

АЛОПЕЦИИ

Диагностика и лечение

Под редакцией
Пьера Боханна, Эрика Боханна

Перевод с английского
под редакцией А.Г. Гаджигороевой



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	7
Введение	8
Авторы	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Глава 1. Биология волосяного фолликула	12
<i>Ульрике Блюме-Пейтави, Варвара Канти, Анника Фогт</i>	
Глава 2. Исследование волос и кожи головы	27
<i>Пьер Боханна</i>	
Глава 3. Трихоскопия	49
<i>Лидия Рудницкая</i>	
Глава 4. Дисплазии волос	57
<i>Хуан Феррандо, Л. Алели Нибла, Херардо А. Морено-Ариас</i>	
Глава 5. Классификация алопеций	82
<i>Пьер Боханна</i>	
Глава 6. Лечение андрогенетической алопеции по мужскому типу	91
<i>Ральф М. Трюб</i>	
Глава 7. Лечение андрогенетической алопеции по женскому типу	104
<i>Бьянка Мария Пирачини, Аврора Алессандрини</i>	
Глава 8. Лечение диффузной алопеции	110
<i>Пьер Боханна</i>	
Глава 9. Лечение нерубцовой ограниченной алопеции	119
<i>Ральф М. Трюб</i>	
Глава 10. Травматическая алопеция	135
<i>Пьер Боханна</i>	
Глава 11. Лечение приобретенной первичной рубцовой алопеции	144
<i>Сальвадор Виллабланка, Хуан Феррандо</i>	
Глава 12. Лечение определенных видов алопеции у афроамериканцев	173
<i>Пьер Боханна</i>	

Глава 13. Лечение определенных видов алопеции у азиатов <i>Дамкерна Патомванич</i>	187
Глава 14. Трансплантация волос при реконструкции лица и кожи головы <i>Альфонсо Баррера</i>	211
Глава 15. Трансплантация волос при эстетической хирургии волос кожи головы и тела <i>Пьер Боханна, Эрик Боханна</i>	224
Глава 16. Имплантация фолликулярных клеток: свежие данные по клонированию волос <i>Джерри Э. Кули</i>	255
Глава 17. Обогащенная тромбоцитами плазма и стволовые клетки <i>Гилберт Амгар, Джозеф Греко, Фабио Ринальди</i>	263
Глава 18. Дополнительные методы лечения при алопеции: искусственные имплантаты волос, дермопигментация, протезы и камуфляж волос <i>Пьер Боханна, Софи Касадио</i>	285
Глава 19. Косметика для волос <i>Клод Буйон, Мишель Версхоре</i>	301
Предметный указатель	316

Глава 1. Биология волосяного фолликула

Ульрике Блюме-Пейтави, Варвара Канти, Анника Фогт

ВВЕДЕНИЕ

Физиологические функции волос весьма разнообразны и варьируют начиная от защитной [например, защита от ультрафиолетового (УФ) излучения, изоляция от холода, механическая защита] и заканчивая чувствительной, тактильной, а также декоративной и гендерно-определяющей. Рост волос играет важную роль в социальной и половой коммуникации, а их выпадение может иметь пагубное влияние на качество жизни пациентов. Понимание биологии волосяного фолликула, процесса его роста, в том числе регуляции цикла волос, является ключевым моментом при рекомендациях к лечению алопеций.

Несмотря на появление новых методов лечения, регуляция и нарушение цикла роста волос, приводящее к алопеции, до сих пор не вполне ясны и неконтролируемы. Лучшее понимание биологии волоса и патогенетических механизмов их заболеваний позволило бы разработать новые подходы к лечению. Большинство клинически значимых болезней волос вызваны нарушением регуляции их цикла, дифференцировки и кератинизации, пигментации и иммунологии волосяного фолликула. В общем, комплексные механизмы физиологии волосяного фолликула изучены только частично. Современные знания основаны преимущественно на исследовании структуры и морфологии, а также на функциональном описании отдельных клеточных популяций. Вы-

явление медиаторов и объяснение взаимодействия комплекса «клетка–клетка» при регуляции цикла волоса могли бы открыть новые диагностические и терапевтические возможности. Цель данной главы — отразить актуальные аспекты биологии и патофизиологии волосяного фолликула и выявить их клиническое значение.

РАЗВИТИЕ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА

Волосяной фолликул состоит из эпидермального и дермального компонентов. Последний включает дермальный сосочек (ДС) и дермальное фиброзное влагалище, образующееся из комплекса мезенхимальных клеток, формирующихся непосредственно под эпителиальным матриксом волоса в начале развития фолликула. Эпидермальный матрикс растет вниз и образует крепление волоса как результат взаимодействия комплекса «эпидермис–дерма», который включает множество сигнальных путей, известных с момента эмбрионального развития, например, сигналы Hedgehog (Hh) и Wntless (Wnt). В дальнейшем для полного развития волосяного фолликула требуется комплексная последовательность ауто-, пара- и эндокринных сигналов как внутри, так и между эпидермисом и дермой. При эмбриогенезе развитие и дифференцировка волосяного фолликула обычно разделяются на восемь стадий, характеризующихся определенной морфологией (рис. 1.1).

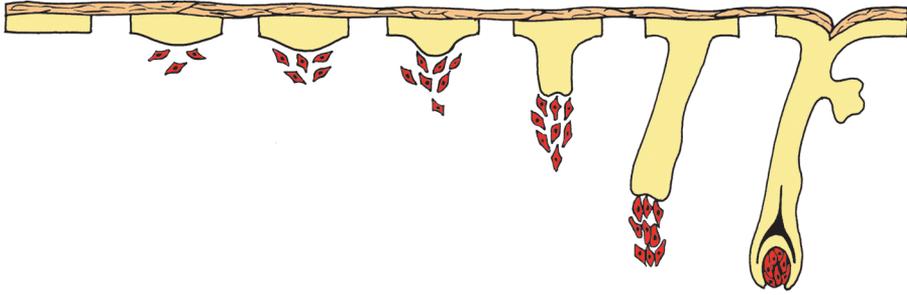


Рис. 1.1. Морфогенез волосяного фолликула человека. Образование волосяного фолликула — это результат сложных, последовательных сигнальных событий между мезенхимой дермы и вышележащим эпителием. Индукцию, органогенез и фазу клеточной дифференциации можно определить морфологически (с любезного разрешения Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. *Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle.* Berlin: Springer. 2008. P. 1–22)

АНАТОМИЯ ПИЛОСЕБАЦИОННОГО КОМПЛЕКСА И ВИДЫ ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ

В структуру пилосебационного комплекса входят более 20 различных клеточных популяций, включающих волосяной фолликул совместно с сальной железой и мышцей, поднимающей волос, а также смежную систему кровоснабжения волосяного фолликула (рис. 1.2).

Волосяные фолликулы состоят из постоянного верхнего сегмента (фолликулярной воронки и перешейка), а также переменного нижнего сегмента фолликула и луковицы, постоянно обновляющегося в течение цикла волоса. Морфологическая разделительная линия между этими двумя компонентами лежит непосредственно под областью выпуклости и местом вплетения мышцы, поднимающей волос.

Воронка простирается от поверхности кожи к месту впадения протока сальной железы в волосяной канал. Поверхностная часть воронки волосяного фолликула (акроинфундибулум) выстлана интактным эпидермисом с хорошо развитым роговым и зернистым

слоем. Непрерывная дифференцировка эпидермиса происходит по направлению к перешейку нижней части воронки (инфраинфундибулум).

Перешеек простирается от места вплетения мышцы, поднимающей волос (зона выпуклости), к месту входа протока сальной железы. Область выпуклости представляет собой специальный отдел наружного корневого влагалища, формирующего нишу для эпителиальных и нейроэктодермальных стволовых клеток, а также различных популяций незрелых клеток, в том числе незрелых клеток Лангерганса (Langerhans), тучных клеток, предшественников меланоцитов.

Луковица волоса определяется посредством положения дермального сосочка и содержит специализированные мезенхимальные клетки с важными индуктивными свойствами, а также петли капилляров для обеспечения питания. Сосочек окружен недифференцированными, активно пролиферирующими матриксными клетками, дающими начало волосяному стержню и внутреннему корневому влагалищу. Влагалища формируют concentрические слои,

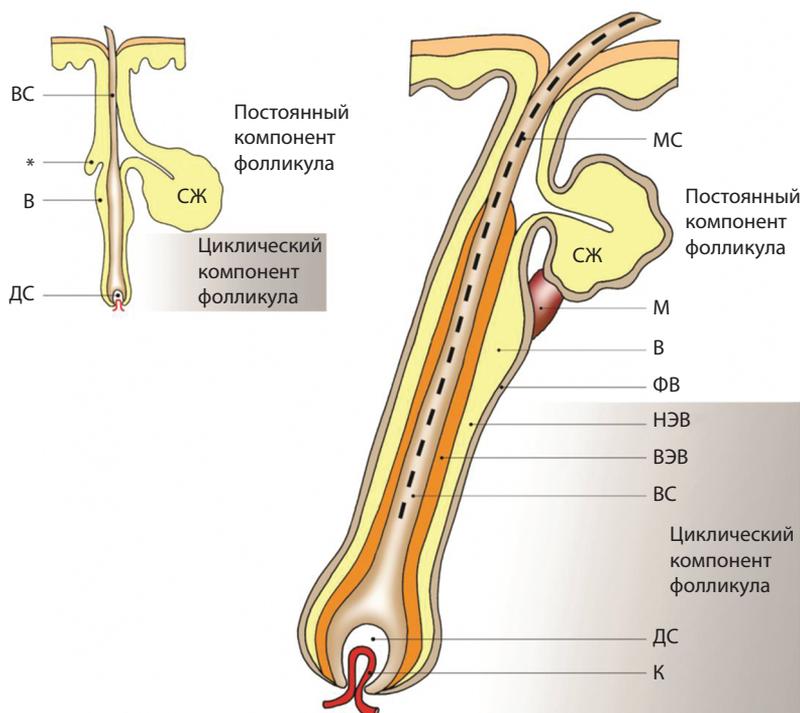


Рис. 1.2. Анатомия пилосебационного комплекса. Все волосяные фолликулы имеют похожее строение. Фолликул совместно с сальной железой (СЖ) и мышцей, поднимающей волос (М), является частью так называемого пилосебационного комплекса. Фиброзное влагалище (ФВ), наружное и внутреннее эпителиальные влагалища (НЭВ, ВЭВ) образуют концентрические слои, в которые помещен волосяной стержень (ВС). Рост волоса является следствием пролиферативной активности кератиноцитов матрикса в луковице, расположенной над дермальным сосочком (ДС). Дермальный сосочек представляет собой скопление специализированных мезенхимальных клеток с важными индуктивными свойствами. Он также обеспечивает питание через петлю капилляра (К), которая особенно выражена в фолликулах терминальных волос. Необходимо отличать постоянный поверхностный и временный циклический компоненты волосяного фолликула, включающего луковицу. Морфологическая разделительная линия между этими двумя компонентами лежит под выпуклостью (В) и местом вплетения мышцы, поднимающей волос (М). Однако размер и форма фолликулов отличаются в зависимости от локализации на теле и потенциальных функций. Например, в фазу анагена фолликулы пушковых волос заушной области (слева) примерно в 6 раз короче фолликулов терминальных волос кожи головы (справа). Каждый фолликул имеет свои характерные черты. В отличие от стержней терминальных волос стержни пушковых волос обычно лишены мозгового слоя (МС). Однако в фолликулах пушковых волос можно обнаружить чехловидные эпителиальные структуры (*) (с любезного разрешения Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22)

окружающие волосяной стержень. Наружное корневое влагалище простирается от клеток матрикса в волосяной луковице к уровню впадения протока сальной железы. Клетки наружного корневого влагалища содержат хорошо вакуолизированную цитоплазму с большим количеством гликогена. Под перешейком наружное корневое влагалище не кератинизировано. Однако на уровне перешейка, где распадается внутреннее корневое влагалище, наружное корневое влагалище ороговеет без образования гранул. Наружное корневое влагалище продуцирует множество разнообразных медиаторов, гормонов и рецепторов. Внутреннее корневое влагалище состоит из трех слоев: Генле (Henle), Гексли (Huxley) и кутикулы. Все они ороговевают и придают форму волосяному стержню. Мезенхимальный футляр отделен от эпителиальных корневых влагалищ стекловидной или базальной мембраной. Весь комплекс окружен густой сосудистой сетью. Свободные нервные окончания образуют манжету и лежат в основе интенсивных пилоневральных взаимодействий.

Волосяное волокно состоит из белков кератинов, устроенных в виде двухфазного внутриклеточного комплекса, состоящего из волокон кератина внутри матрикса, богатого серой. Видимый стержень терминального фолликула состоит из трех слоев: коркового слоя, кутикулы и мозгового слоя. Корковый слой содержит меланосомы, определяющие цвет волосяного стержня. Гомогенные овальные гранулы эумеланина и пластинчатые гранулы феомеланина в различных сочетаниях и плотности образуют широкий цветовой спектр волос. Самый поверхностный слой, кутикула, состоит из нескольких слоев корнеоцитов. Он очень тонкий и прозрачный, что позволяет свету проникать к пигментам коркового вещества.

Общее количество фолликулов у каждого конкретного человека определено при рождении и составляет от 2 до 5 млн, 100–150 тыс. из которых расположены на коже головы. Число фолликулов кожи головы различается в зависимости от кожи, цвета волос и этнической принадлежности индивида (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Типичное количество фолликулов на коже головы

Тип	Количество
Европеец со светлыми волосами	130 000
Европеец с темно-коричневыми/черными волосами	110 000
Европеец с рыжими волосами	90 000
Африканец (афроамериканец)	90 000
Азиат (Дальний Восток)	90 000

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

У человека все фолликулы формируются при эмбриональном развитии, после рождения новые не появляются. Следовательно, с возрастом меняется их плотность на различных участках тела (табл. 1.2, 1.3). Более того, тип волос зависит от возраста, пола и локализации фолликулов (табл. 1.4). Структурно и функционально различают лануго, пушковый и терминальный волосы. Они отличаются друг от друга диаметром стержня, длиной, пигментацией, характеристиками множественных концентрических клеточных слоев, формирующих стержень (фиброзное, а также внутреннее и наружное эпителиальное влагалище) (табл. 1.5).

Все виды волосяных фолликулов представлены одинаковыми частями пилосебационного комплекса. Однако они

Таблица 1.2. Зависимость плотности волосяных фолликулов от возраста (отсутствие алопеции)

Локализация	Средняя плотность волосяных фолликулов на коже, см ²
Волосистая часть головы доношенного плода	1135
Волосистая часть головы взрослого	615
Лоб доношенного плода	1060
Лоб взрослого	765
Бедро доношенного плода	480
Бедро взрослого	55

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

Таблица 1.3. Оценочное количество волосяных фолликулов на коже в зависимости от участка тела

Локализация	Количество фолликулов
Голова	1 000 000
Туловище	425 000
Верхние конечности	220 000
Нижние конечности	370 000
Приблизительно всего	2 000 000

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

различаются по размеру и соотношению волосяного и сального компонентов. Лануго, первые волосы на теле, формирующиеся в эмбриональном периоде, являются тонкими, мягкими, шелковистыми, слабопигментированными, с отсутствием мозгового вещества в центре. Пушковые волосы диаметром до 30 мкм лишены мозгового вещества, тонкие, слабопигментированные и обычно имеют длину не более 2 см. Их фолликулы имеют небольшие размеры и располагаются в верхней трети эпидермиса. Фолликулы терминальных волос наиболее пигментированы, достигают нижней

части дермы и даже подкожно-жировой клетчатки, продуцируют волосы диаметром 50–100 мкм. В среднем диаметр волокна меньше у блондинов, чем у темноволосых индивидуумов, и длиннее у африканцев и азиатов (табл. 1.6). Более того, стержни волоса могут иметь форму от округлой до эллипсоидной в зависимости от этнической принадлежности.

Ресницы представляют собой особый тип волос: у них наибольший диаметр из всех волос на теле, относительно короткая фаза активного роста, выраженная пигментация, обычно сохраняющаяся до старости.

ЦИКЛ РОСТА ВОЛОСА

Цикл роста волоса (рис. 1.3) включает комплексное ремоделирование и регенерацию всей нижней непостоянной части волосяного фолликула. У человека регуляция цикла не синхронизирована. Каждый отдельный волосяной фолликул непрерывно в течение своей жизни проходит стадию роста (анаген), регрессии (катаген) и покоя (телоген). Недавно открыта еще одна фаза, во время которой волосяной стержень активно выпадает из фолликула, находящегося в фазе телогена (экзоген).

Таблица 1.4. Различные типы терминальных волос у человека

Тип	Типичный диапазон длины, мм	Описание
Волосы кожи головы	100–1000	Несрезанный волос имеет мозговой слой с суженным кончиком
Брови и ресницы	5–10	Курчавый волос с мозговым слоем и заостренным кончиком
Борода и усы	50–300	Сложные медуллярные процессы, нерегулярные по структуре, тупой кончик
Волосы на теле	5–60	Неравномерный мозговой слой, тонкий кончик
Лобковые волосы	10–60	Грубые, изломанные, неравномерные, с асимметричным поперечным сечением
Подмышечные волосы	10–50	Грубые, изломанные в меньшей степени, чем лобковые, тупоконечные, часто истертые вследствие трения

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

Таблица 1.5. Типичные характеристики волоса

Тип	Диаметр, мкм	Длина, см
Лануго	<30	>2
Пушковый волос	<30	<2
Промежуточный волос	30–60	>2
Терминальный волос	>50	>2

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

Таблица 1.6. Диаметр терминального волоса

Тип	Типичный диапазон диаметра, мкм
Европеец со светлыми волосами	40–80
Европеец с темно-коричневыми/черными волосами	50–90
Европеец с рыжими волосами	50–90
Африканец (афроамериканец)	60–100
Азиат (Дальний Восток)	80–120

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

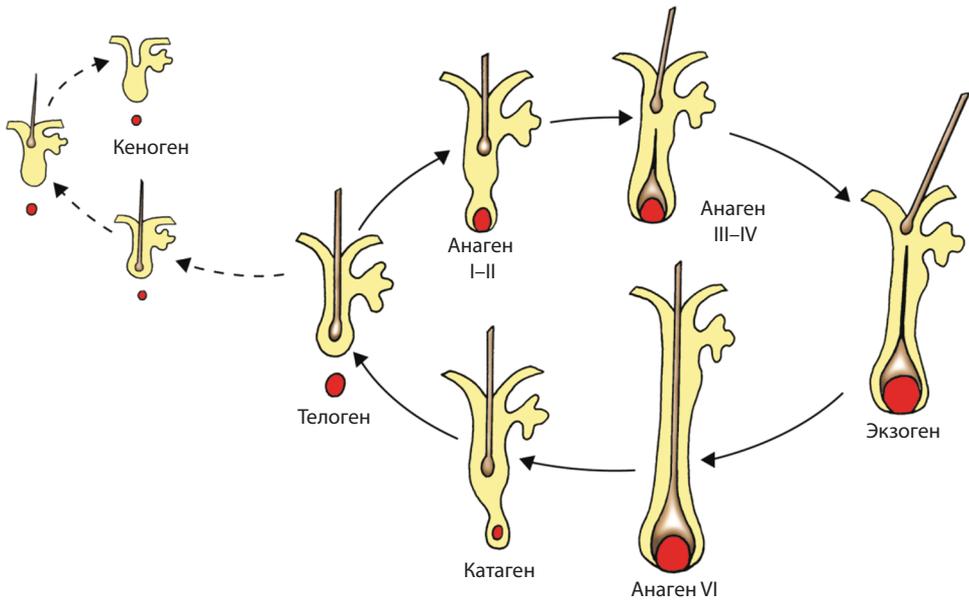


Рис. 1.3. Цикл волоса. В течение одного цикла роста волоса происходит полное ремоделирование непостоянной части волосяного фолликула, контролируемое тонко настроенными изменениями в местной сигнальной среде. Традиционно выделяют три фазы роста волоса: фазу роста (анаген I–III), фазу регресса (катаген), фазу покоя (телоген). Последние исследования показали, что выпадение является активным процессом. Для описания этого явления введен термин «экзоген». Также выявлен еще один феномен в цикле волоса — пустые волосяные фолликулы после выпадения стержней. Следующий интервал цикла волоса, при котором фолликул остается пустым после выпадения волоса в фазе телогена и до появления нового волоса в фазе анагена, называется кеногеном (с любезного разрешения Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. *Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle.* Berlin: Springer. 2008. P. 1–22)

Анаген

Во время фазы анагена волос активно растет, формируя свое основное вещество из клеток фолликула.

Метаболически активные и делящиеся клетки над и вокруг дермального сосочка фолликула формируются из кератиноцитарного матрикса и растут вверх, образуя волосяной стержень. Во время данной фазы происходит рост и пролиферация всех фолликулярных клеток во всех эпителиальных компартментах с наибольшей активностью и чувствительностью к ядам и токсическим воз-

действиям, наблюдаемым в клетках матрикса.

Катаген

За анагеном следует короткая фаза регрессии — катаген. Она характеризуется прекращением продукции белка и пигмента, инволюцией фолликула и существенной перестройкой внеклеточного матрикса. Выраженный апоптоз (запрограммированная смерть клетки) непостоянной, или временной, части фолликула, расположенной под луковицей, приводит к его регрессии и образо-

ванию фиброзного тяжа. Катаген — первый компонент первого цикла волоса после морфогенеза.

Телоген

Во время телогена волосяной фолликул претерпевает полный регресс, что приводит к полному разрыву между постоянными и непостоянными его частями, к уменьшению размера примерно наполовину, расположению не глубже чем в верхней части дермы. Волосяные влагалища втягиваются с формированием волоса с колбовидной луковицей. Округлый ДС располагается на расстоянии, мигрируя в дерму и ожидая следующего сигнала в период раннего анагена для миграции через растущий вниз нижний сегмент постоянной части волосяного фолликула. Эпителиальные клетки нижнего фолликула, находящегося в ранней фазе телогена, не синтезируют активно дезоксирибонуклеиновую и рибонуклеиновую кислоты. Также наблюдается значительное снижение объема внеклеточного матрикса дермального сосочка. Волосы с телогеновой луковицей могут месяцами сохраняться в этом эпителиальном мешке до начала фазы экзогена.

Экзоген

Недавние исследования показали, что выпадение волосяного стержня является тщательно контролируемым активным процессом (фаза экзогена), отличающимся от фазы покоя во время фазы телогена. Фактически, вследствие более детального изучения этого процесса, было предположено, что предыдущая теория, говорящая, что вновь сформированный стержень волоса выталкивает наружу стержень, находящийся в состоянии покоя, маловероятна. Было показано, что пока анагеновые и телогеновые волосы плотно прикреплены к фолликулу, во-

лосы в фазе экзогена пассивно удерживаются внутри фолликула. Различие в строении корня волоса в фазе экзогена и телогена позволяет предположить, что экзогенный процесс включает протеолитические события, происходящие между подвижными клетками основания телогеновой шахты.

Кеноген

При исследовании с помощью фототрихограммы после выпадения стержня были обнаружены пустые волосяные фолликулы. Для описания интервала, при котором после вытеснения телогенового волоса и до появления нового анагенового волоса фолликул остается пустым, предложен термин «кеноген». Кеноген может быть воспроизведен на здоровой коже. Однако отмечается, что его частота и длительность больше у пациентов с АГА, а также то, что только часть фолликулов вступает в эту фазу. До сих пор остается неясным, какие сигналы способствуют развитию кеногена.

Продолжительность жизненного цикла волоса

Продолжительность различных фаз зависит от типа и локализации волосяного фолликула (табл. 1.7, 1.8). Обычно 80–85% волос на голове находится в фазе анагена, 2% — в фазе катагена, 10–15% — телогена. Анаген у фолликулов кожи головы обычно длится от 2 до 6 лет и является основным определяющим фактором максимальной длины волос. Однако в области конечностей у фолликулов терминальных волос анаген может длиться всего несколько недель. Длительность анагена фолликулов области бровей — всего 70 дней, в то время как ресницы растут 100–150 дней. Длительность телогена также является важным аспектом в понимании после-

довательности изменений во время цикла роста волоса. Фолликулы на теле, по сравнению с фолликулами на коже головы, характеризуются большей частотой и длительностью телогена. В физиоло-

гических условиях каждый волосной фолликул в течение своей жизни претерпевает циклические изменения, но с возрастом наблюдается уменьшение продолжительности анагена.

Таблица 1.7. Зависимость длительности цикла волоса от локализации на теле

Локализация	Стадия роста волоса	Характерная продолжительность
Кожа головы	Анаген	2–6 года
	Катаген	2–3 нед
	Телоген	3 мес
Борода	Анаген	4–14 нед
	Телоген	10–18 нед
Верхние конечности	Анаген	6–12 нед
	Телоген	7–13 нед
Нижние конечности	Анаген	19–26 нед
	Телоген	13–34 нед

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

Таблица 1.8. Скорость роста терминальных волос у взрослых

Локализация	Обычная скорость роста в сутки, мм
Подбородок	0,38
Кожа головы	0,35
Подмышечная область	0,30
Бедро	0,20
Брови	0,16

Источник: Springer Science + Business Media. Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Hair Growth and Disorders, Biology of the hair follicle. Berlin: Springer. 2008. P. 1–22.

РЕГУЛЯЦИЯ РОСТА ВОЛОСА

Волосной фолликул характеризуется циклическим ростом. В отличие от других видов млекопитающих, у людей цикл роста волосных фолликулов ли-

шен синхронности, несмотря на то что во внутриутробном периоде все фолликулы находятся в одной фазе цикла. В современной литературе широко пересмотрены взгляды на регуляцию роста волос. Наша цель — обобщить основные понятия об участии главных сигнальных путей в цикле роста волоса. Для координированной регуляции цикла роста волоса необходимы эпителиально-мезенхимальные взаимодействия между стволовыми клетками волосного фолликула и клетками дермального сосочка. Основная функция внутреннего корневого влагалища — формирование структур. Наружное корневое влагалище воспринимает регуляторные функции посредством тесного контакта с антигенпредставляющими клетками и меланоцитами.

Реципрокные взаимодействия между эпителиальными и мезенхимальными

клеточными популяциями известны на примере органогенеза. Таким образом, в волосяном фолликуле взрослого человека экспрессируются компоненты путей передачи сигнала, связанные с формированием структур. Лиганд *sonic hedgehog* (*Shh*) экспрессируется в дистальном отделе эпителиальной части волосяного фолликула. Также в фолликулах взрослых людей можно обнаружить экспрессию связанных генов-мишеней, таких как фактор транскрипции *Gli*. Для правильного течения цикла роста крайне важна координация разных сигнальных путей. Временная экспрессия *Shh* может запустить фазу анагена, в то время как постоянная активация этого пути передачи сигнала — важный фактор в патогенезе базальноклеточной карциномы. В регуляции цикла волоса играет роль широкий спектр факторов роста, в том числе эпидермальный фактор роста (*epidermal growth factor, EGF*), фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста- β , а также различные цитокины. В то же время имеют место параллельные взаимодействия между различными путями передачи сигнала, например, взаимодействие между сигнальными путями рецептора эпидермального фактора роста *EGFR* и *Wnt*/ β -катенином: *EGF* регулирует транскрипцию *E-кадгерина* путем активации *Src*-киназы, что позволяет регулировать *Wnt*-опосредованные сигналы через β -катенин.

Центральным местом регуляции является ДС, обеспечивающий соседние герминативные эпителиальные клетки и матрикс кератиноцитов ярко выраженной сосудистой системой. Мезенхимальные клетки сосочка дермы экспрессируют фактор роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и, возможно, включены в циклическую перестройку сосудистой систе-

мы и внеклеточного матрикса. *In vitro* было показано, что клетки дермального сосочка способны к базальной экспрессии закиси азота. Возможно, этот процесс стимулирует 5 α -дигидротестостерон (ДГТ), что подчеркивает важность участия гормональных стимулов в регуляции цикла волоса.

Гормональное влияние

Один и тот же волосяной фолликул во внутриутробном периоде способен продуцировать лануго, в детстве — пушковый волос, а во взрослом возрасте — терминальный волос. Патологическое повышение уровня андрогенов в сыворотке, как, например, в случае гирсутизма при адреналовой гиперфункции, или эстрогенов, прогестерона и пролактина приводит к удлинению анагена. Различные рецепторы и гормонометаболизирующие ферменты обуславливают комплексную реакцию и отчасти противоречивую схему реакции фолликула в зависимости от возраста, локализации и пола. Например, существует поэтапный ответ волос определенной области на действие андрогенов: волосы височной и затылочной областей кожи головы, а также брови и ресницы к ним нечувствительны. Рост фолликулов паховой и подмышечных областей стимулируется низким уровнем андрогенов, а то время как андрогензависимые волосы на лице у мужчин растут при воздействии высоких доз данного гормона. Врожденная специфическая чувствительность к гормональным стимулам сохраняется и после трансплантации (принцип, называемый *донорской доминантой*). Именно поэтому андрогеннезависимые/нечувствительные волосяные фолликулы с затылочной области кожи головы можно успешно пересадить в андрогеночувствительные участки, где развивается облысение по мужскому типу (лобная,

теменная области, граница роста волос), где они продолжают расти. Фолликулы человека экспрессируют самые разнообразные метаболизирующие стероидные ферменты, например, ароматазу, 5 α -редуктазу, стероидную сульфатазу, 5,3 β - и 17 β -гидроксистероидную дегидрогеназу. В зависимости от конкретной изоформы, а также от наличия субстрата активность этих ферментов может местно влиять на уровень перифолликулярного гормона. Следовательно, местный дисбаланс в этом равновесии без изменения уровня гормонов в сыворотке может приводить к клинически значимому нарушению роста волос, такому, например, как АГА.

Пигментация волос

Пигментация также зависит от цикла волоса, и в основе ее лежат эндо-, пара- и аутокринные механизмы. Хотя меланоциты можно обнаружить в различных отделах анагенового фолликула, меланогенетически активные клетки находятся прежде всего в волосистой луковице. Меланогенез волосистой фолликула тесно связан с циклом роста волоса вследствие тщательно скоординированных эпителиальных, мезенхимальных и нейроэктодермальных взаимодействий. К концу каждого цикла меланоциты уменьшают выработку меланина и втягивают свои дендриты, что приводит к временному поседению — проксимальный конец телогенового волосистого волокна становится неокрашенным. С возрастом активность меланоцитов, а также число допа-положительных меланоцитов снижается, что приводит к появлению седых волос. Более того, фолликулярные меланоциты могут заменять интерфолликулярные меланоциты. При нарушениях пигментации, например витилиго, фолликулярные меланоциты активно включаются в репиг-

ментацию интерфолликулярного эпидермиса. Проопиомеланокортин α -, β -, γ -меланоцитстимулирующий гормон и кортикотропин (адренкортикотропный гормон) являются важными регуляторами пигментации. Характеристики цвета волос связаны с полиморфизмом рецептора меланокортина [1]. Помимо данного рецептора, в волосистой фолликуле человека можно обнаружить коэкспрессию кортикотропин-релизинг-гормона и матричной рибонуклеиновой кислоты из α -меланоцитстимулирующего гормона, и даже адренкортикотропный гормон. Эти данные подтверждают результаты экспериментальных исследований на животных, в результате которых было показано, что фолликул является не только органом-мишенью для меланокортинов, но также местом синтеза кортикотропин-релизинг-гормона и проопиомеланокортина. Это можно рассматривать как экспрессию потенциальной регуляторной системы фолликула, связанной не только с регуляцией пигментации, но также с ростом волоса, перифолликулярной иммунной системой и медиацией стрессовых реакций. Расположение густого перифолликулярного адренергического и чувствительного нервного сплетения, а также перифолликулярных клеток Меркеля и тучных клеток, чувствительных к нейротропину, в зоне bulge (выпуклости) также подчеркивает важность пилоневральных взаимодействий в контроле и цикле роста фолликула.

Иммунная система

Волосистой фолликул представляет собой физиологическую брешь в кожном барьере. Соответственно, особенно большая плотность антигенпредставляющих клеток обнаруживается вокруг верхней части фолликула, который, таким образом, выступает местом активного взаимодействия между иммунной

системой и микробными возбудителями или аллергенами. Волосяной фолликул представляет собой резервуар дендритных клеток, из которых фолликулярные клетки Лангерганса могут способствовать повторному заселению участков кожи, подверженных воздействию УФ-лучей типа В. В отличие от высокой плотности антигенпредставляющих клеток в верхней части фолликула, в волосяной луковице в стадии анагена обнаруживается очень малое количество интраэпителиальных Т-клеток, клеток Лангерганса и молекул главного комплекса гистосовместимости I. Ультраструктурные исследования выявили потенциальную роль клеток Лангерганса в секвестрации пигмента во время ранней фазы катагена. У пациентов с гнездной алопецией (ГА) в волосяных фолликулах обнаружена повышенная экспрессия главного комплекса гистосовместимости I, а также связанная с меланогенезом аутоантигенпрезентация с активацией CD8⁺-клеток. Таким образом, возможным фактором в патогенезе ГА может явиться дисфункция с потерей перибульбарной иммунной привилегии.

Фолликулярные стволовые клетки

Волосяной фолликул способен производить множество клеточных популяций во время каждого цикла. Эта возможность связана с наличием мультипотентных, достаточно недифференцированных стволовых клеток взрослого организма, находящихся в стадии покоя и образующих предшественников, временно развивающиеся клетки, которые обеспечивают дальнейшую пролиферацию и дифференцировку в различные типы клеток. Более того, реэпителизация дефектов эпидермиса часто исходит из волосяного фолликула. Точная локализация ответственных за это стволовых клеток до сих пор неизвестна. Экспе-

риментальные данные показали, что наименее интенсивно делящиеся клетки кожи локализуются в области bulge. Обсуждается вопрос о том, что наружное корневое влагалище также является местом скопления стволовых клеток. Возможная роль мезенхимальных стволовых клеток становится центром научного интереса. В экспериментальных исследованиях на животных, у которых наблюдалась высокая плотность фолликулов, при заживлении ран наблюдались различия, связанные или зависящие от цикла волоса. Мезенхимальные клетки волосяного фолликула также, по видимому, оказывают положительное влияние на качество заживления раны, поэтому предполагается, что фиброзное влагалище является возможным местом нахождения клеток-предшественников. Мезенхимальные клетки дермального сосочка обнаруживают высокую индуктивную силу и способны индуцировать фолликулогенез после трансплантации путем взаимодействия с эпителиальными клетками питающей ткани. Более того, мезенхимальные клетки дермального сосочка и фиброзного влагалища активно продуцируют гематопоэтические клетки *in vivo* и *in vitro*, в то время как эпителиальные клетки фолликула этого не осуществляют.

Фолликулярная пенетрация

Волосяные фолликулы занимают значительную часть площади поверхности кожи. Их плотность на лбу составляет более 400 пушковых волос на квадратный сантиметр и более 93 — на спине. Эпителий акроинфундибулума кератинизирован и относительно непроницаем, как и эпителий межфолликулярного эпидермиса, тогда как корнеоциты в низлежащих частях фолликула более хрупкие, маленькие и образуют лишь неполноценный барьер. Эксперимен-

тально было показано, что вживление рассеченных волосяных фолликулов в реконструированную кожу значительно увеличивает проникновение таких веществ, как гидрокортизон. Более того, выявлена корреляция между пенетрацией местно нанесенных веществ и продукцией кожного сала, а также активностью роста фолликулов. Это наблюдение послужило основанием для разработки лекарственных препаратов и систем-носителей для точечного воздействия на фолликулы. Именно поэтому эти данные о пенетрации в фолликул и через него в зависимости от локализации, пола, активности роста имеют большое практическое значение и влияют на наружную дерматологическую терапию и развитие чрескожных (транскутанных) аппликационных систем.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В настоящее время развитие новых стратегий контроля над циклом фолликула занимает центральное место в исследовании волос. Разработано большое количество новых молекул и систем доставки. Трудности в исследовании лечения алопеций включают понимание и контроль за передачей сигналов и их регуляторных генов для индуцирования и/или продления анагена и укорочения телогена. Глубокое знание биологии волосяного фолликула может способствовать точному контролю/селективному воздействию локальных регуляторных систем и развитию новых терапевтических подходов к выпадению волос, основанных на молекулярных доказательствах, а не на чисто эмпирических данных.

ЛИТЕРАТУРА

- Baker R.E., Murray P.J. Understanding hair follicle cycling: a systems approach // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2012. Vol. 22. P. 607–612.
- Blume-Peytavi U., Vogt A. Human hair follicle: reservoir function and selective targeting // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, suppl. 2. P. 13–17.
- Breitkopf T., Leung G., Yu M. et al. The basic science of hair biology: what are the causal mechanisms for the disordered hair follicle? // *Dermatol. Clin.* 2013. Vol. 31. P. 1–19.
- Conrad F., Ohnemus U., Bodo E., Bettermann A., Paus R. Estrogens and human scalp hair growth — still more questions than answers // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122. P. 840–842.
- Courtois M., Loussoarn G., Hourseau S., Grolhier J.F. Periodicity in the growth and shedding of hair // *Br. J. Dermatol.* 1996. Vol. 134. P. 47–54.
- Das B.M. A study of cross sections of head hair from some caucasoid and mongoloid populations of Assam, India // *Z. Morphol. Anthropol.* 1974. Vol. 65. P. 324–328.
- Das-Chaudhuri A.B., Chopra V.P. Variation in hair histological variables: medulla and diameter // *Hum. Hered.* 1984. Vol. 34. P. 217–221.
- Driskell R.R., Clavel C., Rendl M., Watt F.M. Hair follicle dermal papilla cells at a glance // *J. Cell Sci.* 2011. Vol. 124. P. 1179–1182.
- Duverger O., Morasso M.I. To grow or not to grow: hair morphogenesis and human genetic hair disorders // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013. Vol. 25–26. P. 22–33.
- Elliott K., Stephenson T.J., Messenger A.G. Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: implications for the control of hair follicle size and androgen responses // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol. 113. P. 873–877.
- Fuchs E. Scratching the surface of skin development // *Nature.* 2007. Vol. 445. P. 834–842.
- Fuchs E., Horsley V. More than one way to skin // *Genes Dev.* 2008. Vol. 22. P. 976–985.
- Ito T. Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions // *J. Dermatol. Sci.* 2010. Vol. 60. P. 67–73.
- Jahoda C.A., Christiano A.M. Niche crosstalk: Intercellular signals at the hair follicle // *Cell.* 2011. Vol. 146. P. 678–681.
- Kligman A.M. The human hair cycle // *J. Invest. Dermatol.* 1959. Vol. 33. P. 307–316.
- Kligman A.M. Pathologic dynamics of human hair loss. I. Telogen effluvium // *Arch. Dermatol.* 1961. Vol. 83. P. 175–198.
- Krause K., Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2006. Vol. 25. P. 2–10.
- Lademann J., Otberg N., Richter H. et al. Investigation of follicular penetration of topically applied

- substances // *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* 2001. Vol. 14, suppl. 1. P. 17–22.
- Lako M., Armstrong L., Cairns P.M. et al. Hair follicle dermal cells repopulate the mouse haematopoietic system // *J Cell Sci.* 2002. Vol. 115. P. 3967–3974.
- Langbein L., Schweizer J. Keratins of the human hair follicle // *Int. Rev. Cytol.* 2005. Vol. 243. P. 1–78.
- Li A. The biology of melanocyte and melanocyte stem cell // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2014. Vol. 46. P. 255–260.
- Loussouarn G., El Rawadi C., Genain G. Diversity of hair growth profiles // *Int. J. Dermatol.* 2005. Vol. 44, suppl. 1. P. 6–9.
- Maderson P.F. Born in a follicle — a historical perspective // *Differentiation.* 2004. Vol. 72. P. 466–473.
- Mecklenburg L., Tobin D.J., Muller-Rover S. et al. Active hair growth (anagen) is associated with angiogenesis // *J. Invest. Dermatol.* 2000. Vol. 114. P. 909–916.
- Messenger A.G. The control of hair growth: an overview // *J. Invest. Dermatol.* 1993. Vol. 101. P. 4S–9S.
- Mikkola M.L. Genetic basis of skin appendage development // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2007. Vol. 18. P. 225–236.
- Mirmirani P. Hormonal changes in menopause: do they contribute to a «midlife hair crisis» in women? // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, suppl. 3. P. 7–11.
- Nishimura E.K. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation // *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011. Vol. 24. P. 401–410.
- Ohyama M., William J. Cunliffe scientific awards. Advances in the study of stem-cell-enriched hair follicle bulge cells: a review featuring characterization and isolation of human bulge cells // *Dermatology.* 2007. Vol. 214. P. 342–351.
- Otberg N., Richter H., Schaefer H. et al. Variations of hair follicle size and distribution in different body sites // *J. Invest. Dermatol.* 2004. Vol. 122. P. 14–19.
- Pasolli H.A. The hair follicle bulge: a niche for adult stem cells // *Microsc. Microanal.* 2011. Vol. 17. P. 513–519.
- Patzelt A., Lademann J. Drug delivery to hair follicles // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013. Vol. 10. P. 787–797.
- Paus R., Arck P., Tiede S. (Neuro-)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008. Vol. 288. P. 38–51.
- Paus R., Foitzik K. In search of the «hair cycle clock»: a guided tour // *Differentiation.* 2004. Vol. 72. P. 489–511.
- Paus R., Peters E.M., Eichmuller S., Botchkarev V.A. Neural mechanisms of hair growth control // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1997. Vol. 2. P. 61–68.
- Pecoraro V., Astore I., Barman J.M. Cycle of the scalp hair of the new-born child // *J. Invest. Dermatol.* 1964. Vol. 43. P. 145–147.
- Peters E.M., Arck P.C., Paus R. Hair growth inhibition by psychoemotional stress: a mouse model for neural mechanisms in hair growth control // *Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 15. P. 1–13.
- Plonka P.M., Passeron T., Brenner M. et al. What are melanocytes really doing all day long...? // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. P. 799–819.
- Rancan F., Blume-Peytavi U., Vogt A. Utilization of biodegradable polymeric materials as delivery agents in dermatology // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2014. Vol. 7. P. 23–34.
- Randall V.A., Botchkareva N.V. The biology of hair growth // *Cosmetics Applications of Laser and Light-Based Systems* / ed. G. Ahluwalia. Boston: Elsevier Science, 2009. P. 3–35.
- Randall V.A., Hibberts N.A., Thornton M.J. et al. The hair follicle: a paradoxical androgen target organ // *Horm. Res.* 2000. Vol. 54. P. 243–250.
- Randall V.A., Hibberts N.A., Thornton M.J. et al. Do androgens influence hair growth by altering the paracrine factors secreted by dermal papilla cells? // *Eur. J. Dermatol.* 2001. Vol. 11. P. 315–320.
- Rippa A.L., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Tersikh V.V. The role of integrins in the development and homeostasis of the epidermis and skin appendages // *Acta Naturae.* 2013. Vol. 5. P. 22–33.
- Rogers G.E. Hair follicle differentiation and regulation // *Int. J. Dev. Biol.* 2004. Vol. 48. P. 163–170.
- Rook A. Hair II: Racial and other genetic variations in hair form // *Br. J. Dermatol.* 1975. Vol. 92. P. 599–600.
- Schlake T. Determination of hair structure and shape // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2007. Vol. 18. P. 267–273.
- Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R., Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan // *Curr. Biol.* 2009. Vol. 19. P. R132–R142.
- Schwartz J.R., Shah R., Krigbaum H. et al. New insights on dandruff/seborrheic dermatitis: the role of the scalp follicular infundibulum in effective treatment strategies // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165, suppl. 2. P. 18–23.

- Schweizer J., Langbein L., Rogers M.A., Winter H. Hair follicle-specific keratins and their diseases // *Exp. Cell Res.* 2007. Vol. 313. P. 2010–2020.
- Sehgal V.N., Srivastava G., Aggarwal A.K., Midha R. Hair biology and its comprehensive sequence in female pattern baldness: diagnosis and treatment modalities: Part I // *Skinmed.* 2013. Vol. 11. P. 39–45; quiz P. 45.
- Shimomura Y., Christiano A.M. Biology and genetics of hair // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2010. Vol. 11. P. 109–132.
- Slominski A., Wortsman J., Plonka P.M. et al. Hair follicle pigmentation // *J. Invest. Dermatol.* 2005. Vol. 124. P. 13–21.
- Stenn K. Exogen is an active, separately controlled phase of the hair growth cycle // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. Vol. 52. P. 374–375.
- Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. P. 449–494.
- Tadeu A.M., Horsley V. Epithelial stem cells in adult skin // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2014. Vol. 107. P. 109–131.
- Tobin D. Gerontobiology of the hair follicle // *Aging Hair* / eds R.M. Trüeb, D.J. Tobin. Berlin: Springer, 2010. P. 1–8.
- Tobin D.J., Paus R. Graying: Gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. P. 29–54.
- Vogt A., Blume-Peytavi U. [Biology of the human hair follicle. New knowledge and the clinical significance] // *Hautarzt.* 2003. Vol. 54. P. 692–698.
- Vogt A., Blume-Peytavi U. Selective hair therapy: bringing science to the fiction // *Exp. Dermatol.* 2014. Vol. 23. P. 83–86.
- Vogt A., Hadam S., Heiderhoff M. et al. Morphometry of human terminal and vellus hair follicles // *Exp. Dermatol.* 2007. Vol. 16. P. 946–950.
- Vogt A., Mandt N., Lademann J. et al. Follicular targeting — a promising tool in selective dermatotherapy // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2005. Vol. 10. P. 252–255.
- Vogt A., McElwee K.J., Blume-Peytavi U. Biology of the hair follicle // *Hair Growth and Disorders* / eds U. Blume-Peytavi, A. Tosti, R.M. Trüeb. Berlin: Springer, 2008. P. 1–22.
- Westgate G.E., Botchkareva N.V., Tobin D.J. The biology of hair diversity // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2013. Vol. 35. P. 329–336.
- Yang C.C., Cotsarelis G. Review of hair follicle dermal cells // *J. Dermatol. Sci.* 2010. Vol. 57. P. 2–11.