожи головы и, в частности, в клетках волосных фолликулов.

Митохондрии и алопеция

Клетки эпителия кожи и дермального сосочка волосного фолликула богаты митохондриями. Делеции митохондриальной ДНК, накопление мутаций и повреждения митохондрий связаны с выпадением волос, фенотипическими признаками старения кожи и нарушением заживления ран. Несколько дерматологических заболеваний связаны с aberrантной активностью митохондрий (АД, псориаз, витилиго, красная волчанка). Изучение механизмов регуляции энергетического метаболизма и митохондриальных компонентов в стрессовых реакциях в волосных фолликулах кожи головы человека открывает возможности для создания новых препаратов для лечения алопеции [31].

Повреждение кожного барьера связано с повышенным образованием активных форм кислорода (ROS), индукцией окислительного стресса, активацией воспалительных цитокинов. Окислительный стресс, вызванный дисфункцией митохондрий и накоплением митохондриальных ROS, является ключевым фактором, определяющим повреждение волосных фолликулов. В растущих фолликулах нижние эпителиальные клетки луковицы имеют высокую жизнеспособность, митохондрии поляризованы, совместно с ними локализованы ROS. В дермальных папиллярных фибробластах поляризованные митохондрии производят минимальное количество ROS. Имеется резкий переход дегрануляции/деполяри-

зации вблизи мест отложения кератина, а также параксиальное кольцо, генерирующее ROS. При приближении к переходу потенциал митохондриальной мембраны ($\Delta\Psi$) и ROS увеличиваются, а секреторные гранулы исчезают. ROS и $\Delta\Psi$ наиболее выражены в окружном параксиальном кольце в местах формирования внешнего кортекса и кутикулы волосного стержня [2].

Фермент альдегиддегидрогеназа-2 (ALDH2) катализирует детоксикацию ацетальдегида, функционирует как поглотитель ROS в волосных фолликулах, что обуславливает уменьшение окислительного стресса в клетках; ALDH2 локализована, в основном, вдоль внешнего слоя волосного фолликула. В фазе анагена активность ALDH2 более высокая по сравнению с фазой телогена, Активация ALDH2 способствует индукции фазы анагена за счет снижения уровня ROS и усиления клиренса реактивного альдегида. Способствует росту волос также активация сигнального пути Akt/GSK и $3\beta/\beta$ -катенина в клетках волосного фолликула [32].

Митохондриальный переносчик пирувата импортирует пируват, полученный в результате гликолиза, в митохондрии, подпитывая цикл Кребса. Ингибирование переносчика пирувата способствует образованию лактата (активирует эпителиальные стволовые клетки волосного фолликула), а также способствует экспрессии генов, указывающей на нарушенную сигнализацию FGF, IGF, TGF β и WNT, митохондриальную дисфункцию и активацию интегрированного стрессового ответа, который опосредован фактором транскрипции ATF4, активируется стрессорами, включая стресс ER, может остановить прогрессирование клеточного цикла. Показано повышение регуляции ATF4 и ADM2 (генамишени ATF4) на срезах тканей волосного фолликула человека *in situ* [33].

С возрастом происходит нарушение внутренней структуры митохондрий, появляется дисбаланс делеции и слияние митохондрий, снижается уровень кальция, имеется энергетический стресс. Проблема потери волос при старении включает в себя изменения, которые происходят на фоне нарушения метаболизма клеток, снижения уровня гормонов, накопления мутаций после воздействия УФ и токсических веществ из внешней среды.

Важным фактором старения кожи считается накопления поврежденных структур экстраклеточного матрикса. Связаны со старением β -галактозидаза, ингибиторы клеточного цикла (p16INK4a, p21CIP1, p27, p53), фокусы гетерохроматина SAHF; сегменты ДНК с изменениями хроматина, усиливающими старение (DNA-SCARS), и т.д. являются потенциальными мишенями для разработки новых препаратов, препятствующих выпадению волос при старении организма [34].

Андрогенная алопеция

Андрогенная алопеция (АГА) — это генетическое заболевание, при котором чрезмерная реакция на андро-

гены приводит к регрессии линии роста волос у мужчин и истончению волос у женщин. Гормоны играют важную роль в регуляции цикла роста волос, андрогены (дигидротестостерон, тестостерон, андростендион-4, дегидроэпиандростерон и его сульфат) играют роль в формировании АГА. Избыток андрогенов может вызывать резкое уменьшение размеров волосяных фолликулов. В случае дефицита эстрогена в менопаузе может происходить выпадение волос. Гормоны щитовидной железы и её дисфункция связаны с наиболее распространенными типами алопеции, включая АГА, телогеновую алопецию (ТА) и ГА. Кортиколиберин, АКТГ (адренокортикотропный гормон), кортизол играют роль в алопеции, вызванной стрессом [35]. АГА — это наиболее распространенная форма потери волос, на которую могут влиять психологические факторы. При прогрессировании АГА показаны значительно более высокие уровни кортизола в крови в течение дня, более низкие уровни фактора роста нервов, нейротрофического фактора и более высокие уровни экспрессии нейротрофина (NT)-3 и NT-4, меньший диаметр волос, сниженная плотность волос и более тяжёлая степень АГА у лиц при наличии стресса по сравнению с людьми без стресса. Прогрессирование заболевания АГА положительно коррелирует с высоким уровнем стресса и NT-4, что доказывает влияния психического стресса на нейротрофические факторы и его корреляции с прогрессированием алопеции [36]. Андрогенная алопеция, в свою очередь, вызывает серьезные психологические расстройства и снижает качество жизни.

Питание пациентов играет важную роль, особенно для женщин, генетически предрасположенных к андрогенной алопеции. Диеты с антиоксидантами защищают от АГА. Изменения в рационе питания, сокращение потребления транс- и насыщенных жиров и увеличение потребления фруктов и овощей, могут замедлить выпадение волос [37].

Из традиционных методов лечения АГА можно назвать микроэмульсию на основе биоактивных экстрактов из рисовых отрубей (*Oryza sativa*), луковичи шалота (*Allium ascalonicum*), корня солодки (*Glycyrrhiza glabra*) и зерен кукурузы (*Zea mays*), которая значительно усиливает пролиферацию клеток дермального сосочка волосяного фолликула человека по сравнению с миноксидилом. При этом активируются сигнальные пути роста волос, включая Wnt/ β -катенин (CTNNB1), Sonic Hedgehog (SHH, SMO, GLI1) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Микроэмульсия имеет противовоспалительные и антиоксидантные свойства, снижает выработку оксида азота и окислительный стресс, ингибирует 5 α -редуктазу (типы 1-3, ключевой фермент метаболизма андрогенов), в клетках дермального сосочка волосяного фолликула человека [38].

При проведении комплексного сравнительного анализа протеома клеток кожи головы с последующими биоинформатическим исследованием, направленным на выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе мужской и женской АГА, было идентифициро-

вано 68 дифференциально экспрессируемых белков при мужской алопеции и 84 — при женской. Анализ белок-белковых взаимодействий выявил особенности мужчин и женщин в активации белков при организации цитоскелета, при реакции клеток фолликула на стресс. Эти белки являются потенциальными мишенями для терапевтического воздействия при потере волос у мужчин и у женщин [39].

Телогеновая алопеция

На коже головы здорового человека ~ 85% волос составляют активно растущие волосы — это фаза анагена, ~ 15% — это покоящиеся волосы, фаза телогена, они также известны как клубные волосы из-за формы корня. Небольшая доля волос находятся в катагеновой или переходной фазе. Новый анагеновый волос вырастает под покоящимися телогеновыми волосами и выталкивает их. Телогеновая алопеция (ТА) — это форма нерубцовой алопеции, характеризующаяся диффузным, часто острым выпадением покоящихся телогеновых волос, особенно после метаболического стресса, гормональных изменений или приема лекарств. Существует также хроническая форма. В состоянии стресса ~ 70% анагеновых волос быстрее переходят в фазу телогена, что приводит к потере волос. Обычными триггерами ТА являются острое лихорадочное заболевание, тяжёлая инфекция, тяжёлая травма, послеродовые гормональные изменения, гипотиреоз, экстремальная диета, низкое потребление белка, дефицит железа и т.д. ТА может быть связана с приёмом лекарств (бета-блокаторов, ретиноидов, включая избыток витамина А, антикоагулянтов, пропильтиоурацила, карбамазепина и т.д.). Использование пищевых добавок, содержащих витамины и минералы, такие как биотин, витамин D, цинк (Zn), медь (Cu) и селен (Se), может вызвать метаболические нарушения. Было показано, что уровень Zn был значительно ниже, а уровень Se был значительно выше у пациентов с ТА, чем в контрольной группе. Уровни Zn, Cu/Zn и Se имеют статистически значимую диагностическую эффективность в прогнозировании ТА, а соотношение Cu/Zn и содержание Se являются значимыми для ухудшения состояния ТА [40].

Роль микробиома кожи в развитии алопеции

Важную роль в развитии алопеции играют изменения микробиома кожи [41]. Микробиом в различных отделах кожи регулируется по-разному. Нарушение оси рецептора ADAM17/EGF вызывает атопическое воспаление кожи, а также преобладание в микробиоме *Staphylococcus aureus*. Нарушение сигнального пути ADAM10/Notch приводит к дисбиозу не только на поверхности кожи, но и в волосяных фолликулах, а также к преобладанию видов *Corynebacterium*, которые вызывают необратимое разрушение волосяных фолликулов [10].

Дерматозы, такие как АД и себорейный дерматит, характеризуются дисбиозом из-за чрезмерного роста

Staphylococcus aureus и *Malassezia*. В связи с этим в настоящее время ведётся работа по поиску препаратов, регулирующих микробиом кожи. Так, при исследовании синтетического одоранта, похожего на сандаловое дерево (название не приведено по причине запрета рекламы), было показано, что он выборочно стимулирует экспрессию антимикробных пептидов в эпителии волосяных фолликулов кожи головы человека *ex vivo*. Мы оценили эпидермальную продукцию двух антимикробных пептидов – кателицидина и дермцидина. Местное нанесение синтетического одоранта на кожу человека увеличило количество внутриэпидермальных клеток, секретирующих дермцидин в культуральную среду и уровень его секреции, что способствовало росту *Staphylococcus epidermidis*, *Malassezia restricta* и, в некоторой степени, *Cutibacterium acnes* при этом подавляло рост *Staphylococcus aureus*. Таким образом, есть потенциал для изменения состава микробиома кожи головы человека посредством селективной регуляции антимикробного пептида дермцидина и немедикаментозным средством для лечения дисбиоза кожи головы [42].

Применение адаптогенов при алопеции

Адаптогены неспецифически повышают сопротивляемость организма человека, их применение является перспективным направлением в борьбе с алопецией. Воздействие адаптогенов на кожу головы оказывает антивозрастной эффект, препятствует фотостарению после УФ излучения, обладает антибактериальным и противогрибковым действием, снижает уровень воспаления в коже, препятствует выпадению волос. Различные растительные экстракты повышают выживаемость и пролиферацию клеток дермальных сосочков *in vitro*, усиливают пролиферацию клеток и рост волос в волосяных фолликулах *ex vivo*, и способствуют росту или восстановлению волос в животных моделях *in vivo*. Наиболее активными компонентами адаптогенов растительного происхождения являются терпены и терпеноиды, фенольные соединения и флавоноиды, серосодержащие соединения и жирные кислоты. Растительные адаптогены восстанавливают кожный барьер, поддерживают гомеостаз кожи, снижают уровень окислительного стресса и воспалительной реакции, восстанавливают межклеточные взаимодействия, снижают активность клеточного старения и апоптоза клеток [43].

Фармакологические эффекты растительных экстрактов и их активных соединений связаны с повышением выживания клеток, пролиферацией клеток или прогрессией клеточного цикла, а также с повышением регуляции факторов роста (IGF-1, VEGF, HGF и KGF (FGF-7)), что приводит к индукции и продлению фазы анагена в цикле роста волос. Растительные экстракты также понижают регуляцию мужских гормонов и их рецепторов, что замедляет вступление в фазу телогена в цикле роста волос. Растительные экстракты стимулируют сигнальные пути протеинкиназы B (или AKT), ERK (экстрак-

точных сигнально-регулируемых киназ), WNT (Wingless и Int-1) и SHH (sonic hedgehog), одновременно подавляя сигнальные пути TGF- β (трансформирующим фактора роста). Таким образом, отобранные растительные экстракты и их активные соединения могут оказывать благоприятное влияние на рост волос и лечение алопеции [44].

Также представляет интерес эктоин – производное аминокислоты, полученной из галофильных бактерий. Эктоин опосредовано снижает концентрацию эндогенных глюкокортикоидов, ослабляет ингибирующее воздействие кортизола на экспрессию функциональных белков кожи, таких как инволюкрин, лорикрин, ламинин-5, клаудин-1, а также нивелирует негативное влияние стресса на синтез коллагена и гиалуроновой кислоты [8].

Кофейная кислота имеет разнообразные биологические функции, включая противовоспалительную активность, она производится из различных растений. В эксперименте показано, что конъюгат кофейной кислоты с пролин-гистидин дипептидом облегчает состояние кожи при АД, при этом снижается уровень повышенного утолщения эпидермиса, снижается инфильтрация тучных клеток и подавляется повышение регуляции экспрессии генов цитокинов (за счёт ингибирования ядерной транслокации NF- κ B, в сигнальный путь входит вторичный мессенджер Fyn, конъюгат взаимодействует с сайтом связывания АТФ и ингибирует Fyn конкурентно с АТФ). Конъюгат кофейной кислоты с пролин-гистидин дипептидом подавляет сигнализацию тирозинкиназы SYK/ IKK/ I κ B (IKK – ингибитор киназы ядерного фактора каппа B, I κ B – ингибитор ядерного фактора каппа B. Применение конъюгата не вызывало снижения сигнализации mTOR или атрофии кожи, при этом уменьшало воспаление кожи посредством снижения активации NF- κ B при воспалительных заболеваниях кожи, таких как АД [45].

Кофеин оказывает различные фармакологические эффекты, в том числе ингибирование фосфодиэстераз, увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, что приводит к стимулирующему воздействию на метаболизм и пролиферацию клеток кожи головы. Кофеин ингибирует выпадение волос, вызванное преждевременным прекращением и сокращением фазы роста волос [46]. Аденозин уменьшает выпадение волос, стимулирует их рост и утолщает стержни волос. Сочетание кофеина и аденозина в шампуне значительно сокращало выпадения волос и увеличило плотность волос по сравнению с исходным уровнем, диаметр волос существенно не изменился [46].

Недавно появилось сообщение о стимулирующем рост волос действии окситоцина в органоидах волосяных фолликулов. Однако его клиническое применение ограничивается такими проблемами, как быстрая деградация *in vivo* и плохая проникаемость из-за его большой молекулярной массы. В качестве альтернативы окситоцину исследовали эффекты агонистов рецептора окситоцина на рост волос, их добавление увеличивало в клетках органоидов волосяных фолликулов экспрес-

сию генов, связанных с ростом волос, значительно способствовало прорастанию волосяных фолликулов. Таким образом, агонисты рецептора окситоцина являются потенциальными агентами роста волос и могут быть использованы для разработки новых агентов роста волос у пациентов с алопецией [47].

Растительные масла, представляющие собой сложные смеси с триглицеридами, могут придавать волосам прочность и мягкость. Масла с эквимолярным соотношением 18-метилэйкозановой кислоты (МЭАК), пальмитиновой кислоты (С16:0) и олеиновой кислоты (С18:1) проникают в богатую липидами структуру волос и взаимодействуют с жирными кислотами волоса. Показано более высокое проникновение для более коротких цепей и ненасыщенных жирных кислот. Все растительные масла обеспечивают улучшение прочности волоса, предотвращают образование и/или распространение дефектов в сети волоса [48].

Коллагеновые добавки с антиоксидантами стимулировали рост волос у здоровых взрослых людей, через 56 дней было отмечено снижение выпадения волос на 28%. Комбинация коллагена с гиалуроновой кислотой, биотином и витаминами С и Е показала значительное улучшение здоровья кожи и волос, включая улучшение эластичности и увлажнения кожи, уменьшение выпадения волос, уменьшение шероховатости и улучшению текстуры кожи [49].

Заключение

Представленные данные по молекулярным механизмам алопеции позволяют выделить несколько потенциальных мишеней, воздействие на которые позволит остановить развитие алопеции и восстановить структуру утраченных волос. Проблема алопеции носит комплексный характер, поэтому для оптимального лечения необходимо не только применять целевые препараты, но и подбирать правильный рацион питания, вести здоровый образ жизни, исключить воздействие токсичных веществ на кожу, а главное — снизить уровень стресса в повседневной жизни.

Список литературы

1. Zufishan S., Lateef T. The role of salivary vitamin D and interleukin-6 on non-scarring Alopecia. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(10): 695. DOI: 10.1007/s00403-024-03416-z
2. Lemasters J., Ramshesh V., Lovelace G., Lim J., Wright G., Harland D., Dawson T. Compartmentation of mitochondrial and oxidative metabolism in growing hair follicles: a ring of fire. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137(7): 1434–1444. DOI: 10.1016/j.jid.2017.02.983
3. Park B., Kim D., Zhao H., Kim S., Park B., Lee S., Lee Y., Park H., Lim D., Ryu S., Hwang J. Glycogen phosphorylase inhibitor promotes hair growth via protecting from oxidative-stress and regulating glycogen breakdown in human hair follicles. *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2024; 32(5): 640–646. DOI: 10.4062/biomolther.2024.098
4. Du F., Li J., Zhang S., Zeng X., Nie J., Li Z. Oxidative stress in hair follicle development and hair growth: Signalling pathways, intervening mechanisms and potential of natural antioxidants. *J. Cell. Mol. Med.* 2024; 28(12): e18486. DOI: 10.1111/jcmm.18486
5. Abolhasani R., Araghi F., Tabary M., Aryannejad A., Mashinchi B., Robati R. The impact of air pollution on skin and related disorders:

A comprehensive review. *Dermatol. Ther.* 2021; 34(2): e14840. DOI: 10.1111/dth.14840

6. Pham C., Sung C., Juhasz M., Yuan J., Senna M., Khera P., Me-sinkovska N. The role of antihistamines and dupilumab in the management of alopecia areata: A systematic review. *J. Drugs. Dermatol.* 2022; 21(10): 1070–1083. DOI: 10.36849/JDD.6553
7. Breakspear S., Nöcker B., Popescu C. Chemical bonds and hair behaviour – A review. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2024; 46(5): 806–814. DOI: 10.1111/ics.12967
8. Xu D., Wu Y. Ectoin attenuates cortisone-induced skin issues by suppression GR signaling and the UVB-induced overexpression of 11 β -HSD1. *J. Cosmet. Dermatol.* 2024. 23(12): 4303–4314. DOI: 10.1111/jocd.16516
9. Елистратова И.В. Роль стресса в обострении атопического дерматита у взрослых людей. *Патогенез.* 2018. 16(4): 157–160. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.157-160
10. Nagao K. Dissecting the roles of innate cells in the skin and intractable skin diseases. *Keio. J. Med.* 2022; 71(2): 53. DOI: 10.2302/kjm.71-003-ABST
11. Xiao X., Gao Y., Yan L., Deng C., Wu W., Lu X., Lu Q., Zhong W., Xu Y., Zhang C., Chen W., Huang B. M1 polarization of macrophages promotes stress-induced hair loss via interleukin-18 and interleukin-1 β . *J. Cell. Physiol.* 2024; 239(4): e31181. DOI: 10.1002/jcp.31181
12. Liang W., Zhao Y., Cai B., Huang Y., Chen X., Ni N., Wang Y., Lin Z., Lin C., Huang K. Psychological stress induces hair regenerative disorders through corticotropin-releasing hormone-mediated autophagy inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2024; 699: 149564. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.149564
13. Pondeljak N., Lugović-Mihčić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin. Ther.* 2020; 42(5): 757–770. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008
14. Wang X., Busch J., Banner J., Linnet K., Johansen S. Hair testing for cortisol by UPLC-MS/MS in a family: External cross-contamination from use of cortisol cream. *Forensic. Sci. Int.* 2019; 305: 109968. DOI: 10.1016/j.forsciint.2019.109968
15. Bendinskas K., Liu J., Jandev V., Careem F., Hidoyatov M., Garofalo R., Norful A., Padilla J., Schnell R. Hair and nail cortisol levels are associated and affected by glucocorticoid use. *Psychoneuroendocrinology.* 2024; 168: 107139. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.107139
16. Li Z., Kong W., Park H., Koo S., Bang M., Park J., Lee E., An S. Association of hair cortisol concentration with brain-derived neurotrophic factor gene methylation: The role of sex as a moderator. *Stress Health.* 2024; 40(4): e3401. DOI: 10.1002/smi.3401
17. Heming M., Angerer P., Apolinário-Hagen J., Liszto S., Nater U., Skoluda N., Weber J. Hair cortisol concentration and its association with acute stress responses and recovery in a sample of medical students in Germany. *Psychoneuroendocrinology.* 2024; 163: 106986. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.106986
18. Berger E., Findlay H., Giguère C., Lupien S., Ouellet-Morin I. Hair cortisol stability after 5-year storage: Insights from a sample of 17-year-old adolescents. *Compr. Psychoneuroendocrinol.* 2024; 18: 100234. DOI: 10.1016/j.cpnec.2024.100234
19. Ádám D., Arany J., Tóth K., Tóth B., Szöllösi A., Oláh A. Opioidergic signaling - A neglected, yet potentially important player in atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8): 4140. DOI: 10.3390/ijms23084140
20. Romagnuolo M., Barbareschi M., Tavecchio S., Angileri L., Ferrucci S. Remission of alopecia universalis after 1 year of treatment with dupilumab in a patient with severe atopic dermatitis. *Skin. Appendage. Disord.* 2022; 8(1): 38–41. DOI: 10.1159/000517832
21. Zhang X., McElwee K. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Exp. Dermatol.* 2020; 29(3): 239–242. DOI: 10.1111/exd.14027
22. Kageyama R., Ito T., Hanai S., Morishita N., Nakazawa S., Fujiyama T., Honda T., Tokura Y. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2618. DOI: 10.3390/ijms22052618
23. Kossard S., Sherif T., Murrell D. T-cell-driven fibroinflammation inducing follicular dedifferentiation in alopecia areata and IgG4-modified disease. *Am. J. Dermatopathol.* 2021; 43(12): 955–961. doi: 10.1097/DAD.0000000000001992
24. Noguchi K., Inai T., Kuwana R. Chitinase 3-Like 1 and C-X-C motif chemokine ligand 5 proteins and the hair cycle. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(8): 523. DOI: 10.1007/s00403-024-03151-5
25. Zhao Y., Liang W., Liu Z., Chen X., Lin C. Impact of SDF-1 and AMD3100 on hair follicle dynamics in a chronic stress model. *Biomolecules.* 2024; 14(10): 1206. DOI: 10.3390/biom14101206

26. Miyauchi K., Ki S., Ukai M., Suzuki Y., Inoue K., Suda W., Matsui T., Ito Y., Honda K., Koseki H., Ohara O., Tanaka R., Okada-Hatakeyama M., Kubo M. Essential role of STAT3 signaling in hair follicle homeostasis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 663177. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663177
27. Kołcz K., Żychowska M., Sawińska E., Reich A. Alopecia universalis in an adolescent successfully treated with upadacitinib- A case report and review of the literature on the use of jak inhibitors in pediatric alopecia areata. *Dermatol. Ther. (Heidelb).* 2023; 13(3): 843–856. DOI: 10.1007/s13555-023-00889-0
28. King B., Mostaghimi A., Shimomura Y., Zlotogorski A., Choi G., Blume-Peytavi U., Passeron T., Holzwarth K., Dutronc Y., McCollam J., Yang F., Stanley S., Wu W., Sinclair R. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br. J. Dermatol.* 2023; 188(2): 218–227. DOI: 10.1093/bjd/ljac059
29. Yazdani N., Mozafarpour S., Goodarzi A. Phosphodiesterase inhibitors and prostaglandin analogues in dermatology: A comprehensive review. *Dermatol. Ther.* 2021; 34(1): e14669. DOI: 10.1111/dth.14669
30. Xu C., Dai J., Ai H., Du W., Ji H. β -Nicotinamide mononucleotide promotes cell proliferation and hair growth by reducing oxidative stress. *Molecules.* 2024; 29(4): 798. DOI: 10.3390/molecules29040798
31. Ntarelli N., Gahoonia N., Aflatooni S., Bhatia S., Sivamani R. Dermatologic manifestations of mitochondrial dysfunction: A review of the literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(6): 3303. DOI: 10.3390/ijms25063303
32. Lee S., Ohn J., Kang B., Hwang S., Kwon O. Activation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 promotes hair growth in human hair follicles. *J. Adv. Res.* 2024; 64: 237–247. DOI: 10.1016/j.jare.2023.11.014
33. Pye D., Scholey R., Ung S., Dawson M., Shahmalak A., Purba T. Activation of the integrated stress response in human hair follicles. *PLoS One.* 2024; 19(6): e0303742. DOI: 10.1371/journal.pone.0303742
34. Dorf N., Maciejczyk M. Skin senescence—from basic research to clinical practice. *Front. Med. (Lausanne).* 2024; 11: 1484345. DOI: 10.3389/fmed.2024.1484345
35. Owecka B., Tomaszewska A., Dobrzeńcki K., Owecki M. The hormonal background of hair loss in non-scarring alopecias. *Biomedicines.* 2024; 12(3): 513. DOI: 10.3390/biomedicines12030513
36. Cheng Y., Lv L., Cui Y., Han X., Zhang Y., Hu C. Psychological stress impact neurotrophic factor levels in patients with androgenetic alopecia and correlated with disease progression. *World. J. Psychiatry.* 2024; 14(10): 1437–1447. DOI: 10.5498/wjpp.v14.i10.1437
37. Bazmi S., Sepehrnia M., Pourmontaseri H., Bazyar H., Vahid F., Farjam M., Dehghan A., Hébert J., Homayounfar R., Shakouri N. Androgenic alopecia is associated with higher dietary inflammatory index and lower antioxidant index scores. *Front. Nutr.* 2024; 11: 1433962. DOI: 10.3389/fnut.2024.1433962
38. Muangsanguan A., Ruksiriwanich W., Linsaenkart P., Jantrawut P., Rachtanapun P., Jantanasakulwong K., Sommano S., Sringarm K., Arjin C., Sainakham M., Castagnini J. Synergistic phytochemical and pharmacological actions of Hair Rise™ Microemulsion: A novel herbal formulation for androgenetic alopecia and hair growth stimulation. *Plants (Basel).* 2024; 13(19): 2802. DOI: 10.3390/plants13192802
39. Charoensuksira S., Meephansan J., Vanichvongvan R., Somporn P., Tanganatakul P., Wongpiyabovorn J., Suchonwanit P. Comparative proteomic analysis of male and female androgenetic alopecia: elucidating gender-specific molecular patterns. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(10): 721. DOI: 10.1007/s00403-024-03453-8
40. Durusu Turkoglu I., Turkoglu A., Soyulu S., Gencer G., Duman R. A comprehensive investigation of biochemical status in patients with telogen effluvium: analysis of Hb, ferritin, vitamin B12, vitamin D, thyroid function tests, zinc, copper, biotin, and selenium levels. *J. Cosmet. Dermatol.* 2023(12): 4277–4284. DOI: 10.1111/jocd.16512
41. Кандалова О.В. Роль протеолитических ферментов в патогенезе атопического дерматита. *Патогенез.* 2017; 15(2): 31–36.
42. Edelkamp J., Lousada M., Pinto D., Chéret J., O'Sullivan J., Biundo A., Jimenez F., Funk W., Roessing C., Rippmann V., Paus R., Bertolini M. Application of topical Sandalore® increases epidermal dermcidin synthesis in organ-cultured human skin *ex vivo*. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2023; 36(3): 117–124. DOI: 10.1159/000528402
43. Liu X., Chen C., Li L., Guo M., He Y., Meng H., Dong Y., Xiao P., Yi F. Bibliometric study of adaptogens in dermatology: pharmacophylogeny, phytochemistry, and pharmacological mechanisms. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023; 17: 341–361. DOI: 10.2147/DDDT.S395256
44. Choi J., Boo M., Boo Y. Can plant extracts help prevent hair loss or promote hair growth? a review comparing their therapeutic efficacies, phytochemical components, and modulatory targets. *Molecules.* 2024; 29(10): 2288. DOI: 10.3390/molecules29102288
45. Jeong H., Shin J., Lee K., Lee S., Chong H., Jeong H., Jeon Y., Shin D., Jang S., Kim K., Kim S., Lee Y., Ju B. Caffeoyl-prolyl-histidine amide inhibits Fyn and alleviates atopic dermatitis-like phenotypes via suppression of NF- κ B activation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(19): 7160. DOI: 10.3390/ijms21197160
46. Chen D., Yu F., Wang C., Chen H., Tan J., Shi Q., He X., Liu X., Wang F., Zhao H. Anti-hair loss effect of a shampoo containing caffeine and adenosine. *J. Cosmet. Dermatol.* 2024; 23(9): 2927–2933. DOI: 10.1111/jocd.16347
47. Kageyama T., Seo J., Yan L., Fukuda J. Effects of oxytocin receptor agonists on hair growth promotion. *Sci. Rep.* 2024; 14(1): 23935. DOI: 10.1038/s41598-024-74962-9
48. Marsh J., Whitaker S., Felts T., Cowans C., Gupta S., Masirevic S., Fang R., Simmonds M., Chen G., Jiang H. Penetration of oils into hair. *Int. J. Cosme.t Sci.* 46(6): 905–917. DOI: 10.1111/ics.12978
49. Trehan A., Anand R., Chaudhary G., Garg H., Verma M. Efficacy and safety of skin radiance collagen on skin and hair matrix: A placebo-controlled clinical trial in healthy human subjects. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2024; 17: 581–591. DOI: 10.2147/CCID.S438642

References

- Zufishan S., Lateef T. The role of salivary vitamin D and interleukin-6 on non-scarring Alopecia. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(10): 695. DOI: 10.1007/s00403-024-03416-z
- Lemasters J., Ramshesh V., Lovelace G., Lim J., Wright G., Harland D., Dawson T. Compartmentation of mitochondrial and oxidative metabolism in growing hair follicles: a ring of fire. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137(7): 1434–1444. DOI: 10.1016/j.jid.2017.02.983
- Park B., Kim D., Zhao H., Kim S., Park B., Lee S., Lee Y., Park H., Lim D., Ryu S., Hwang J. Glycogen phosphorylase inhibitor promotes hair growth via protecting from oxidative-stress and regulating glycogen breakdown in human hair follicles. *Biomol. Ther. (Seoul).* 2024; 32(5): 640–646. DOI: 10.4062/biomolther.2024.098
- Du F., Li J., Zhang S., Zeng X., Nie J., Li Z. Oxidative stress in hair follicle development and hair growth: Signalling pathways, intervening mechanisms and potential of natural antioxidants. *J. Cell. Mol. Med.* 2024; 28(12): e18486. DOI: 10.1111/jcmm.18486
- Abolhasani R., Araghi F., Tabary M., Aryannejad A., Mashinchi B., Robati R. The impact of air pollution on skin and related disorders: A comprehensive review. *Dermatol. Ther.* 2021; 34(2): e14840. DOI: 10.1111/dth.14840
- Pham C., Sung C., Juhasz M., Yuan J., Senna M., Khera P., Mersinkovska N. The role of antihistamines and dupilumab in the management of alopecia areata: A systematic review. *J. Drugs. Dermatol.* 2022; 21(10): 1070–1083. DOI: 10.36849/JDD.6553
- Breakspear S., Nöcker B., Popescu C. Chemical bonds and hair behaviour – A review. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2024; 46(5): 806–814. DOI: 10.1111/ics.12967
- Xu D., Wu Y. Ectoin attenuates cortisone-induced skin issues by suppression GR signaling and the UVB-induced overexpression of 11 β -HSD1. *J. Cosmet. Dermatol.* 2024. 23(12): 4303–4314. DOI: 10.1111/jocd.16516
- Elistratova I.V. [The role of stress in the exacerbation of atopic dermatitis in adults]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018. 16(4): 157–160. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.04.157-160. (in Russian).
- Nagao K. Dissecting the roles of innate cells in the skin and intractable skin diseases. *Keio. J. Med.* 2022; 71(2): 53. DOI: 10.2302/kjm.71-003-ABST
- Xiao X., Gao Y., Yan L., Deng C., Wu W., Lu X., Lu Q., Zhong W., Xu Y., Zhang C., Chen W., Huang B. M1 polarization of macrophages promotes stress-induced hair loss via interleukin-18 and interleukin-1 β . *J. Cell. Physiol.* 2024; 239(4): e31181. DOI: 10.1002/jcp.31181
- Liang W., Zhao Y., Cai B., Huang Y., Chen X., Ni N., Wang Y., Lin Z., Lin C., Huang K. Psychological stress induces hair regenerative disorders through corticotropin-releasing hormone-mediated autophagy inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2024; 699: 149564. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.149564
- Pondeljlk N., Lugović-Mihčić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin. Ther.* 2020; 42(5): 757–770. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008
- Wang X., Busch J., Banner J., Linnet K., Johansen S. Hair testing for cortisol by UPLC-MS/MS in a family: External cross-contamination from use of cortisol cream. *Forensic. Sci. Int.* 2019; 305: 109968. DOI: 10.1016/j.forsciint.2019.109968
- Bendinskas K., Liu J., Jandev V., Careem F., Hidoyatov M., Garofalo R., Norful A., Padilla J., Schnell R. Hair and nail cortisol levels are

- associated and affected by glucocorticoid use. *Psychoneuroendocrinology*. 2024; 168: 107139. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.107139
16. Li Z., Kong W., Park H., Koo S., Bang M., Park J., Lee E., An S. Association of hair cortisol concentration with brain-derived neurotrophic factor gene methylation: The role of sex as a moderator. *Stress Health*. 2024; 40(4): e3401. DOI: 10.1002/smi.3401
 17. Heming M., Angerer P., Apolinário-Hagen J., Liszto S., Nater U., Skoluda N., Weber J. Hair cortisol concentration and its association with acute stress responses and recovery in a sample of medical students in Germany. *Psychoneuroendocrinology*. 2024; 163: 106986. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2024.106986
 18. Berger E., Findlay H., Giguère C., Lupien S., Ouellet-Morin I. Hair cortisol stability after 5-year storage: Insights from a sample of 17-year-old adolescents. *Compr. Psychoneuroendocrinol.* 2024; 18: 100234. DOI: 10.1016/j.cpnec.2024.100234
 19. Ádám D., Arany J., Tóth K., Tóth B., Szöllösi A., Oláh A. Opioidergic signaling - A neglected, yet potentially important player in atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(8): 4140. DOI: 10.3390/ijms23084140
 20. Romagnuolo M., Barbareschi M., Tavecchio S., Angileri L., Ferrucci S. Remission of alopecia universalis after 1 year of treatment with dupilumab in a patient with severe atopic dermatitis. *Skin. Appendage. Disord.* 2022; 8(1): 38–41. DOI: 10.1159/000517832
 21. Zhang X., McElwee K. Allergy promotes alopecia areata in a subset of patients. *Exp. Dermatol.* 2020; 29(3): 239–242. DOI: 10.1111/exd.14027
 22. Kageyama R., Ito T., Hanai S., Morishita N., Nakazawa S., Fujiyama T., Honda T., Tokura Y. Immunological properties of atopic dermatitis-associated alopecia areata. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5): 2618. DOI: 10.3390/ijms22052618
 23. Kossard S., Sheriff T., Murrell D. T-cell-driven fibroinflammation inducing follicular dedifferentiation in alopecia areata and IgG4-modified disease. *Am. J. Dermatopathol.* 2021; 43(12): 955–961. doi: 10.1097/DAD.0000000000001992
 24. Noguchi K., Inai T., Kuwana R. Chitinase 3-Like 1 and C-X-C motif chemokine ligand 5 proteins and the hair cycle. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(8): 523. DOI: 10.1007/s00403-024-03151-5
 25. Zhao Y., Liang W., Liu Z., Chen X., Lin C. Impact of SDF-1 and AMD3100 on hair follicle dynamics in a chronic stress model. *Bio-molecules*. 2024; 14(10): 1206. DOI: 10.3390/biom14101206
 26. Miyauchi K., Ki S., Ukai M., Suzuki Y., Inoue K., Suda W., Matsui T., Ito Y., Honda K., Koseki H., Ohara O., Tanaka R., Okada-Hatakeyama M., Kubo M. Essential role of STAT3 signaling in hair follicle homeostasis. *Front. Immunol.* 2021; 12: 663177. DOI: 10.3389/fimmu.2021.663177
 27. Kołcz K., Żychowska M., Sawińska E., Reich A. Alopecia universalis in an adolescent successfully treated with upadacitinib - A case report and review of the literature on the use of jak inhibitors in pediatric alopecia areata. *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2023; 13(3): 843–856. DOI: 10.1007/s13555-023-00889-0
 28. King B., Mostaghimi A., Shimomura Y., Zlotogorski A., Choi G., Blume-Peytavi U., Passeron T., Holzwarth K., Dutronc Y., McColam J., Yang F., Stanley S., Wu W., Sinclair R. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br. J. Dermatol.* 2023; 188(2): 218–227. DOI: 10.1093/bjd/ljac059
 29. Yazdani N., Mozafarpour S., Goodarzi A. Phosphodiesterase inhibitors and prostaglandin analogues in dermatology: A comprehensive review. *Dermatol. Ther.* 2021; 34(1): e14669. DOI: 10.1111/dth.14669
 30. Xu C., Dai J., Ai H., Du W., Ji H. β -Nicotinamide mononucleotide promotes cell proliferation and hair growth by reducing oxidative stress. *Molecules*. 2024; 29(4): 798. DOI: 10.3390/molecules29040798
 31. Natarelli N., Gahoonia N., Aflatooni S., Bhatia S., Sivamani R. Dermatologic manifestations of mitochondrial dysfunction: A review of the literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(6): 3303. DOI: 10.3390/ijms25063303
 32. Lee S., Ohn J., Kang B., Hwang S., Kwon O. Activation of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 promotes hair growth in human hair follicles. *J. Adv. Res.* 2024; 64: 237–247. DOI: 10.1016/j.jare.2023.11.014
 33. Pye D., Scholey R., Ung S., Dawson M., Shahmalak A., Purba T. Activation of the integrated stress response in human hair follicles. *PLoS One*. 2024; 19(6): e0303742. DOI: 10.1371/journal.pone.0303742
 34. Dorf N., Maciejczyk M. Skin senescence—from basic research to clinical practice. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024; 11: 1484345. DOI: 10.3389/fmed.2024.1484345
 35. Owecka B., Tomaszewska A., Dobrzyński K., Owecki M. The hormonal background of hair loss in non-scarring alopecias. *Biomedicines*. 2024; 12(3): 513. DOI: 10.3390/biomedicines12030513
 36. Cheng Y., Lv L., Cui Y., Han X., Zhang Y., Hu C. Psychological stress impact neurotrophic factor levels in patients with androgenic alopecia and correlated with disease progression. *World. J. Psychiatry*. 2024; 14(10): 1437–1447. DOI: 10.5498/wjpv.14.10.1437
 37. Bazmi S., Sepherinia M., Pourmontaseri H., Bazyar H., Vahid F., Farjam M., Dehghan A., Hébert J., Homayounfar R., Shakouri N. Androgenic alopecia is associated with higher dietary inflammatory index and lower antioxidant index scores. *Front. Nutr.* 2024; 11: 1433962. DOI: 10.3389/fnut.2024.1433962
 38. Muangsanguan A., Ruksiriwanich W., Linsaenkart P., Jantrawut P., Rachtanapun P., Jantanasakulwong K., Sommano S., Sringarm K., Arjin C., Sainakham M., Castagnini J. Synergistic phytochemical and pharmacological actions of Hair Rise™ Microemulsion: A novel herbal formulation for androgenetic alopecia and hair growth stimulation. *Plants (Basel)*. 2024; 13(19): 2802. DOI: 10.3390/plants13192802
 39. Charoensuksira S., Meehansan J., Vanichongvan R., Somparn P., Tangtanatakul P., Wongpiyabovorn J., Suchonwanit P. Comparative proteomic analysis of male and female androgenetic alopecia: elucidating gender-specific molecular patterns. *Arch. Dermatol. Res.* 2024; 316(10): 721. DOI: 10.1007/s00403-024-03453-8
 40. Durusu Turkoglu I., Turkoglu A., Soylu S., Gencer G., Duman R. A comprehensive investigation of biochemical status in patients with telogen effluvium: analysis of Hb, ferritin, vitamin B12, vitamin D, thyroid function tests, zinc, copper, biotin, and selenium levels. *J. Cosmet. Dermatol.* 23(12): 4277–4284. DOI: 10.1111/jocd.16512
 41. Kandalova O.V. The role of proteolytic enzymes in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2017; 15(2): 31–36. (in Russian)
 42. Edelkamp J., Lousada M., Pinto D., Chéret J., O’Sullivan J., Biundo A., Jimenez F., Funk W., Roessing C., Rippmann V., Paus R., Bertolini M. Application of topical Sandalore® increases epidermal dermcidin synthesis in organ-cultured human skin *ex vivo*. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 2023; 36(3): 117–124. DOI: 10.1159/000528402
 43. Liu X., Chen C., Li L., Guo M., He Y., Meng H., Dong Y., Xiao P., Yi F. Bibliometric study of adaptogens in dermatology: pharmacophylogeny, phytochemistry, and pharmacological mechanisms. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023; 17: 341–361. DOI: 10.2147/DDDT.S395256
 44. Choi J., Boo M., Boo Y. Can plant extracts help prevent hair loss or promote hair growth? a review comparing their therapeutic efficacies, phytochemical components, and modulatory targets. *Molecules*. 2024; 29(10): 2288. DOI: 10.3390/molecules29102288
 45. Jeong H., Shin J., Lee K., Lee S., Chong H., Jeong H., Jeon Y., Shin D., Jang S., Kim K., Kim S., Lee Y., Ju B. Caffeoyl-prolyl-histidine amide inhibits Fyn and alleviates atopic dermatitis-like phenotypes via suppression of NF- κ B activation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(19): 7160. DOI: 10.3390/ijms21197160
 46. Chen D., Yu F., Wang C., Chen H., Tan J., Shi Q., He X., Liu X., Wang F., Zhao H. Anti-hair loss effect of a shampoo containing caffeine and adenosine. *J. Cosmet. Dermatol.* 2024; 23(9): 2927–2933. DOI: 10.1111/jocd.16347
 47. Kageyama T., Seo J., Yan L., Fukuda J. Effects of oxytocin receptor agonists on hair growth promotion. *Sci. Rep.* 2024; 14(1): 23935. DOI: 10.1038/s41598-024-74962-9
 48. Marsh J., Whitaker S., Felts T., Cowans C., Gupta S., Masirevic S., Fang R., Simmonds M., Chen G., Jiang H. Penetration of oils into hair. *Int. J. Cosmet. Sci.* 46(6): 905–917. DOI: 10.1111/ics.12978
 49. Trehan A., Anand R., Chaudhary G., Garg H., Verma M. Efficacy and safety of skin radiance collagen on skin and hair matrix: A placebo-controlled clinical trial in healthy human subjects. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2024; 17: 581–591. DOI: 10.2147/CCID.S438642

Сведения об авторе:

Кандалова Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры кожных и венерических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-0723-2800>