

Роль пептидов факторов роста в физиологии ВОЛОС

А.А. Кубанов^{1,2}, Ю.А. Галлямова¹, О.А. Селезнева¹

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Представлены современные данные о роли факторов роста в физиологии волос. На основе анализа литературы авторы показали роль факторов роста в инициации и подавлении роста и дифференцировки волосяного фолликула, указав, что для каждой стадии морфологического развития фолликула характерна определенная картина экспрессии этих факторов. Ссылаясь на экспериментальные и клинические исследования, в статье раскрыта роль некоторых факторов роста, принимающих участие в механизмах, способствующих развитию андрогенной и очаговой алопеций.

Ключевые слова: **физиология волос, факторы роста, волосяной фолликул, алопеция.**

Контактная информация: olselezneva83@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2015; (3): 54—61.

Role of peptide growth factors in the rhythm of change hair

A.A. Kubanov^{1,2}, Yu.A. Gallyamova¹, O.A. Selezneva¹

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Studies, Ministry of Health of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russia

² State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology Ministry of Healthcare of the Russian Federation Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russia

The article presents current data on the role growth factors play in hair physiology. Based on a review of literature, the authors described the role growth factors play for initiating, suppressing the growth and differentiating hair follicles. According to them, each morphologic development stage of hair follicles is characterized by its own factor expression pattern. Referring to experimental and clinical studies, the authors describe the role some growth factors play for mechanisms promoting the development of androgynous and focal alopecia.

Key words: **hair physiology, growth factors, hair follicle, alopecia.**

Corresponding author: olselezneva83@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2015; 3: 54—61.

■ Исследования причин выпадения волос и совершенствование методов терапии алопеций являются одними из наиболее актуальных направлений в дерматологии. Интерес обусловлен тем, что патогенетические механизмы выпадения волос не изучены полностью, современные методы терапии не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения полностью не раскрывают механизмы выпадения волос. Несомненно, разработка новых фармакологических средств и методов терапии алопеций возможна только благодаря более четкому пониманию закономерности выпадения волос на патофизиологическом уровне.

Волосыные фолликулы развиваются из клеток эктодермы и мезенхимы. Первым морфологическим признаком формирования фолликул служит появление в эпидермисе утолщений, так называемых плакод, расположенных через одинаковые расстояния. Формирование плакод начинается с локального утолщения эпителия и связанной с ним конденсации мезенхимальных клеток. Инвагинация плакод в дерму приводит к формированию волосяного мешочка, что происходит приблизительно на 5-й неделе внутриутробного развития [1, 2]. Полностью сформированные волосяные фолликулы можно увидеть у плода уже на сроке 9—10 нед. гестации [3—5]. Морфогенез волосяного фолликула является строго регулируемым процессом, в основе которого лежат сигнальные пути, в том числе Delta/Notch, Wnt/Frizzled, Hedgehog/Patched, TGF- β /BMP and FGF signalling, которые обеспечивают баланс стимулирующих и ингибирующих влияний [6, 7].

Как известно, процесс роста волос отличается циклическостью, каждый волосяной фолликул в течение жизни проходит 10—30 циклов [3, 8, 9]. В норме цикл роста волос имеет последовательную смену фаз: анагена — период активного роста, который может длиться от 2 до 8 лет; катагена — фаза инволюции волосяного фолликула продолжительностью 4—6 нед.; телогена — период покоя волосяного фолликула длительностью 2—3 мес.; экзогена — период активного удаления стержня волоса из волосяного фолликула [3, 4, 10]. Относительно недавно в научной литературе появились упоминания о фазе «кеноген» [4, 11—16], которая характеризует длительный период после выпадения волоса, во время которого волосяной фолликул остается в латентном состоянии. Некоторые авторы считают, что эта фаза является показательным признаком андрогенной алопеции [4, 13, 15].

Жизненный цикл волосяного фолликула у человека описан еще в 1959 г. в монографии Е.С. Залкинд. Автор подробно изобразил продвижение и отделение луковицы волоса от сосочка и укорочение внутреннего корневого влагалища. Детально представлено изменение размеров сосочка в различные стадии развития волосяного фолликула и возобновление роста волос за счет эпителиальных клеток, покрывающих сосочек.

Этот сложный процесс смены волос начинается еще во внутриутробной жизни плода и происходит в течение всей жизни человека [17].

Благодаря фундаментальным исследованиям в области цитогенетики и биохимии представления о морфологии и физиологии волосяного фолликула значительно расширились. В настоящее время описано 6 периодов фазы анагена. Обнаружена так называемая зона bulge, утолщение, находящееся под сальной железой, названное некоторыми авторами вторичным волосяным зародышем. Установлена биохимическая и пролиферативная активность в зоне bulge даже в период телогена; доказано, что цикл роста волос в фолликулах происходит не только асинхронно, но и независимо от соседних фолликулов и т. д. [3, 4, 5, 18—21].

В настоящее время доказано, что волосяной цикл регулируется эндогенно внутри самого фолликула и тканями ближайшего окружения. В течение всего волосяного цикла повторяющийся процесс регресса и регенерации можно увидеть только в нижней части фолликула, включающего супрабульбарный и бульбарный участки. В то же время верхняя часть фолликула, состоящая из перешейка и воронки, является относительно стабильной структурой [4, 5].

В основе внутренней регуляции волосяного цикла лежит взаимодействие двух ключевых популяций клеток в волосяном фолликуле — эпителиальных клеток наружного корневого влагалища и мезенхимальных клеток дермального сосочка и дермального (соединительнотканного перифолликулярного) влагалища. Однако до сих пор до конца не изучено расположение и вид индукторов и ингибиторов фазы анагена [4]. Таким образом, основной целью исследования биологии волос на данный момент является определение ключевых молекул, участвующих в инициации и подавлении цикла роста волос. Экспериментальные исследования в области цитологии, гистологии и биохимии позволили установить, что для каждой стадии морфологического развития фолликула характерна уникальная картина экспрессии факторов роста, их рецепторов и антагонистов, молекул адгезии и компонентов внутриклеточных сигналов [5, 21—24]. Как известно, факторы роста — это тканево-специфические полипептиды локального действия только на органы-мишени [25]. В настоящее время раскрыто несколько факторов роста, способных контролировать развитие и цикл волосяного фолликула. К ним относятся: эпидермальный фактор роста (EGF — epidermal growth factor), трансформирующий фактор роста (TGF — transforming growth factor: (TGF- α ; TGF- β), фактор роста кератиноцитов (KGF — keratinocyte growth factor), инсулиноподобный фактор роста (IGF — insulin-like growth factor (IGF)-1), фактор роста фибробластов (FGF — fibroblast growth factor), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — vascular endothelial growth factor),

фактор роста гепатоцитов (HGF — hepatocyte growth factor) [32]. Одни участвуют в инициации стадии анагена (IGF-1, HGF, KGF, VEGF, FGF-7, FGF-2, FGF-18), другие подавляют рост и дифференцировку фолликула в стадии телогена и катагена (TGF- β , FGF-5, EGF) [27, 28].

Основной биохимический процесс регуляции ритма волос происходит через активацию двух сигнальных путей BMP (bone morphogenetic protein) и Wnt (Wingless-type), именно они играют ключевую роль в волосяном цикле в период стадии телогена и анагена [29]. Исследования на животной модели показали, что активация Wnt-пути имеет решающее значение для запуска морфогенеза фолликула через активацию стволовых клеток волосяного фолликула [29—32]. Для стимуляции фазы анагена в дополнение к активирующим сигналам Wnt-путей всегда присутствуют и факторы, ингибирующие BMP-сигнальные пути [33—35]. Доказано, что в период телогена повышенная активность BMP-сигналов способствует сохранению стволовых клеток волосяного фолликула в состоянии покоя [36].

Следует обратить внимание, что в настоящее время исследования факторов роста волос в медицине только начинаются. Источники, цитируемые в настоящей статье, в основном относятся к области биологии, большинство экспериментальных работ проводилось *in vitro* или на мышах. Имеются единичные публикации, посвященные болезням волос человека, которые позволяют сделать выводы о возможной патогенетической роли факторов роста в развитии алопеций. В этой связи целесообразно представить подробное описание некоторых семейств факторов роста, участвующих в морфогенезе волосяного фолликула.

Факторы роста фибробластов (FGF) — семейство факторов роста, участвующих в ангиогенезе, заживлении ран и эмбриональном развитии. Семейство FGF включает более 20 секретируемых лигандов и 4 рецептора, которые играют ключевую роль в процессе пролиферации и дифференцировки, миграции и жизнеспособности огромного разнообразия клеток и тканей [37]. Хотя действие факторов роста семейства FGF изучено недостаточно, исследования показали их многообразное действие на процесс образования и развития волосяного фолликула [38].

Первые два члена семейства FGF — кислотный (FGF1/aFGF) и основной (FGF2/bFGF) — получили свое название по их способности стимулировать пролиферацию фибробластов [39].

Фактор роста фибробластов кислотный (FGF1/aFGF) действует подобно ангиогенному фактору, влияя на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток. Исследования *in vitro* показали, что aFGF запускает митоз различных мезодермальных и нейроэктодермальных стволовых клеток волосяного фолликула [40, 41].

Фактор роста фибробластов основной (FGF2/bFGF). Данные литературы, ссылающиеся на наиболее ранние исследования на животной модели, указывают на ингибирующее действие bFGF на рост волос [38, 42]. Впоследствии при проведении исследования с использованием биоразлагаемых гидрогелей, содержащих bFGF, при подкожном введении мышам обнаружено образование новых капилляров. Эти данные послужили основанием для предположения, что bFGF индуцирует ангиогенез, таким образом пролонгируя рост волос [43].

Фактор роста фибробластов-9 (FGF-9), секретируемый Т-лимфоцитами, служит катализатором сигнала, посылаемого через дермальные Wnt-сигнальные пути. Этот сигнал ускоряет дальнейшую экспрессию FGF-9 в фибробластах и стимулирует генерацию новых волосяных фолликулов [32]. На сегодняшний день еще недостаточно данных, чтобы оценить влияние FGF-9 на зрелый волосяной фолликул.

Фактор роста фибробластов-5 (FGF-5) является необходимым компонентом для завершения стадии анагена VI и инициации стадии катагена у мышей. Существует предположение, что это осуществляется за счет подавления активации клеток дермального сосочка [44—46].

Фактор роста фибробластов-18 (FGF-18) впервые был описан М. С. Ну в 1998 г., который доказал участие этого фактора в регуляции роста волос [19]. FGF-18 имеет большое разнообразие тканевой экспрессии и участвует во многих клеточных процессах в организме. На сегодняшний день FGF-18 наиболее изучен в медицине, но в то же время многочисленные экспериментальные работы имеют противоречивые выводы, являясь предметом научных дискуссий и споров.

Существенная информация, раскрывающая влияние FGF-18 на волосяной фолликул, опубликована М. Kawano в 2005 г. По данным автора, у мышей мПНК FGF-18 экспрессируется исключительно в переходной части внутреннего корневого влагалища волосяного фолликула, рядом с волосяной луковицей, причем пик экспрессии мПНК этого фактора отмечен в зоне выпуклости (bulge) в стадию телогена. В экспериментальных работах при введении FGF-18 подкожно мышам в фазу телогена наблюдался рост анагеновых волос. Таким образом, появилась гипотеза, что FGF-18 имеет важное значение для стимуляции роста волос у мышей [47].

Дальнейшие исследования показали, что FGF-18 запускает синтез ДНК волосяного фолликула человека, клеток дермального сосочка, дермальных фибробластов, кератиноцитов эпидермиса и клеток эндотелия сосудов. Все эти наблюдения дали основания предположить, что FGF-18 стимулирует клетки дермального сосочка к выработке факторов роста, влияющих на клетки волосяного фолликула, таким образом стимулируя фазу анагена [47].

Позже М. Kimura-Ueki (2012), продолжив эксперимент М. Kawano (2005), установил, что действие FGF-18 на рост волос зависит от стадии волосяного цикла, во время которого введен данный фактор роста. Например, при введении FGF-18 подкожно в фазу анагена пролиферация матричных клеток сразу тормозится и рост волосяного фолликула подавляется, а при введении в фазу телогена проявляется отсроченный эффект: после продолжительного периода рост волос у этих мышей наступает раньше, чем у контрольных [47, 48].

Абсолютно противоположное мнение высказал Т. Imamura (2014). По мнению автора, FGF-18 экспрессируется в стволовых клетках фолликула в фазу телогена, поддерживая стволовые клетки волосяного фолликула в состоянии покоя, а подавление этого фактора стимулирует фазу роста [49]. Этому же мнению придерживаются и другие авторы, которые отметили, что при устранении экспрессии FGF-18 фолликулы вступают в фазу анагена [50, 51].

Одним из доказательств важной роли FGF-18 в регуляции роста волос являются исследования в области медицины. Анализ гистологического материала больных очаговой алопецией показал, что в очагах поражения подавляется выработка FGF-18 [52—54].

Фактор роста кератиноцитов (KGF), также известный как FGF-7. Высокая активность EGF и KGF в плакодах плода препятствует развитию волосяного фолликула [55—57]. Что касается исследований на взрослых мышах, то М. Kawano продемонстрировал, что KGF вырабатывается в дермальных фибробластах и клетках дермального сосочка и его экспрессия максимально выражена в стадии анагена V, когда идет интенсивный рост волос [47].

Эпидермальный фактор роста (EGF) впервые был найден S. Cohen у мышей в подчелюстной железе в 1962 г. Семейство эпидермального фактора роста включает: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста- α (TGF- α), амфирегулин, гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста, бетацеллюлин, эприрегулин, томорегулин, изоформы неурегулинов [58].

Воздействие EGF на волосяной фолликул продемонстрировано еще около 30 лет назад, когда после инъекций EGF в кожу овец наблюдалось выпадение волос и утолщение эпидермиса [59]. Таким образом, стало известно, что EGF замедляет рост волос и является посредником в прекращении стадии анагена [59, 60].

Фактор роста гепатоцитов (HGF) стимулирует рост фолликула *in vitro* и *in vivo* [20, 21]. HGF секретируется клетками дермального сосочка и стимулирует клетки наружного корневого влагалища, что приводит в итоге к удлинению волоса [61].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является гомодимером, гепаринсвязанным гликопротеи-

ном. Семейство VEGF включает 7 членов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F и плацентарный фактор роста (PlGF) [66]. Кроме того, открыто несколько изоформ VEGF-A (121, 145, 165, 183, 189, 201, 206) [62, 63].

Факторы роста эндотелия сосудов имеют большое значение для организма в целом. VEGF индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток (ангиогенез), повышает проницаемость сосудов и повышает опосредованную эндотелиальными клетками свертываемость, способствуя активации тромбопластина и увеличения экспрессии VIII фактора свертывания крови на поверхности эндотелиальных клеток. Различные изоформы VEGF в разной степени участвуют в этих реакциях, так, VEGF121 обладает в большей степени ангиогенными свойствами, тогда как VEGF165 имеет ангиогенное действие и повышает проницаемость кровеносных сосудов [64].

Экспрессия VEGF наблюдается в эпидермисе, опухлях кожи, волосяном фолликуле, сальных и потовых железах [65—69].

VEGF имеет огромное значение в развитии и жизни волос. Он способствует росту, определяет дифференцировку, структуру и продолжительность роста волосяного фолликула и волосяного стержня *in vivo* [28, 70]. VEGF оказывает огромное влияние на васкуляризацию и ангиогенез, таким образом стимулируя рост волос [71—73].

Роль VEGF в фазу анагена изучена недостаточно, известно только, что высокий уровень экспрессии мРНК VEGF в клетках дермального сосочка регистрируется в фазу анагена. Эксперименты на мышах продемонстрировали, что в фазу анагена происходит увеличение размеров перифолликулярных сосудов более чем в 4 раза, что совпадает с циклическими изменениями размера фолликула. В то же время перифолликулярный ангиогенез коррелирует с активацией экспрессии мРНК VEGF в фолликулярных кератиноцитах наружного корневого влагалища. Все это дает основание предположить, что улучшение васкуляризации и увеличение размеров волосяного фолликула у мышей напрямую связаны с экспрессией мРНК VEGF [70]. Притом уровень мРНК VEGF в волосяном фолликуле в норме варьирует на протяжении волосяного цикла, увеличивается в фазу анагена и снижается в катагеновую и телогеновую фазы [69].

Установлено, что VEGF регулирует рост волос путем взаимодействия с рецептором VEGFR-2 [69, 74]. VEGFR-2 рецептор находится в волосяных фолликулах человека (в том числе в зоне *bulge* в дермальном сосочке), сальных железах, эккринных потовых железах и других клетках. VEGFR-2 рецептор опосредовано через ERK (extracellular signal-regulated kinase)-сигнальные пути стимулирует пролиферацию клеток наружного корневого влагалища [75].

При иммуногистохимическом исследовании кожи волосистой части головы у лиц без выпадения волос установлено, что VEGF концентрируется в эпидермальных кератиноцитах, причем наибольшая экспрессия наблюдалась в наружном корневом влагалище. У пациентов с очаговой алопецией концентрация VEGF значительно снижена, что раскрывает первопричину недостаточной васкуляризации волосяного фолликула при очаговой алопеции [76].

Другое исследование подтверждает практически полное отсутствие VEGF в волосяных фолликулах при очаговой алопеции и в меньшей степени при андрогенной алопеции. Установлено, что исчезновение капилляров является ранним изменением при алопеции и ревакуляризация предшествует росту новых волос [64].

Все факторы роста тесно взаимосвязаны между собой и способны как регулировать, так и контролировать друг друга. Так, в активации выработки VEGF кератиноцитами играют роль эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α и TGF- β), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF-B), интерлейкины [64, 76].

Суперсемейство трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) включает: TGF- β , Activin, BMP (bone morphogenic protein), Nodal, факторы роста и дифференцировки (GDFs) и являются мультифункциональными полипептидами, которые, регулируя многие клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, адгезия, миграция и апоптоз, имеют важное значение в эмбриогенезе и тканевом гомеостазе.

Изучение механизмов апоптоза в волосяном фолликуле определило важную роль фактора TGF- β [42, 77—81]. Многими исследованиями показано, что TGF- β оказывает уникальное разнонаправленное действие на физиологию волосяного фолликула — как стимулирующее, так и ингибирующее воздействие на рост волос [81—84].

Еще в 1994 г. M. Philpott и соавт. отметили, что TGF- β является негативным регулятором роста волосяного фолликула [85]. Однозначно мнение у всех современных исследователей в том, что TGF- β запускает апоптоз фолликулярных кератиноцитов через активацию каспаз-3 [86].

TGF- β является мощным ингибитором роста различных типов клеток, в том числе большинства эпителиальных клеток. У мышей с дефицитом TGF- β отмечается значительное увеличение продолжительности фазы анагена, а у мышей с отсутствием TGF- β было показано значительное увеличение количества пролиферирующих и низкий уровень апоптотических клеток в волосяной луковице в фазу анагена VI и в начале фазы катагена [87]. TGF- β ингибирует рост волос за счет сокращения фазы анагена и запуска раннего вступления фолликула в фазу катагена [81, 88, 89].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) — гликопротеин является мощным митогеном для фибробластов и гладкомышечных клеток и участвует во всех трех фазах заживления ран, включая ангиогенез, формирование фиброзной ткани, реэпитализации, а также играет важную роль в развитии волосяного фолликула [90, 91]. PDGF впервые был выделен из α -гранул тромбоцитов, но сейчас уже известно, что он синтезируется и секретируется другими клетками, такими как макрофаги, эндотелиальные клетки, кератиноциты [92, 93]. Семейство тромбоцитарных факторов роста состоит из различных полипептидов: PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D. Существует 4 изоформы биологически активных молекул PDGF (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC). Биологическое действие факторов роста проявляется путем связывания с рецепторами PDGFR- α и PDGFR- β на поверхности клеток. Оба вида рецепторов экспрессируются в фолликулярных кератиноцитах человека, в то время как клетки дермального сосочка экспрессируют только PDGFR- β [91, 94]. Экспрессия PDGF-AA и рецептора PDGFR- α наблюдается в волосяном фолликуле человека в период развития плода [95].

В экспериментальных работах на мышах с отсутствием фактора PDGF-A обнаружено нарушение формирования компонентов дермального сосочка, дающих начало волосяному фолликулу [100]. PDGF-A оказывает влияние на выработку VEGF клетками дермального сосочка, следовательно, может являться важным фактором, стимулирующим морфогенез новых капилляров в период анагена [91].

Местное введение рекомбинантных человеческих изоформ фактора роста PDGF мышам вызвало индукцию и поддержание стадии анагена в волосяных фолликулах, что, возможно, связано с активацией, в том числе Wnt-сигнальных путей. Таким образом, было высказано предположение о том, что местное применение изоформ фактора роста PDGF может быть эффективным в лечении алопеций, в основе которых лежит ранняя индукция фазы катагена и увеличение продолжительности фазы телогена [94].

Инсулиноподобный фактор роста — семейство факторов роста, включающее 2 лиганда (IGF-1, IGF-2) [97]. IGF-2 играет фундаментальную роль в развитии эмбриона и плода, в постнатальном периоде его роль менее важна, так как этот фактор заменяется IGF-1 [98]. IGF-1 имеет структурное сходство с инсулином и является ключевым фактором во многих биологических процессах [99]. IGF-1 влияет на пролиферацию фолликула, тканевое ремоделирование и цикл роста волос, а также на дифференцировку фолликула у трансгенных мышей [100, 101].

Мышь, лишенная IGF-1 или его рецептора, имеют слабое развитие волосяного фолликула [87, 100]. В недавнем исследовании J. Li (2014) продемонстрировано, что экзогенный IGF-1 продлевает фазу ана-

гена и увеличивает количество волосяных фолликулов у мышей в естественных условиях. У мышей, которым был введен препарат IGF-1, происходило дозозависимое уменьшение экспрессии TGF- β_1 . Таким образом, IGF-1, возможно, является эффективным промотором в развитии волосяных фолликулов и перспективным препаратом для терапии облысения [87].

В исследовании R. Panchaprateer, в котором участвовали 4 мужчины с андрогенной алопецией, установлено, что секреция IGF-1 в фолликулах в областях с облысением (лобно-теменная область) значительно ниже, чем в областях без облысения (затылочная область). Таким образом, автором сделано предположение, что снижение секреции IGF-1 является одним из важных механизмов, способствующих развитию андрогенной алопеции, и, следовательно,

IGF-1 может быть рассмотрен как новый терапевтический препарат для лечения алопеции как очаговой, так и андрогенной [102].

Таким образом, факторы роста могут являться ключевыми молекулами, которые участвуют в инициации и подавлении роста волос. Каждая стадия развития волосяного фолликула характеризуется экспрессией определенных факторов роста. В настоящее время раскрыто несколько факторов роста, способных контролировать развитие и цикл волосяного фолликула, одни участвуют в инициации стадии анагена, другие подавляют рост и дифференцировку фолликула в стадии телогена и катагена. Дальнейшие клинические и гистохимические исследования факторов роста послужат основанием для разработки новых методов восстановления сигнальной функции между клетками при различных формах алопеций. ■

Литература

- Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Руководство для врачей и студентов. М: Медицина; 2008.
- Хабер Р.С., Стау Д.Б. Трансплантация волос. М: Ред Эсливер; 2009.
- Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М: Медлит; 2006.
- Messenger A.G., de Berker D.A.R., Sinclair R.D. Chapter 66. Disorders of Hair. In: Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Publications 2010; 66.1—66.16.
- Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдсмит, Стивен И. Кац и др.; пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. Дерматология Фицпатрика в клинической практике: В 3 т. М: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012.
- Millar S.E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 216—225.
- Schmidt-Ullrich R., Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *BioEssays* 2005; 27: 247—261.
- Соколовский Е.В. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. СПб: СОТИС; 2003.
- Harrison S., Sinclair R. Telogen effluvium. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 389—395.
- Paus R., Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341: 491—497.
- Courtois M., Lousouarn G., Hourseau C. Aging and hair cycles. *Br J Dermatol* 1995; 132: 86—93.
- Pierard-Franchimont C., Pierard G.E. Teloptosis, a turning point in hair shedding biorhythms. *Dermatology* 2001; 203 (2): 115—7.
- Rebora A., Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology* 2002; 205: 108—10.
- Rebora A. Pathogenesis of androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (5): 777—9.
- Guarrera M., Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study. *Dermatology* 2005; 210 (1): 18—20.
- Messenger A.G., Sinclair R. Follicular miniaturization in female pattern hair loss: clinicopathological correlations. *Br J Dermatol* 2006; 155 (5): 926—30.
- Залкинд Е.С. Болезни волос. Ленинградское отд.: Мед Гис; 1959.
- Katsuo K., Schell H., Wessel B., Hornstein O.P. Effects of epidermal growth factor, fibroblast growth factor, minoxidil and hydrocortisone on growth kinetics in human hair bulb papilla cells and root sheath fibroblasts cultured in vitro. *Arch Dermatol Res* 1987; 279: 247—50.
- Hu M.C., Qiu W.R., Wang Y. et al. FGF-18, a novel member of the fibroblast growth factor family, stimulates hepatic and intestinal proliferation. *Molecular and Cellular Biology* 1998; 18: 6063—74.
- Jindo T., Tsuboi R., Imai R., Takamori K., Rubin J.S., Ogawa H. Hepatocyte growth factor/scatter factor stimulates hair growth of mouse vibrissae in organ culture. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 306—9.
- Jindo T., Tsuboi R., Takamori K., Ogawa H. Local injection of hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) alters cyclic growth of murine hair follicles. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 338—42.
- Itami S., Kurata S., Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212: 988—94.
- Guo L., Degenstein L., Fuchs E. Keratinocyte growth factor is required for hair development but not for wound healing. *Genes Dev* 1996; 10: 165—75.
- Lachgar S., Charveron M., Gall Y., Bonafe J.L. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998; 138: 407—11.
- Судаков К.В. 2006 Нормальная физиология. М: Медицинское информационное агентство; 2006.
- Anitua E., Andia I., Ardanza B., Nurden P., Nurden A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004; 91 (1): 4—15.
- Takakura N., Yoshida H., Kunisada T., Nishikawa S., Nishikawa S.I. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-alpha in hair canal formation. *J Invest Dermatol* 1996; 107 (5): 770—7.
- Yano K., Oura H. Angiogenesis by VEGF controls hair growth and follicle size. *Cell Technol* 2001; 20: 852—3.
- Plikus M.V. New activators and inhibitors in the hair cycle clock: targeting stem cells' state of competence. *J. Invest. Dermatol* 2012. 132: 1321—1324.
- Andl T., Reddy S.T., Gaddapara T., Millar S.E. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* 2002; 2 (5): 643—53.
- Zhang Y., Andl T., Yang S. H. et al. Activation of beta-catenin signaling programs embryonic epidermis to hair follicle fate. *Development* 2008; 135: 2161—2172.
- Gay D., Kwon O., Zhang Z. et al. Fgf9 from dermal $\gamma\delta$ T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. Nature America, Inc 2013. Advance online publication.
- Zhang J., He X.C., Tong W.G. et al. Bone morphogenetic protein signaling inhibits hair follicle anagen induction by restricting epithelial stem/progenitor cell activation and expansion. *Stem Cells* 2006; 24: 2826—2839.
- Greco V., Chen T., Rendl M. et al. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 155—169.

35. Rabbani P., Takeo M., Chou W. et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. *Cell* 2011; 145: 941—955.
36. Plikus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D. et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008; 451 (7176): 340—4.
37. Hebert J.M. FGFs: Neurodevelopment's Jack-of-all-Trades — How do they do it? *Front Neurosci* 2011; 5: 133.
38. du Cros D.L. Fibroblast growth factor influences the development and cycling of murine hair follicles. *Dev Biol* 1993; 156: 444—53.
39. Clegg C.H., Linkhart T.A., Olwin B.B., Hauschka S.D. Growth factor control of skeletal muscle differentiation: commitment to terminal differentiation occurs in G1 phase and is repressed by fibroblast growth factor. *J Cell Biol* 1987; 105: 949—956.
40. Böhlen P., Esch F., Baird A., Gospodarowicz D. Acidic fibroblast growth factor (FGF) from bovine brain: amino-terminal sequence and comparison with basic FGF. *EMBO J* 1985; 4: 1951—1956.
41. Gospodarowicz D., Massaglia S., Cheng J., Fujii D.K. Effect of fibroblast growth factor and lipoproteins on the proliferation of endothelial cells derived from bovine adrenal cortex, brain cortex, and corpus luteum capillaries. *J Cell Physiol* 1986; 127: 121—136.
42. Chih-Chiang Chen, Cheng Ming Chuong. Multi-layered environmental regulation on the homeostasis of stem cells: The saga of hair growth and alopecia. *J Dermatol Sci* 2012; 66 (1): 3—11.
43. Ozeki M., Tabata Y. In vivo promoted growth of mice hair follicles by the controlled release of growth factors. *Biomaterials* 2003; 24: 2387—94.
44. Hebert J.M., Rosenquist T., Götz J. et al. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell* 1994; 78 (6): 1017—25.
45. Tanaka A., Miyamoto K., Minamino N. et al. Cloning and characterization of an androgen-induced growth factor essential for the androgen-dependent growth of mouse mammary carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 8928—8932.
46. Ota Y., Saitoh Y., Suzuki S. et al. Fibroblast growth factor 5 inhibits hair growth by blocking dermal papilla cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 169—176.
47. Kawano M., Komi-Kuramochi A., Asada M. et al. Comprehensive analysis of fgf and fgfr expression in skin: fgf18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 877—885.
48. Kimura-Ueki M., Oda Y., Oki J. et al. Hair cycle resting phase is regulated by cyclic epithelial fgf18 signaling. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1338—1345.
49. Imamura T. Cyclic epithelial FGF18 signaling regulates hair cycle resting phase. 8th world congress for hair research. Abstract book. May 14—17, 2014 (11).
50. Blanpain C., Lowry W.E., Geoghegan A., Polak L., Fuchs E. Self-renewal, multipotency, and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche. *Cell* 2004; 118: 635—648.
51. Hsu Y.C., Pasolli H.A., Fuchs E. Dynamics between stem cells, niche, and progeny in the hair follicle. *Cell* 2011; 144: 92—105.
52. Shimokawa T., Furukawa Y., Sakai M. et al. Involvement of FGF18 gene in colorectal carcinogenesis, as a novel downstream target of the β -catenin / T-cell factor complex. *Cancer Research* 2003; 63 (19): 6116—20.
53. Van Mater D., Kolligs F.T., Dlugosz A.A. et al. Transient activation of β -catenin signaling in cutaneous keratinocytes is sufficient to trigger the active growth phase of the hair cycle in mice. *Genes and Development* 2003; 17: 1219—24.
54. Subramanya R.D., Coda A.B., Sinha A.A. Transcriptional profiling in alopecia areata defines immune and cell cycle control related genes within disease-specific signatures. *Genomics* 2010; 96: 146—53.
55. Guo L., Yu Q.C., Fuchs E. Targeting expression of keratinocyte growth factor to keratinocytes elicits striking changes in epithelial differentiation in transgenic mice. *EMBO J* 1993; 12: 973—986.
56. Danilenko D.M., Ring B.D., Yanagihara D. et al. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the *nu/nu* follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am. J. Pathol* 1995; 147: 145—154.
57. Richardson G.D., Bazzi H., Fantauzzo K.A., Waters J.M. et al. *Development* 2009; 136 (13): 2153—2164.
58. Savage C.R.Jr., Hash J. H., Cohen S. Epidermal growth factor. Location of disulfide bonds. *J Biol Chem* 1973; 247: 7612—7672.
59. Moore G.P., Panaretto B.A., Carter N.B. Epidermal hyperplasia and wool follicle regression in sheep infused with epidermal growth factor. *J Invest Dermatol* 1985; 84 (3): 172—5.
60. Moore G.P., Panaretto B.A., Robertson D. Effects of epidermal growth factor on hair growth in the mouse. *J Endocrinol* 1981; 88 (2): 293—9.
61. Fujie T., Katoh S., Oura H., Urano Y., Arase S. The chemotactic effect of a dermal papilla cell-derived factor on outer root sheath cells. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 206—12.
62. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Letters* 580 (2006); 2879—2887.
63. Houck K.A. et al. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1806—1814.
64. Goldman C.K., Tsai J.-C., Soroceanu L., Gillespie G.Y. Loss of Vascular Endothelial Growth Factor in Human Alopecia Hair Follicles. *J Invest Dermatol* 1995; 104 (5 Suppl): 18S—20S.
65. Ballaun C., Weninger W., Uthman A. et al. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 7—10.
66. Weninger W., Uthman A., Pammer J. et al. Vascular endothelial growth factor production in normal epidermis and in benign and malignant epithelial skin tumors. *Lab Invest* 1996; 75: 647—57.
67. Lachgar S., Moukadir H., Jonca F. et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor for hair dermal papilla cells. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 17—23.
68. Kozłowska U., Blume-Peytavi U., Kodelja V. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 661—668.
69. Man X.-Y., Yang X.H., Cai S.Q. et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human epidermal appendages: a comparison study by immunofluorescence. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 396—401.
70. Yano K., Brown L.F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 2001; 107: 409—17.
71. Ozeki M., Tabata Y. In vivo promoted growth of mice hair follicles by the controlled release of growth factors. *Biomaterials* 2003; 24: 2387—94.
72. Bartels N.G., Jahnke I., Patzelt A. et al. Hair shaft abnormalities in alopecia areata evaluated by optical coherence tomography. *Skin Res Technol* 2011; 17: 201—205.
73. Kim M.J., Lim C., Lee J.Y. et al. Visible-to-near IR quantum dot-based hypermulticolor high-content screening of herbal medicines for the efficacy monitoring of hair growth promoting and hair loss inhibition. *J Biomol Screen* 2013; 18: 462—73.
74. Wu X.-J. et al. VEGF165 modulates proliferation, adhesion, migration and differentiation of cultured human outer root sheath cells from central hair follicle epithelium through VEGFR-2 activation in vitro. *J Dermatol Sci* 2014; 73 (2): 152—60.
75. Li W., Lu Z.-F., Man X.-Y. et al. VEGF upregulates VEGF receptor-2 on human outer root sheath cells and stimulates proliferation through ERK pathway. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 8687—8694.
76. Simonetti O., Lucarini G., Bernardini M.L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study. *British J of Dermatol* 2004; 150: 940—948.
77. Massague J., Chen Y.G. Controlling TGF- β signaling. *Genes Dev* 2000; 14: 627—644.
78. Feng X.H., Derynck R. Specificity and versatility in tgf- β signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659—693.

79. Fei T., Chen Y.G. Regulation of embryonic stem cell self-renewal and differentiation by TGF-beta family signaling *Science China, Life Sci* 2010; 53: 497—503.
80. Klopčič B., Maass T., Meyer E. et al. TGF-beta superfamily signaling is essential for tooth and hair morphogenesis and differentiation. *Eur J Cell Biol* 2007; 86: 781—799.
81. Inoue K., Aoi N., Yamauchi Y. et al. TGF- β_2 is specifically expressed in human dermal papilla cells and modulates hair folliculogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 11—12 (13): 4643—4656.
82. Schmid P., Cox D., Bilbe G. et al. Differential expression of TGF- β_1 , - β_2 , - β_3 genes during mouse embryogenesis. *Development* 1991; 111: 117—30.
83. Millan F.A., Denhez F., Kondaiah P. et al. Embryonic gene expression patterns of TGF β_1 , β_2 and β_3 suggest different developmental functions in vivo. *Development* 1991; 111: 131—43.
84. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001; 81: 449—94.
85. Philpott M.P., Sanders D., Westgate G.E. et al. Human hair growth in vitro: a model for the study of hair follicle biology. *J Dermatol Sci* 1994; 7: S55—S72.
86. Pi L.-Q., Jin X.-H., Hwang S.T. et al. Pro-apoptotic mechanism of TGF-beta in human hair follicle epithelial cells. 8th world congress for hair research. Abstract book. May 14—17, (2014): 45.
87. Li J., Yang Z., Li Z. et al. Exogenous IGF-1 promotes hair growth by stimulating cell proliferation and down regulating TGF- β_1 in C57BL/6 mice in vivo. *Growth Hormone & IGF Research* 2014; 24: 89—94.
88. Soma T., Tsuji Y., Hibino T. Involvement of Transforming Growth Factor- β_2 in Catagen Induction During the Human Hair Cycle. *J Invest Dermatol* 2002; 118 (6): 993—7.
89. Song K., Wang H., Krebs T.L., Kim S.J., Danielpour D. Androgenic control of transforming growth factor- β signaling in prostate epithelial cells through transcriptional suppression of transforming growth factor- β receptor II. *Cancer Res* 2008; 68: 8173—8182.
90. Hosgood G. Wound healing: the role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Vet Surg* 1993; 22: 490—5.
91. Kamp H., Geilen C.C., Sommer C., Blume-Peytavi U. Regulation of PDGF and PDGF receptor in cultured dermal papilla cells and follicular keratinocytes of the human hair follicle. *Exp Dermatol* 2003; 12: 662—672.
92. Ross R., Raines E.W., Bowen-Pope D.E. The biology of platelet derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155—69.
93. Heldin C.H., Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79: 1283—316.
94. Tomita Y., Akiyama M., Shimizu H. PDGF isoforms induce and maintain anagen phase of murine hair follicles. *J Dermatol Sci* 2006; 43: 105—115.
95. Akiyama M., Smith L.T. Growth factor and growth factor receptor localization in the hair follicle bulge and associated tissue in human fetus. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 391—6.
96. Karlsson L., Bondjers C. Roles for PDGF-A and sonic hedgehog in development of mesenchymal components of the hair follicle. *Development* 1999; 126: 2611—21.
97. Dupont J., Holzenberger M. Biology of insulin-like growth factors in development. *Birth Defects Res C Embryo Today Rev* 2003; 69: 257—271.
98. Baker J., Liu J.-P., Robertson E.J., Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993; 75: 73—82.
99. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3—34.
100. Weger N., Schlake T. IGF-I Signalling Controls the Hair Growth Cycle and the Differentiation of Hair Shafts. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 873—882.
101. Semenova E., Koegel H., Hasse S. et al. Overexpression of mIGF-1 in Keratinocytes improves wound healing and accelerates hair follicle formation and cycling in mice. *Am J Pathol* 2008; 173: 1295—1310.
102. Panchaprateep R., Asawanonda P. Lower levels of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in balding scalps. 8th world congress for hair research. Abstract book. May 14—17, (2014) 20.

об авторах:

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России, зав. кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Ю.А. Галлямова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

О.А. Селезнева — аспирант кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье