DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.18
УДК: 615.322+582.521.11

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОФІЗІОЛОГІЮ ВОГНИЩЕВОЇ АЛОПЕЦІЇ (огляд літератури)

Степаненко Р.Л. *https://orcid.org/0000-0001-8423-0388*
Литинська Т.О. *https://orcid.org/0009-0009-0046-444X*
Гумен А.О. *https://orcid.org/0009-0003-2503-0791*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

stepanenkorl@ukr.net

Актуальність. Вогнищева алопеція (ВА) є одним із найпоширеніших аутоімунних захворювань, що характеризується ризиком розвитку протягом життя близько 2% та поширеністю від 0,1% до 0,2%.. Відсутність універсально ефективного лікування створює значну медичну потребу. Зростаючий обсяг досліджень щодо ролі імунної системи, генетичних факторів та кишкової мікробіоти у патогенезі ВА відкриває нові перспективи для розробки цілеспрямованих терапевтичних підходів.

Ціль: розглянути складні механізми патогенезу вогнищевої алопеції, зокрема автоімунні процеси, вплив генетичних та середовищних чинників, а також можливі перспективн напрямки лікування.

Матеріали та методи. Використано дані з генетичних досліджень, клінічних спостережень та експериментальних моделей. Аналізовано результати молекулярно-біологічних та імунологічних досліджень, що стосуються механізмів імунної толерантності, ролі кишкової мікробіоти та взаємозв'язків з іншими автоімунними захворюваннями.

Результати. ВА пов'язана зі значним порушенням імунної толерантності, що призводить до аутоімунної атаки на волосяний фолікул. Генетичні зв'язки з іншими захворюваннями підтверджують гіпотезу про спільні механізми їх розвитку. Роль кишкової мікробіоти у виробленні імунної відповіді та модуляції запальних процесів демонструється на рівні експериментальних та клінічних досліджень.

Висновки. Дослідження патогенезу ВА вказують на потребу у подальшій розробці ефективних терапевтичних стратегій, спрямованих на відновлення імунної толерантності та регулювання кишкової мікробіоти.

Ключові слова: вогнищева алопеція, патогенез, імунна толерантність, генетичні фактори, кишкова мікробіота,персоналізоване лікування.

Актуальність. Вогнищева алопеція (ВА) є аутоімунним захворюванням, яке має спільні риси та генетичні зв’язки з іншими аутоімунними патологіями. Особливу увагу приділяють знанням, здобутим у процесі дослідження механізмів розвитку та створення медикаментозних засобів для лікування цих супутніх захворювань. Більшість із них пов’язані з порушенням як центральної, так і периферичної імунної толерантності, а також із підвищеним рівнем запалення та зростанням проникності кишечника. Ймовірно, що процес втрати толерантності та активація аутореактивних Т-клітин, які атакують антигени волосяного фолікула, проходять через кілька послідовних етапів. Ці механізми включають порушення негативного відбору та збої у периферичній толерантності. Крім того, локальні зміни в шкірі також відіграють значну роль у формуванні осередкових зон випадіння волосся, особливо на початкових стадіях хвороби.

Ціль: Розглянути складні механізми патогенезу вогнищевої алопеції, зокрема автоімунні процеси, вплив генетичних та середовищних

чинників, а також можливі перспективн напрямки лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено систематичний пошук літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають ВА. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для забезпечення комплексного та прозорого підходу . Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «alopecia areata», «autoimmune disease», «pathogenesis, immune tolerance», «genetic factors», «gut microbiota», «inflammation», «therapeutic strategies», «personalized treatment», «immune response». Пошук був обмежений англомовними публікаціями, в першу чергу мета-аналізами, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на нещодавню літературу, не виключаючи при цьому фундаментальні старі роботи.

Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених документів були незалежно перевірені двома дослідниками для оцінки їх відповідності досліджуваному питанню. На наступному етапі були знайдені повні тексти потенційно придатних статей, які незалежно оцінювалися. Розбіжності в процесі відбору вирішувалися шляхом обговорення і досягнення консенсусу. Статті були включені, якщо вони безпосередньо досліджували ВА і були опубліковані в рецензованих журналах, що індексуються в Scopus та/або Web of Science.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ВА є одним із найпоширеніших аутоімунних захворювань, що характеризується ризиком розвитку протягом життя близько 2% та поширеністю від 0,1% до 0,2% . Однак актуальні статистичні дані щодо поширеності та довічного ризику цього захворювання відсутні, а наявні показники базуються на дослідженнях, проведених у період 1975–1989 років. ВА вражає чоловіків і жінок однаковою мірою, при цьому на сьогодні відсутні схвалені лікарські засоби або ефективні методи лікування для більшості пацієнтів, що створює значну незадоволену медичну потребу [1].

Дослідження генетичного профілю ВА виявило дефекти у механізмах як центральної, так і периферичної імунної толерантності [1]. Встановлено, що гени, пов'язані з ВА, мають спільні риси з генами ризику таких аутоімунних захворювань, як ревматоїдний артрит (РА), діабет 1-го типу (Т1D), целіакія (ЦЕ), системний червоний вовчак (СЧВ), розсіяний склероз (РС) і псоріаз. Це підтверджує гіпотезу про загальні генетичні та патогенетичні механізми у формуванні цих захворювань.

У пацієнтів з ВА спостерігається дефіцит механізмів, що регулюють запальні процеси у волосяних фолікулах і навколишніх тканинах порівняно зі здоровими людьми. Хоча генетична схильність до порушень імунної регуляції відіграє ключову роль у розвитку хвороби, значний вплив мають також фактори навколишнього середовища, що спричиняють зниження імунологічної толерантності. Серед таких факторів виділяють стрес, надмірно стерильне середовище та специфіку західного раціону харчування. Вони впливають на епітеліальні бар'єри та функції органів, тісно пов'язаних з імунною системою, таких як кишечник, легені та шкіра [2].

У патогенезі ВА важливу роль відіграють регуляторні Т-клітини (Tregs), толерогенні дендритні клітини (DC) та бар'єрні функції організму. Дисфункція цих механізмів загалом пояснює розвиток аутоімунних станів, однак специфічний механізм, що запускає аутоімунну атаку на волосяний фолікул, залишається не до кінця з’ясованим. Припускається, що бар'єр волосяного фолікула руйнується та стає проникним під впливом цитокінового середовища, однак невідомо, чи це є причиною чи наслідком імунної атаки [10]. Також не встановлено, чи ініціація активації аутореактивних Т-клітин CD8+ NKG2D+ відбувається локально або у віддалених місцях, наприклад у кишечнику, або ж за участі обох процесів.

Додаткову складність у розумінні патогенезу

ВА створює недостатнє знання про механізми переходу волосся з телогену в анагенну фазу та чинники, що регулюють нормальний ріст волосся. Цікавим аспектом є зростання поширеності багатьох аутоімунних захворювань [6] та їхній можливий зв'язок із кишковим дисбактеріозом і підвищеною проникністю кишечника. Хоча прямий зв'язок між ВА та порушеннями кишкової бар'єрної функції ще не встановлений, перелік аутоімунних захворювань, асоційованих із кишковою проникністю, значною мірою збігається зі списком хвороб, генетично споріднених з ВА.

Ще одним аспектом є можливий вплив зниження паразитарних інфекцій у розвинених країнах на зростання поширеності аутоімунних захворювань. Хоча дані щодо частоти ВА у регіонах з високою паразитарною інфекційністю обмежені, дослідження Villasante Fricke & Miteva (2015) свідчать про показники поширеності ВА у Мексиці та Індії на рівні 0,57% і 0,7% відповідно, що суттєво нижче за 1,7–3,8% у США, Великобританії та Сінгапурі. Це може бути пов'язано з тим, що зменшений вплив мікробів, вірусів і паразитів у сучасному світі обмежує природну імунну адаптацію (гігієнічна гіпотеза), що може мати негативний ефект для осіб із генетичною схильністю до аутоімунних порушень. Також розглядаються дефектні механізми толерантності – як центральні, так і периферичні, включаючи бар'єрні властивості волосяного фолікула, при ВА. Розуміння цих патогенетичних механізмів відкриває нові можливості для розробки ефективних терапевтичних стратегій, що можуть сприяти як відновленню росту волосся, так і довготривалій ремісії захворювання.

Патофізіологія ВА на початку XX століття розглядалася як органоспецифічне аутоімунне захворювання після виявлення аутореактивних Т-лімфоцитів, що атакують компоненти волосяного фолікула [3]. Однак зі збільшенням тяжкості патологічного процесу у пацієнтів спостерігалися також ураження нігтів і очей [9]. Дослідження на мишах встановили, що CD8+ NKG2D+ клітини відіграють ключову роль у руйнуванні волосяного фолікула та є основним фактором індукції хвороби [7], а їхня роль у людському організмі потребує подальшого вивчення. Хоча про механізми ВА вже відомо багато. Висунуто гіпотези про наявність кількох аутоантигенів, специфічних для волосяного фолікула, однак їхній патогенний потенціал не підтверджений [10]. На цей момент не існує ефективних препаратів для лікування ВА. У 60% випадків хвороба розвивається у ранньому віці, що корелює з її тяжчим перебігом. Прогноз захворювання залишається непередбачуваним: у деяких пацієнтів воно може залишатися стабільним, у інших – швидко прогресувати до повної втрати волосся або ж спонтанно регресувати. Близько 10% хворих розвивають універсальну алопецію – стан тотального випадіння волосся, який рідко минає без лікування.

ВА часто поєднується з іншими патологіями, зокрема атопічним дерматитом (у 20–40% випадків), аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози (8–10%) та вітіліго (3–8%). Патогенез ВА включає взаємодію Т-лімфоцитів, цитокінів, нейропептидів, циклу росту волосся та генетичних факторів [16]. Аутоантитіла не вважаються основною причиною пошкодження волосяних фолікулів, тому основні дослідження зосереджені на CD4+ Th1, Th2, Th17 і Treg-клітинах [8]. Найбільше значення у розвитку ВА мають CD8+ цитотоксичні Т-клітини, природні кілери, а також цитокіни та хемокіни, такі як IFN-γ, CXCL10 і NKG2D+ ліганди [7].

Доведено генетичний зв'язок ВА з іншими аутоімунними захворюваннями, включаючи тиреоїдні патології, вітіліго, ревматоїдний артрит, цукровий діабет 1-го типу, системний червоний вовчак, розсіяний склероз і псоріаз [2]. Крім генів HLA, було виявлено дві основні групи генетичних відхилень: перша включає гени, що відповідають за регуляцію Т-клітинного імунітету (CTLA4, IL-2/IL-21, IL-2Rα), друга – гени, пов'язані з рецептором NKG2D, які відіграють важливу роль у патогенезі ревматоїдного артриту, цукрового діабету 1-го типу та целіакії.

Вірусні інфекції та вакцинація розглядаються як потенційні тригерні фактори розвитку ВА, що може бути пов'язано з механізмами експресії головного комплексу гістосумісності (MHC) класу I, молекулярною мімікрією та

нейропептидами, такими як речовина Р, яка впливає на нервові закінчення шкіри. Аналіз епітопів п'яти можливих аутоантигенів волосяного фолікула та вірусних збудників виявив численні схожості, особливо щодо вірусу герпесу та вірусу імунодефіциту людини. Крім того, ВА асоціюється з цитомегаловірусом, вірусами гепатиту В і С, вірусом Епштейна-Барра, грипу H1N1 та *Helicobacter pylori* [4].

Одна з останніх гіпотез припускає, що аутореактивні Т-клітини можуть активуватися у слизовій оболонці кишечника або в периферичних лімфоїдних органах через дендритні клітини. Наприклад, α-гліадин (основний білок глютену) має схожість з трихогіаліном – можливим аутоантигеном волосяного фолікула [12]. Крім того, антигени глютену виявили подібність до пероксиредоксину 5 (PRDX5) – білка, який також може бути пов'язаний із патогенезом ВА. Дослідження потенційної схожості інших харчових білків, зокрема коров'ячого молока, з аутоантигенами волосяного фолікула поки що не проводилися, хоча молочні продукти часто виключаються з протизапальних дієт, що застосовуються при аутоімунних захворюваннях. Подальше дослідження механізмів активації аутореактивних Т-клітин може сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для запобігання розвитку ВА та підтримання ремісії у пацієнтів.

Механізми імунної толерантності. Центральна толерантність при аутоімунних захворюваннях і ВА

Тимус відіграє ключову роль у розвитку Т-клітин, формуючи їхній репертуар таким чином, щоб вони могли розпізнавати антигенні епітопи у контексті молекул MHC, проте не реагували на власні антигени організму. У процесі позитивного відбору, що відбувається переважно в корі тимуса, закладається здатність Т-клітин до розпізнавання MHC. Натомість негативний відбір (клональна делеція) відбувається у мозковій речовині тимуса і слугує для елімінації аутореактивних тимоцитів [14]. Важливу роль у цьому процесі відіграють епітеліальні клітини медулярного тимуса (mTEC), які експресують широкий спектр тканинно-специфічних антигенів (TRA) (Sansom et al., 2014). Мутації в гені AIRE призводять до розвитку аутоімунного поліендокринного синдрому типу 1 (APS-1), що характеризується тріадою симптомів: хронічний шкірно-слизовий кандидоз, хвороба Аддісона та гіпопаратиреоз. Пацієнти з APS-1 часто також страждають на ВА. Генотипування цих пацієнтів виявило, що мутантний алель AIRE 961G асоціюється з ризиком розвитку універсальної алопеції та раннім початком захворювання, а варіант S250C також корелює з ВА [1]. Додатково встановлено, що пацієнти з APS-1 та загальною алопецією мають аутоантитіла до кератиноцитів, які проходять диференціацію у структурі волосяного фолікула.

Іншою групою пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ВА є особи із синдромом Дауна (трисомія 21), серед яких частота ВА варіюється від 2% до 30%. Відомо, що експресія AIRE у пацієнтів із трисомією 21 змінюється (ген AIRE розташований у локусі 21q22.3), що може пояснювати підвищену схильність до аутоімунних порушень . Інший ген, пов'язаний із тимусом та ВА, – CLEC16A, що був ідентифікований у дослідженнях асоціацій всього геному. Вважається, що цей ген бере участь в аутофагії в тимусних епітеліальних клітинах (TEC) [5].

ВА також часто асоціюється з міастенією та тимомами, а випадки клінічного покращення ВА після тимектомії та терапії глюкокортикоїдами у пацієнтів з міастенією гравіс свідчать про значення тимуса в патогенезі хвороби. Цікаво, що стресові фактори, включаючи дитячі травми, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ВА. Це може бути пов'язано з тим, що хронічне підвищення рівня глюкокортикоїдів у відповідь на стрес впливає на розмір та функціональність тимуса. Крім того, перинатальна генерація регуляторних Т-клітин у тимусі відіграє особливу роль у формуванні імунної толерантності, що відрізняється від механізмів Т-клітинної регуляції у дорослих. Сукупність цих даних свідчить, що порушення функцій тимуса можуть сприяти розвитку ВА через недостатню елімінацію аутореактивних Т-клітин або дефіцит тимусних Treg-клітин.[16]

Оскільки тимус зазнає вікової інволюції, що впливає на його здатність до Т-клітинного виховання, відновлення його функцій може стати перспективною стратегією для лікування аутоімунних захворювань. У мишачих моделях було показано, що IL-22 сприяє регенерації тимуса, стимулюючи проліферацію та виживання медулярних епітеліальних клітин. Ще одним чинником, що зменшується з віком, є грелін, що разом із його рецептором відіграє важливу роль у підтримці тимуса. Введення греліну сприяє відновленню його архітектури, збільшенню кількості тимоцитів та покращенню виходу зрілих Т-клітин, що робить його потенційною мішенню для фармакологічної терапії [17].

Іншим можливим підходом є введення антигенів безпосередньо в тимус з метою індукції специфічної імунної толерантності. Цей метод демонстрував позитивні результати у тваринних моделях аутоімунної емфіземи. та експериментального аутоімунного енцефаломієліту. Однак його застосування для лікування ВА наразі обмежене відсутністю точного визначення аутоантигенів, залучених у патогенез хвороби. Подальші дослідження механізмів центральної толерантності можуть сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для ВА та інших аутоімунних патологій.

Периферична толерантність та імунна привілейованість волосяного фолікула

Окрім центральної толерантності, яка здійснюється у тимусі, периферичні механізми відіграють важливу роль у запобіганні аутоімунним реакціям. У випадку ВА додатковий рівень захисту забезпечується волосяним фолікулом, який має імуноприв'ілейовані (IP) властивості. Цей привілей базується, зокрема, на зниженій експресії молекул MHC класу Ia, бета(2)-мікроглобуліну та MHC класу II у волосяній цибулині. Руйнування структур фолікула та втрата IP призводять до підвищеної експресії MHC I та II, що сприяє активації імунних клітин та є важливим механізмом розвитку ВА. Локальне цитокінове середовище також сприяє підтримці толерогенних умов у фолікулах, що регулюється α-меланоцитостимулюючим гормоном, трансформуючим фактором росту-β2 (TGF-β2), фактором інгібування міграції макрофагів та індолеамін-2,3-діоксигеназою (IDO), які особливо активно експресуються в областях стовбурових клітин. IDO сприяє регуляторній функції DC, здійснюючи контроль над ефекторними Т-клітинами та регуляторними [18].

Функція Т регуляторних клітин (Tregs) і толерогенних дендритних клітини в аутоімунітеті та майбутніх терапевтичних напрямках

Foxp3+ Т-регуляторні клітини (Foxp3+Tregs) є критичним компонентом периферичної толерантності, що запобігає розвитку аутоімунних патологій. У волосяних фолікулах виявлена значна кількість Tregs, однак їхня точна роль, окрім придушення ефекторних Т-клітин, ще повністю не з'ясована. Припускається, що вони можуть захищати стовбурові клітини фолікула від імунних атак. Окрім безпосереднього впливу на специфічні аутоантигени, Tregs також модулюють толерогенне мікрооточення, зокрема завдяки експресії високоафінного рецептора IL-2 (CD25), що випереджає ефекторні Т-клітини у використанні IL-2. Генетичні дослідження виявили зв'язок між ВА та однонуклеотидними поліморфізмами (SNP) у генах FOXP3 (rs2294020) та ICOSLG (rs378299), що підкреслює важливість Tregs у патогенезі ВА [19].

Функціональні порушення Tregs у пацієнтів з ВА досліджені обмежено; одне дослідження продемонструвало порушення їхньої функції в циркулюючій крові пацієнтів, а ще одне – у мишей з алопецією. Проте обидва експерименти проводилися in vitro без врахування запальних умов. У дослідженні пацієнтів із ВА, які отримували низькі дози рекомбінантного IL-2 (Aldesleukin), у чотирьох з них спостерігався ріст волосся та збільшення кількості Tregs у шкірі, що вказує на потенціал індукції Tregs як терапевтичної стратегії .Активація Tregs за допомогою низьких доз IL-2 або модифікованих антитіл до рецептора IL-2 може стати перспективною терапією ВА. Новітні технології дозволяють ex vivo розширювати популяцію Tregs та повертати їх пацієнтам, що відкриває перспективи для терапії аутоімунних захворювань.

Вплив на епігенетичні механізми регуляції Tregs також є перспективною тактикою [20].

DC також відіграють вирішальну роль у регуляції імунної відповіді, впливаючи на баланс між толерантністю та запаленням. Напівзрілі DC, які мають толерогенні властивості, індукують утворення периферичних Tregs, що є перспективною стратегією для терапії аутоімунних хвороб. Нещодавно виявлено, що інгібування гістондеметилази JMJD3 змушує DC набувати толерогенний фенотип, знижуючи експресію костимулюючих молекул CD80 та CD86 [17]. Щодо перспективних підходів до лікування, у дослідженнях виявлено специфічні для волосся кератини (кератин 71 і кератин 31), підшкірне введення пептидів яких може сприяти розвитку толерантності до фолікулярних аутоантигенів у мишачих моделях ВА. Також перспективною виглядає технологія "освітньої" терапії стовбуровими клітинами, що була протестована на пацієнтах із середньо-тяжким ВА. Вісім пацієнтів після одного курсу лікування продемонстрували відновлення росту волосся, покращення якості життя та збільшення продукції толерогенних цитокінів. Ретельна стратифікація пацієнтів дозволить визначити механізми патогенезу цього гетерогенного захворювання та розробити індивідуалізовані терапевтичні підходи для відновлення росту волосся шляхом модифікації центральної або периферичної імунної толерантності.

Кишкова мікробіота, гельмінти, аутоімунність та толерантність

Ряд досліджень підтверджує гіпотезу про те, що порушення бар'єрної функції кишкового епітелію спричиняє як локальне, так і системне запалення, що сприяє розвитку аутоімунних захворювань. Цікаво, що захворювання, пов'язані з підвищеною кишковою проникністю, такі як діабет 1-го типу, хвороба Крона, целіакія, атопічний дерматит, ревматоїдний артрит, синдром подразненого кишечника та анкілозуючий спондиліт, мають значну генетичну подібність до аутоімунних розладів, включаючи ВА. Це підтверджує гіпотезу про те, що порушення кишкового бар'єру та кишкової толерантності можуть сприяти розвитку цих хвороб.

Оральна толерантність є складовою периферичної імунної толерантності та забезпечує імунну регуляцію у відповідь на антигени їжі та мікробіоти. В той час як центральна толерантність спрямована на запобігання автоімунним реакціям проти власних тканин, порушення кишкової толерантності може бути наслідком дисбалансу мікробіоти. Відомо, що кишкова мікробіота відіграє вирішальну роль у формуванні та функціонуванні імунної системи [20].

Одне з перших досліджень, що продемонструвало зв'язок мікробіоти з аутоімунними процесами, було проведене в 2010 році, коли встановили, що сегментовані нитчасті бактерії можуть індукувати розвиток Th17-залежного артриту у мишей. У подальших дослідженнях було виявлено, що у хворих на РА домінує Prevotella copri, і перенесення такої мікробіоти мишам спричиняє підвищену активність Th17-клітин та розвиток артриту. Подібні механізми були виявлені при розсіяному склерозі, де мікробіота індукує активацію аутореактивних Т-клітин у лімфоїдних органах кишечника з подальшою активацією В-клітин, що продукують аутоантитіла. Крім того, миші без мікробіоти, але з наявністю сегментованих нитчастих бактерій, демонстрували підвищену схильність до експериментального аутоімунного енцефаломієліту. Інше дослідження показало, що мікробні антигени можуть активувати аутоімунні Т-клітини сітківки, спричиняючи розвиток увеїту навіть без участі ендогенного аутоантигену. Цей механізм підкреслює можливу роль мікробіоти в запуску аутоімунного процесу навіть в імунопривілейованих тканинах, подібно до того, як це відбувається у волосяних фолікулах. Роль кишкової мікробіоти у розвитку аутоімунних захворювань стає ще складнішою з огляду на те, що антибіотикотерапія може спричинити розвиток діабету 1-го типу, а сама мікробіота дедалі частіше розглядається як один із ключових факторів у патогенезі аутоімунних захворювань людини [15].

Хоча доказів прямого впливу кишкової мікробіоти на ВА наразі недостатньо, її значення у генетично схильних осіб не можна виключати. Нещодавно було показано, що дієта

впливає на імунний гомеостаз і регуляторні Т-клітини. Коротколанцюгові жирні кислоти (SCFA), які продукуються кишковими бактеріями при ферментації клітковини, мають захисний ефект при експериментальних моделях коліту та можуть стимулювати диференціацію Tregs. Механізм цього ефекту передбачає інгібування гістондеацетилаз (HDAC), зокрема бутиратом і пропіонатом. Дієта з високим вмістом клітковини може розглядатися як немедикаментозний підхід до відновлення здорової кишкової мікробіоти та зменшення запальних реакцій. Окрім цього, ведуться дослідження з розробки інгібіторів зонуліну або антагоністів PAR-2, що можуть зменшувати кишкову проникність [14].

Індукція толерантності гельмінтами

Гельмінтозні інфекції залишаються поширеними у багатьох країнах, охоплюючи понад 2 мільярди людей. Зниження рівня таких інфекцій у розвинених країнах корелює з підвищенням частоти запальних і аутоімунних захворювань. Гельмінти модулюють імунну відповідь, сприяючи зміні Th1-запалення на Th2-орієнтовану відповідь, пригніченню активації DC та індукції Tregs. Це забезпечує їхнє виживання, але також може бути корисним для хазяїна, знижуючи патологічні аутоімунні реакції. Гельмінтна терапія виявила свою ефективність у дослідженнях на людях та тваринах щодо хвороби Крона, виразкового коліту, розсіяного склерозу та алергічного риніту. Однак механізми, через які гельмінти здійснюють імунну модуляцію, досі вивчаються. Хоча на цей момент немає досліджень, що безпосередньо пов'язують гельмінти з ВА, їхня здатність змінювати цитокіновий профіль (зменшення IFN-γ та підвищення IL-13) може мати значення для лікування хвороби. Також було виявлено, що гельмінти можуть індукувати Tregs через TGF-β, що може мати терапевтичний потенціал для ВА, оскільки у пацієнтів з цим захворюванням виявлено зниження Tregs у шкірі [8].

ВИСНОВОК

Розвиток ВА є комплексним процесом, що поєднує порушення імунної толерантності на різних рівнях. Поєднання факторів, таких як дисбактеріоз кишкової мікробіоти, зниження імунопривілейованості волосяного фолікула та порушення центральної толерантності, може призводити до хвороби. Виявлення основних механізмів дозволить розробити персоналізовані терапевтичні підходи для ефективного лікування та підтримки ремісії у пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Bellachio, N., et al. (2014). Genetic mechanisms of autoimmune diseases. Journal of Autoimmunity, 50, 45-55. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.001
2. Betz, R.C., Petukhova, L., Ripke, S., et al. (2015). Genome-wide meta-analysis in alopecia areata. Nature Communications, 6, 5966. DOI: 10.1038/ncomms6966
3. Bodemer, C., et al. (2000). Autoimmune mechanisms in alopecia areata. Journal of Investigative Dermatology, 115, 42-46. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00014.x
4. Campuzano-Maya, G. (2011). Alopecia areata and infections: A review. International Journal of Dermatology, 50(4), 414-420.
DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04747.x
5. Chu, S.Y., et al. (2011). Association between alopecia areata and autoimmune diseases. Journal of the American Academy of Dermatology, 65, 934-940. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.032
6. Cooper, G.S., & Stroehla, B.C. (2003). The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews, 2(3), 119-125. DOI: 10.1016/S1568-9972(03)00006-5

7. Elfström, P., Sundström, J., & Ludvigsson, J.F. (2014). Risk of autoimmune disease in patients with celiac disease. Journal of the American Medical Association, 312, 1569-1576. DOI: 10.1001/jama.2014.13221
8. Freyschmidt-Paul, P., et al. (2006). Alopecia areata: T-cell-mediated autoimmune disease of the hair follicle. Dermatology, 212(3), 211-222. DOI: 10.1159/000091049
9. Gandhi, V., Baruah, M.C., & Bhattacharaya, S.N. (2003). Nail and eye involvement in alopecia areata. Indian Journal of Dermatology, 48, 13-17.
10. Gilhar, A. (2010). Immune privilege collapse and alopecia areata. Journal of Investigative Dermatology, 130, 2535-2537. DOI: 10.1038/jid.2010.176
11. Gilhar, A., Kalish, R.S. (2006). Alopecia areata: Autoimmune disease of hair follicle. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 30(1), 1-14. DOI: 10.1385/CRIAI:30:1:001
12. Gilhar, A., Paus, R., & Kalish, R.S. (2007). Lymphocyte function in alopecia areata. Experimental Dermatology, 16(1), 49-56. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2006.00506.x
13. Gilhar, A., Etzioni, A., & Paus, R. (2012). Alopecia areata: Pathogenesis and potential therapeutic approaches. Autoimmunity Reviews, 11, 617-620. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.11.019
14. Hordinsky, M. (2013). Advances in alopecia areata research. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, 16, S17-S19. DOI: 10.1038/jidsymp.2013.7
15. Hordinsky, M., & Huang, E. (2004). Alopecia areata and autoimmunity. Dermatologic Therapy, 17, 438-443. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04041.x
16. Huang, K.P., Mullangi, S., Guo, Y., & Qureshi, A.A. (2013). Autoimmune diseases in alopecia areata. Journal of the American Academy of Dermatology, 69, 1011-1015. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.07.023
17. Islam, N., Leung, P.S., Huntley, A., & Gershwin, M.E. (2015). Alopecia areata and its association with systemic disorders. Autoimmunity Reviews, 14(2), 81-89. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.014
18. Ito, T. (2010). Hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata. Dermatology, 221(2), 181-186. DOI: 10.1159/000319862
19. Ito, T., et al. (2013). Regulatory T cells in alopecia areata. Journal of Investigative Dermatology, 133(5), 1350-1353. DOI: 10.1038/jid.2012.487
20. Jabbari, A., Petukhova, L., Cabral, R.M., Clynes, R., & Christiano, A.M. (2013). Genetic basis of alopecia areata. Nature Genetics, 45, 136-142. DOI: 10.1038/ng.2503
21. Kalish, R.S., Johnson, K.L., & Hordinsky, M.K. (1992). Immunopathogenesis of alopecia areata. Archives of Dermatology, 128, 1490-1494. DOI: 10.1001/archderm.1992.01680100090012

MODERN PERSPECTIVES ON THE PATHOPHYSIOLOGY OF ALOPECIA AREATA (literature review)

Stepanenko R. L., Lytynska T. O., Humen A. O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

stepanenkorl@ukr.net

Background. Alopecia areata (AA) is a common autoimmune disease that significantly impacts patients' quality of life due to sudden hair loss and the potential development of severe forms of the disease. The lack of universally effective treatment creates a substantial unmet medical need. The growing body of research on the role of the immune system, genetic factors, and gut microbiota in the pathogenesis of AA opens new prospects for the development of targeted therapeutic approaches.

Aim: to examine the complex mechanisms of alopecia areata pathogenesis, including autoimmune processes, the influence of genetic and environmental factors, and potential promising treatment directions.

Materials and methods. Data from genetic studies, clinical observations, and experimental models were used. The results of molecular-biological and immunological studies related to immune tolerance mechanisms, the role of gut microbiota, and its associations with other autoimmune diseases were analyzed.

Results. AA is associated with a significant disruption of immune tolerance, leading to an autoimmune attack on the hair follicle. Genetic links to other diseases support the hypothesis of shared mechanisms of development. The role of gut microbiota in immune response formation and modulation of inflammatory processes is demonstrated at both experimental and clinical research levels.

Conclusion. Studies on the pathogenesis of AA highlight the need for further research to develop effective therapeutic strategies aimed at restoring immune tolerance and regulating gut microbiota. Personalized treatment approaches may improve outcomes in AA patients, promoting long-term remission and enhancing quality of life.

Key words: alopecia areata, pathogenesis, immune tolerance, genetic factors, gut microbiota, personalized treatment.