

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-49>

Изменения процессов регуляции ритма смены волос у женщин с нерубцующимися алопециями

Кубанов А. А.^{1,2}, Галлямова Ю. А.¹, Кораблева О. А.^{3,*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации

123995, Российская Федерация, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

² Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии

Министерства здравоохранения Российской Федерации

107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

³ ООО «СМ-Клиника»

127055, Российская Федерация, г. Москва, Лесная ул., д. 57, стр. 1

Одним из ключевых элементов патофизиологического процесса андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос являются изменения волосяного цикла. В настоящее время установлены факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосяного фолликула. Однако не раскрыта роль факторов роста в патогенезе алопеции.

Цель. Изучить экспрессию факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос и их роль в развитии алопеции.

Материал и методы. Под наблюдением находились 60 пациенток с верифицированным диагнозом «телогенное выпадение волос» (30 женщин) и «андрогенная алопеция» (30 женщин). Для изучения экспрессии факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в коже волосистой части головы больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос было проведено иммунофлуоресцентное исследование образцов кожи, взятых путем панч-биопсии (4 мм) из лобно-теменной области. В качестве контроля были взяты 15 образцов кожи волосистой части головы здоровых лиц.

Результаты. Установлено изменение экспрессии факторов роста VEGF, KGF, TGF- β 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми. Имеется корреляционная связь между экспрессией факторов роста у женщин с нерубцовой алопецией, возрастом ($p \leq 0,05$), характером и длительностью течения заболевания ($p \leq 0,05$). Уровень экспрессии факторов роста зависит от клинической формы алопеции ($p < 0,001$).

Заключение. Наиболее значимое влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин оказывает фактор роста VEGF и в наименьшей степени — KGF, TGF- β 1 и EGF не являются значимыми как предикторы развития андрогенной алопеции у женщин. На развитие телогенного выпадения волос наибольшее влияние оказывает фактор роста VEGF, в наименьшей степени — EGF. Проведенное исследование подтверждает различия в патогенезе андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос у женщин. Полученные данные предполагают, что факторы роста VEGF, KGF и ингибиторы TGF- β 1 могут быть потенциальными фармакологическими средствами для лечения больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос.

Ключевые слова: факторы роста, выпадение волос, андрогенная алопеция, телогенное выпадение волос, волосяной фолликул, волосяной цикл, рост волос, VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Кубанов А. А., Галлямова Ю. А., Кораблева О. А. Изменения процессов регуляции ритма смены волос у женщин с нерубцующимися алопециями. Вестник дерматологии и венерологии. 2018;94(5):39–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-49>



Changes in the hair growth cycle in women with non-scarring alopecia

Alexey A. Kubanov^{1,2}, Yulia A. Gallyamova¹, Olga A. Korableva^{3,*}

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 123995, Russian Federation

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

³ "SM" clinic (Ltd.)

Lesnaya str., 57, bldg 1, Moscow, 127055, Russian Federation

One of the key elements in the pathophysiological process of androgenetic alopecia and telogen hair loss is the change of hair cycle. Growth factors controlling the development and cycle of the hair follicle have thus far been established. However, the role of growth factors in the pathogenesis of alopecia remains to be revealed.

Objective. This study was aimed at investigating the expression of the VEGF, KGF, EGF and TGF- β 1 growth factors in women with androgenetic alopecia and telogen hair loss, as well as their role in the development of alopecia.

Materials and methods. 60 female patients diagnosed with telogen hair loss (30 women) and androgenetic alopecia (30 women) were observed. In order to investigate the expression of the VEGF, KGF, EGF and TGF- β 1 growth factors, we conducted an immunofluorescent analysis of skin samples obtained by punch biopsy (4 mm) from the frontoparietal scalp area of patients with androgenetic alopecia and telogen hair loss. 15 samples obtained from healthy people were used as a reference group.

Results. A change in the expression of the VEGF, KGF and TGF- β 1 growth factors in women with androgenetic alopecia and telogen hair loss was established in comparison with healthy individuals. A correlation was found between the expression of the growth factors under study, age ($p \leq 0.05$), as well as the character and duration of the disease ($p \leq 0.05$) in women with non-scarring alopecia. The expression of the growth factors is found to be dependent on the clinical form of alopecia ($p < 0.001$).

Conclusion. The VEGF growth factor is established to have the most significant effect on the development of androgenetic alopecia in women, with the KGF, TGF- β 1 and EGF factors being less significant as the predictors of this disorder. The VEGF growth factor is shown to affect telogen hair loss to a greater extent compared to the EGF factor. Our study confirms differences in the pathogenesis of androgenetic alopecia and telogen hair loss in women. The findings suggest that the VEGF and KGF growth factors, as well as TGF- β 1 inhibitors may be used as potential pharmacological agents for treating patients suffering from androgenetic alopecia and telogen hair loss.

Keywords: growth factors, hair loss, androgenetic alopecia, telogen hair loss, hair follicle, hair cycle, hair growth, VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Kubanov A. A., Gallyamova Yu. A., Korableva O. A. Changes in the hair growth cycle in women with non-scarring alopecia. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2018;94(5):39–49. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-5-39-49>

Введение

Среди больных алопециями преобладают пациенты с жалобами на диффузное поредение волос. Диффузное выпадение волос можно охарактеризовать как значительное уменьшение количества волос без формирования тотального облысения [1]. Основными причинами видимого поредения волос могут быть андрогенная алопеция и телогенное выпадение волос [2]. К 70 годам андрогенная алопеция встречается у 41 % женщин [3, 4]. Истинная распространенность телогенного выпадения волос неизвестна, поскольку большинство случаев заболевания протекает субклинически. Считается, что телогенное выпадение волос встречается у 50 % женщин на протяжении жизни [5].

Под андрогенной алопецией принято понимать рубцовый процесс с прогрессирующим поредением и истончением волос преимущественно в теменной области [6, 7]. Как известно, в патогенезе андрогенной алопеции ведущую роль играют генетическая предрасположенность и гормональный статус [8]. Истончение волос происходит вследствие андроген-опосредованной трансформации фолликулов терминальных (длинных) волос диаметром $>0,03$ мм в миниатюризированные волосяные фолликулы диаметром $\leq 0,03$ мм, соответствующие размерам vellus-волос. Данные изменения сочетаются с нарушениями волосяного цикла, выражающимися в сокращении продолжительности анагена и длительно-го пребывания фолликулов в латентной фазе — кеногена, следствием чего является появление коротких волос, которые не достигают достаточной длины. Для андрогенной алопеции у женщин типично диффузное поредение волос в центральной и лобной областях. Однако возможно поредение волос в теменной и затылочной областях, а также облысение по мужскому типу [6].

Несмотря на то что в основе патогенеза заболевания лежит парадоксальное действие циркулирующих и местных андрогенов на фолликулы волосистой части головы и тела, имеются некоторые гендерные отличия. Ключевую роль в патогенезе андрогенной алопеции у мужчин играют андрогены, что было обнаружено в наблюдениях J. Hamilton в 1951 году. Рядом исследователей показано, что содержание андрогенов в пределах нормы достаточно для проявления алопеции у генетически предрасположенных мужчин. Однако роль андрогенов в патогенезе андрогенной алопеции у женщин сомнительна. В недавних исследованиях установлено, что менее чем у 40 % пациенток с андрогенной алопецией имеются изменения содержания андрогенов в плазме крови, а именно, повышение уровня общего тестостерона в 11,5 % и свободного в 12,6 % случаев [9, 10]. Остается неизвестным механизм возникновения алопеции у женщин с содержанием андрогенов в пределах нормы. Гендерные различия в клинической картине андрогенной алопеции объясняются не только соотношением эстрогены/андрогены, но и тем, что у женщин в области лобной линии роста волос на 40 % меньше андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах, чем у мужчин [12]. Известно, что заболевание имеет полигенный характер наследования. Однако данные о типе наследования и генах, предрасполагающих к развитию андрогенной алопеции, остаются не подтвержденными. В качестве триггеров рассматривались гены 5 α -редуктазы, инсулина, андрогенового рецептора, ароматазы, рецепторов эстрогена, Y-хромосомы, факторов роста [12, 13].

Достаточно много работ уделено исследованию роли 5 α -редуктазы в патогенезе андрогенной алопеции. Патологический процесс характеризуется существенным увеличением локального преобразования тестостерона в дигидротестостерон под действием фермента 5 α -редуктазы в клетках дермального сосочка [12, 14]. Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон могут связываться с рецептором андрогена, формируя комплекс рецептор-лиганд. Этот комплекс перемещается в ядро, где действует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию андроген-чувствительных генов факторов роста (IGF-1, HGF, FGF-7, VEGF) [15, 16]. Дигидротестостерон имеет в пять раз более высокое сродство к рецептору андрогена и в 10 раз выше активность, чем тестостерон. Он активирует гены, ответственные за миниатюризацию генетически запрограммированных волосяных фолликулов, в клетках дермального сосочка индуцирует секрецию факторов роста (DKK-1, TGF- β 1, TGF- β 2), подавляющих рост и дифференцировку фолликулярных кератиноцитов, что приводит к преждевременному наступлению стадии катагена [13, 17–19]. Таким образом, в результате миниатюризации волосяного фолликула происходит снижение плотности волос и их диаметра. Постепенное сокращение длительности стадии анагена обуславливает наличие тонких и коротких стержней волос у пациентов с андрогенной алопецией [20, 21].

У женщин с андрогенной алопецией уменьшение плотности волос объясняется тем, что около 80 % волосяных фолликулов находятся в стадии покоя, которая может длиться от 3 до 12 месяцев. Некоторые авторы выделяют этот период в отдельную фазу волосяного цикла — кеноген [22].

Термин «телогенное выпадение волос» (telogen effluvium) впервые предложил в 1961 году Kligman A. M., который охарактеризовал этот вид алопеции как выпадение телогеновых волос при патологических состояниях волосяного фолликула [6]. Как правило, воздействие этиологического фактора предшествует клинической картине телогенного выпадения волос за 2–4 месяца. В настоящее время установлено большое количество факторов, влияющих на развитие данного вида алопеции [23, 24]. К ним относятся гипо- и гипертиреоз, хронические системные заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания. Хронические заболевания кожи, такие как псориаз или себорейный дерматит, также могут стать причиной развития телогенного выпадения волос [25].

Известен целый ряд лекарственных препаратов, провоцирующих выпадение волос — это комбинированные оральные контрацептивы, андрогены, ретиноиды, бета-адреноблокаторы, противосудорожные средства, антидепрессанты и антикоагулянты, антигипертензивные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты лития [26].

Многие авторы указывают на связь между развитием телогенного выпадения волос и дефицитом ряда микроэлементов, таких как цинк, железо и др. [24, 27]. Несмотря на то что психоэмоциональному стрессу в развитии телогенного выпадения волос во многих источниках литературы определена ведущая роль, этот вопрос до сих пор остается спорным [24].

Под воздействием того или иного провоцирующего фактора происходит нарушение процессов деления и дифференциации кератиноцитов, изменение мета-

болических процессов, находящихся в ростковой зоне волосяной луковицы, что приводит к преждевременному завершению фазы анагена. Волосяной фолликул постепенно переходит в фазу катагена, а затем телогена, соответственно изменяется соотношение телогеновых и анагеновых волос. Данный цикл занимает определенный промежуток времени, обычно около 2–4 месяцев. Через 2–4 месяца, а иногда и через полгода пациенты замечают обильное выпадение волос, поэтому не всегда удается установить связь между поредением волос и этиологическим фактором [23].

Изменения волосяного цикла являются одним из ключевых элементов патофизиологического процесса как при андрогенной алопеции, так и при телогенном выпадении волос [20, 23, 28]. Это может быть обусловлено дисбалансом цитокинов и факторов роста, отвечающих за инициацию и поддержание стадии анагена.

Физиологический ритм смены волос представляет собой сложный процесс, который контролируется большим количеством сигнальных молекул. Это определенные гены, семейства факторов роста и рецепторы к ним, цитокины, внутриклеточные сигнальные пути [6, 29, 30]. Современные исследования позволили установить факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосяного фолликула, к ним относятся: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста (TGF- α ; TGF- β), фактор роста кератиноцитов (KGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и др. Одни участвуют в инициации стадии анагена, другие подавляют рост и дифференцировку фолликула в стадии катагена и телогена [31, 32].

Однако на сегодняшний день многочисленные исследования носят экспериментальный характер, и остаются нераскрытыми вопросы о роли факторов роста в патогенезе различных алопеций и их влиянии на тяжесть патологического процесса.

Целью данного исследования было изучить экспрессию факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос и их роль в развитии алопеции.

Материалы и методы

30 женщин с телогенным выпадением волос, средний возраст $37,1 \pm 9,29$ лет, и 30 женщин с андрогенной алопецией, средний возраст $40,60 \pm 8,98$ года, приняли участие в нашем исследовании.

Критериями включения в исследование являлись возраст пациентов от 18 до 60 лет и наличие информированного согласия больного на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись заболевания щитовидной железы, заболевания кожи в стадии обострения, инфекционные заболевания, гиперандрогения, сопутствующая тяжелая соматическая патология, другие алопеции.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Обследование больных проводилось после подписания пациентами информированного согласия в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005, Надлежащая клиническая практика (GCP)) и этическими прин-

ципами, изложенными в Хельсинкской декларации с поправками от 2008 г.

Клиническое обследование пациенток с выпадением волос

Клиническое исследование больных проводилось в соответствии со специально разработанной индивидуальной картой пациента, включающей данные о возрасте, поле больного, анамнезе заболевания, особенностях выпадения волос, наследственной предрасположенности, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, провоцирующих факторах, проводимом ранее лечении и его эффективности и т. д.

Оценка выраженности клинических проявлений облысения у женщин выполнена с применением шкалы Sinclair (2004) с учетом 5 степеней тяжести поредения волос по срединной линии.

Иммунофлюоресцентное исследование экспрессии факторов роста в волосяном фолликуле

Взятие кожи у больных алопецией проводилось путем панч-биопсии (4 мм) под местной анестезией. Для местной анестезии подкожно вокруг участка биопсии вводили анестетик лидокаин (Производитель: ОАО «Фармацевтический завод Эгис», Венгрия). Биоптаты брали из теменной области.

В качестве контроля были взяты образцы кожи волосистой части головы, полученные от 15 женщин, средний возраст $38,5 \pm 7,4$ года, без жалоб на выпадение волос и клинических признаков алопеции, во время хирургической операции или рутинной операции доброкачественных поражений.

Изучение экспрессии факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 проводили иммунофлюоресцентным методом по стандартной методике. Для оценки результатов иммунофлюоресцентного окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из конфокального микроскопа Olympus FluoView1000, персонального компьютера и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.0» (Россия). В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении $\times 200$. Проводилось измерение площади экспрессии факторов роста как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения.

Методы статистической обработки данных

Для описания количественных признаков рассчитывались среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) либо рассчитывались медиана и 25–75 % квартили (Me [LQ; UQ]), если распределение отличалось от нормального. Определение нормальности распределения больных по величинам показателей проводилось с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для качественных признаков рассчитывалась мода и 25–75 % квартили. Для выявления линейных связей между количественными и между количественными и качественными порядковыми показателями проводился корреляционный анализ. Анализ корреляций в парах показателей выполнялся с помощью критерия Спирмена, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии связи между показателями отклонялась. Анализ влияния факторов роста на развитие алопеции выполнялся с помощью однофакторной и многофактор-

ной линейной регрессии, при $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии линейной связи факторов роста и факта развития алопеции отклонялась. Анализ силы влияния факторов роста на развитие алопеции выполнялся с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа полученных линейных моделей. Зависимой переменной являлась вероятность развития алопеции, независимыми переменными — факторы роста. При $p < 0,05$ нулевая гипотеза о том, что исследуемые факторы не оказывают никакого влияния на зависимый признак, отклонялась. Сила влияния факторов роста на развитие алопеции определялась по значению частного эта-квадрата (η^2). Статистические расчеты выполнялись с помощью языка R версии v3.2.0.

Результаты исследования

Из данных анамнеза установлено, что женщины с телогенным выпадением волос начало заболевания связывали с родами ($n = 6$; 20 %), со стрессом ($n = 12$; 40 %) и одна пациентка ($n = 1$; 3,33 %) указала на нарушения в диете. Женщины с андрогенной алопецией указали на взаимосвязь первых проявлений заболевания со стрессом ($n = 14$; 46,66 %), с родами ($n = 5$; 16,67 %), с химической завивкой ($n = 3$; 10 %) и наращиванием волос ($n = 1$; 3,33 %). Не могли связать начало заболевания с конкретным провоцирующим фактором 11 женщин (36,67 %) с телогенным выпадением волос, 7 женщин (23,33 %) с андрогенной алопецией. Из анамнеза установлено, что наследственность была отягощена у 11 (30 %) пациенток с телогенным выпадением волос, по линии отца — у 10 (33,33 %), по линии матери — у 4 (13,33 %), в том числе по линии отца и матери (у 3 пациенток), у всех по 1-й линии родства. Среди больных андрогенной алопецией наследственность отягощена у 19 (63,33 %) женщин, по линии отца — у 16 (53,33 %), по линии матери — у 5 (16,67 %), в том числе по линии отца и матери (у 2 пациенток), у 18 (60 %) по 1-й линии родства. Заболевание имело внесезонный характер течения у 17 (56,67 %) пациенток с телогенным выпадением волос, у 19 (63,33 %) женщин с андрогенной алопецией.

Характер выпадения волос у пациенток с телогенным выпадением волос преобладал хронически-рецидивирующий ($n = 18$, 60 %), у женщин с андрогенной алопецией хронический ($n = 25$; 83,3 %).

Большинство пациенток проводили самостоятельное лечение с применением наружных средств для ухода за волосами и препаратов внутрь: 13 (43,33 %) и 10 (33,33 %) женщин с телогенным выпадением волос соответственно, 16 (53,33 %) и 17 (56,67 %) женщин с андрогенной алопецией соответственно. Наружно использовались различные косметические лосьоны и шампуни, народные средства, внутрь применяли комплексные витаминно-минеральные средства. Среди них 7 женщин (23,33 %) с телогенным выпадением волос, 15 (50 %) женщин с андрогенной алопецией проходили курс мезотерапии. Несмотря на проводимую терапию, отмечался временный эффект у 4 (21 %) женщин с телогенным выпадением волос, у 10 (37 %) женщин с андрогенной алопецией. Отсутствие положительной динамики от проводимой терапии зафиксировано у 11 (57,89 %) женщин с телогенным выпадением волос, у 9 (33,33 %) женщин с андрогенной алопецией.

Среди исследуемых пациентов не получали никакого лечения 11 (36,67 %) женщин с телогенным

выпадением волос, 3 (10 %) женщины с андрогенной алопецией.

Оценка трихоскопии и фототрихографии

По данным трихоскопии и фототрихографии, у пациенток с телогенным выпадением волос выявлено нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ($37,02 \pm 11,26$ в теменной области, $24,49 \pm 6,52$ в затылочной области). При этом в теменной и затылочной областях общее количество волос на квадратный сантиметр ($242,4$ (231,9; 289,6) и $242,75 \pm 34,81$ соответственно), процентное соотношение терминальных и vellусных волос (12 (6; 16) в теменной области, $12,6 \pm 7,31$ в затылочной области) соответствовало норме.

По данным трихоскопии и фототрихографии, у пациенток с андрогенной алопецией выявлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области ($242,74 \pm 68,63$), изменение процентного соотношения терминальных и vellусных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellусных волос (33 (32; 38,5) в теменной области, 25 (21; 27,75) в затылочной области), нарушение процентного соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене ($44,28 \pm 15,56$ в теменной области, $24,87 \pm 15,07$ в затылочной области).

Оценка экспрессии VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1

При анализе полученных результатов обнаружено, что у женщин с телогенным выпадением волос показатели экспрессии VEGF ($25,79 \pm 1,81$) и KGF ($35,83 \pm 0,7$) оказались достоверно ниже аналогичных показателей у здоровых женщин, уровень экспрессии TGF- β 1 имел тенденцию к повышению по сравнению с показателями здоровых лиц, составив 63,14 (60,84; 64,7) ($p < 0,05$). При этом экспрессия EGF (19,17 (18,93; 19,79)) у женщин с телогенным выпадением волос не отличалась от показателя здоровых женщин ($p = 0,830$) (табл. 1, рис. 1).

У женщин с андрогенной алопецией отмечено снижение исходных уровней экспрессии VEGF (32,24 (30,59; 33,83), KGF (22,32 (21,93; 23,81)) и увеличение экспрессии TGF- β 1 ($56,11 \pm 1,77$) по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$). Уровень экспрессии EGF у женщин с андрогенной алопецией (20,96 (20,12; 21,7) не отличался от показателя здоровых женщин ($p = 0,204$) (табл. 2, рис. 1).

На следующем этапе исследования мы сравнили экспрессию факторов роста у женщин с различными клиническими формами алопеции, которые представлены в таблице 3.

При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1).

Корреляционная связь уровней экспрессии факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1) и течением, клинической картиной алопеций

При сопоставлении показателей экспрессии факторов роста в коже волосистой части кожи головы у женщин с нерубцовыми алопециями с показателями возраста начала заболевания, длительности заболевания

Таблица 1. Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос и здоровых лиц
Table 1. Indicators of the relative area of hair growth factor expression in women with telogen hair loss and healthy individuals

Группы исследования	Фактор роста	VEGF (относительная площадь экспрессии, %)	KGF (относительная площадь экспрессии, %)	EGF (относительная площадь экспрессии, %)	TGF-β1 (относительная площадь экспрессии, %)
Женщины с телогенным выпадением волос (n = 30)		25,79 ± 1,81*	35,83 ± 0,70*	19,17 (18,93; 19,79)	63,14 (60,84; 64,70)*
Здоровые женщины (n = 15)		68,53 ± 1,08	47,68 ± 0,93	19,96 ± 3,00	51,72 ± 2,21

* Статистически значимые отличия между больными и здоровыми; при p < 0,05.
* Statistically significant differences between the sick and healthy individuals; p < 0.05.

Таблица 2. Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с андрогенной алопецией и здоровых лиц
Table 2. Indicators of the relative area of hair growth factor expression in women with androgenetic alopecia and healthy individuals

Группы исследования	Фактор роста	VEGF (относительная площадь экспрессии, %)	KGF (относительная площадь экспрессии, %)	EGF (относительная площадь экспрессии, %)	TGF-β1 (относительная площадь экспрессии, %)
Женщины с андрогенной алопецией (n = 30)		32,24 (30,59; 33,83)*	22,32 (21,93; 23,81)*	20,96 (20,12; 21,70)	56,11 ± 1,77*
Здоровые женщины (n = 15)		68,53 ± 1,08	47,68 ± 0,93	19,96 ± 3,00	51,72 ± 2,21

* Статистически значимые отличия между больными и здоровыми; при p < 0,05.
* Statistically significant differences between the sick and healthy individuals; p < 0.05.

Таблица 3. Показатели относительной площади экспрессии факторов роста в коже волосистой части головы у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией
Table 3. Indicators of the relative area of hair growth factor expression in women with telogen hair loss and women with androgenetic alopecia

Группы исследования	Фактор роста	относительная площадь экспрессии, %			
		VEGF	KGF	EGF	TGF-β1
Женщины с телогенным выпадением волос (n = 30)		25,79 (1,81)	35,83 (0,70)	19,17 (18,93; 19,79)	63,14 (60,84; 64,70)
Женщины с андрогенной алопецией (n = 30)		32,24 (30,59; 33,83)	22,32 (21,93; 23,81)	20,96 (20,12; 21,70)	56,11 (1,77)
Уровень значимости P		≤0,001	≤0,001	≤0,001	≤0,001

и возрастом больных выявлены отрицательные корреляционные зависимости между экспрессией VEGF ($r = -0,22, p = 0,039$), KGF ($r = -0,33, p = 0,001$), EGF ($r = -0,28, p = 0,007$), TGF-β1 ($r = -0,35, p = 0,001$) в коже волосистой части головы и возрастом пациентов. Таким образом, у молодых пациентов, экспрессия этих факторов была выше, чем у больных старшей возрастной группы. Найдена отрицательная корреляционная связь между экспрессией KGF ($r = -0,24, p = 0,022$), TGF-β1 ($r = -0,23, p = 0,031$) и длительностью заболевания. Установлено, что чем меньше длительность заболевания, тем экспрессия KGF и TGF-β1 выше. Обнаружена положительная корреляционная связь между степенью тяжести поредения волос по срединной линии у женщин (шкала Sinclair (2004)) и экспрессией факторов роста EGF ($r = 0,36, p = 0,004$) и VEGF ($r = 0,75, p < 0,001$) и отрицательная корреляционная зависимость между экспрессией факторов роста KGF ($r = -0,85, p < 0,001$), TGF-β1 ($r = -0,75, p < 0,001$).

Оценка силы влияния факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF-β1) в коже волосистой части головы на развитие телогенного выпадения волос и андрогенной алопеции

Факторы роста, оказывающие влияние на развитие телогенного выпадения волос, выявляли с помощью однофакторной линейной регрессии. Для каждого ста-

тистически значимого случая была построена линейная модель. Далее линейные модели оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа для определения силы влияния фактора роста на развитие алопеции (частный эта-квадрат — η^2).

Анализ влияния факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF-β1 в коже волосистой части головы на развитие телогенного выпадения волос у женщин с помощью однофакторной линейной регрессии показал, что каждый из факторов роста (VEGF, KGF, EGF, TGF-β1) оказывает статистически значимое влияние на развитие телогенного выпадения волос. Так, снижение показателей VEGF ($\eta^2 = 99,3 \%$), KGF ($\eta^2 = 97,2 \%$), EGF ($\eta^2 = 22,8 \%$) и увеличение TGF-β1 ($\eta^2 = 84,5 \%$) повышает вероятность развития телогенного выпадения волос ($p > 0,05$).

С помощью многофакторной линейной регрессии получена модель зависимости вероятности развития телогенного выпадения волос от факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF-β1 одновременно. При анализе многофакторной модели установлено, что все показатели являются предикторами заболевания, при этом VEGF ($\eta^2 = 0,836328, p < 0,05$) оказывает влияние на развитие телогенного выпадения волос в большей степени, в меньшей степени TGF-β1 ($\eta^2 = 0,255143, p < 0,05$), KGF ($\eta^2 = 0,197145, p < 0,05$) и EGF ($\eta^2 = 0,130318, p < 0,05$) (табл. 4).

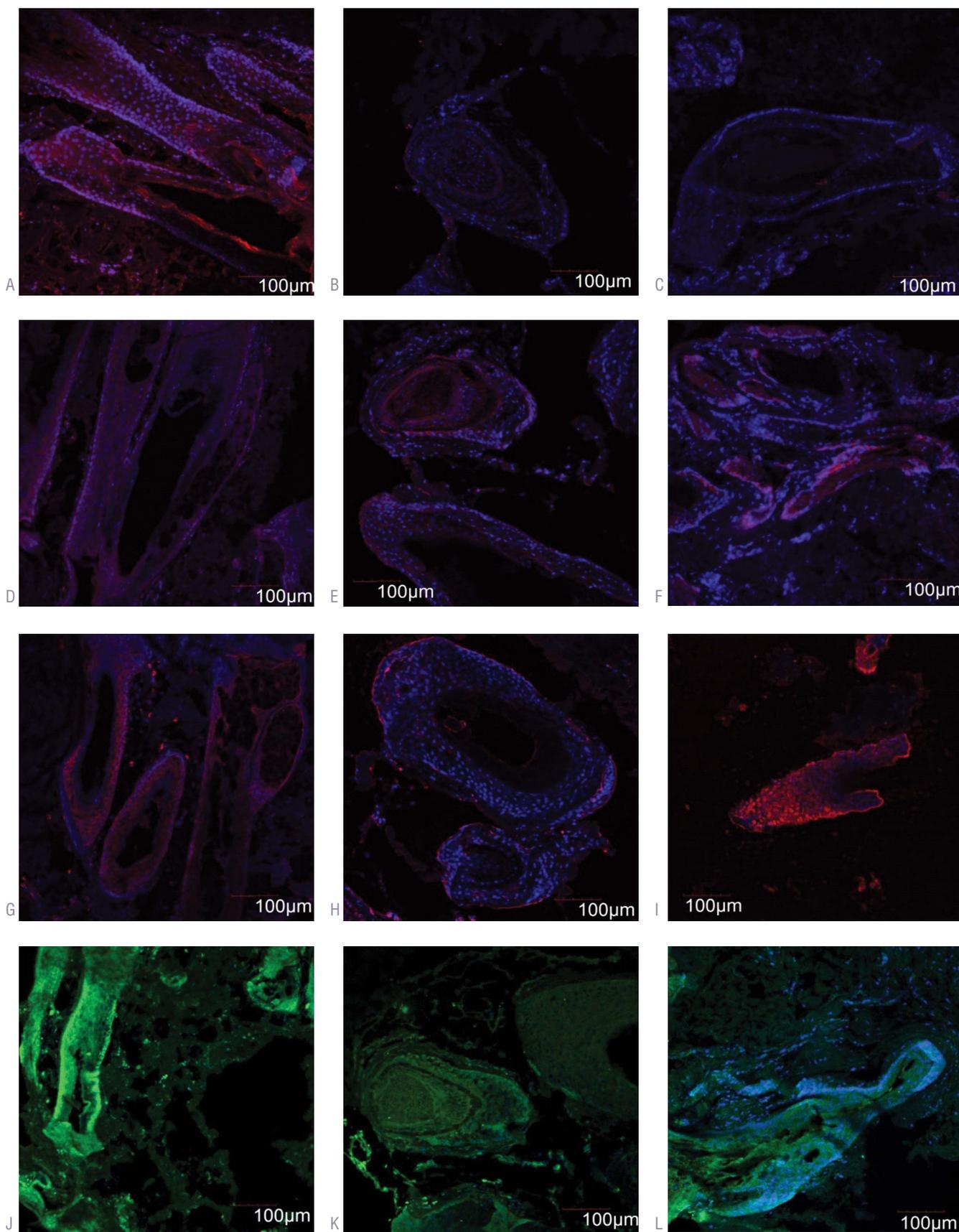


Рис. 1. Конфокальное изображение факторов роста VEGF (А), KGF (Б), EGF (В), TGF-β1 (Г) в биоптатах кожи волосистой части головы здоровых женщин (VEGF (А), KGF (Д), EGF (Г), TGF-β1 (Ж)), женщин с телогенным выпадением волос (VEGF (Б), KGF (Е), EGF (H), TGF-β1 (К)), женщин с андрогенной алопецией (VEGF (С), KGF (F), EGF (I), TGF-β1 (L)), ×400
 Fig. 1. Confocal image of the VEGF (A), KGF (B), EGF (C) and TGF-β1 (D) growth factors in the skin biopsy materials of healthy individuals (VEGF (A), KGF (D), EGF (G), TGF-β1 (J)), women with telogen hair loss (VEGF (B), KGF (E), EGF (H), TGF-β1 (K)), women with androgenetic alopecia (VEGF (C), KGF (F), EGF (I), TGF-β1 (L)), ×400

Таблица 4. Силы влияния независимых переменных (факторов роста) на вероятность развития телогенного выпадения волос
Table 4. Effect of independent variables (growth factors) on the probability of telogen hair loss development

Показатель	η^2	Сумма квадратов (SS)	Критерий Фишера (F)	p
VEGF	0,836328	93,05723	209,5008	0,000
KGF	0,197145	4,471948	10,06775	0,003
EGF	0,130318	2,728923	6,143657	0,017
TGF- β 1	0,255143	6,238207	14,04415	0,001

Таблица 5. Силы влияния независимых переменных (факторов роста) на вероятность развития андрогенной алопеции у женщин
Table 5. Effect of independent variables (growth factors) on the probability of androgenetic alopecia development in women

Показатель	η^2	Сумма квадратов (SS)	Критерий Фишера (F)	p
VEGF	0,595864	65,63259	60,45109	0,000
KGF	0,127408	6,499599	5,986474	0,019
EGF	0,039376	1,824644	1,680594	0,202
TGF- β 1	0,016131	0,729848	0,672228	0,417

Анализ влияния факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в коже волосистой части головы на развитие **андрогенной алопеции у женщин** с помощью однофакторной линейной регрессии показал, что каждый из факторов роста (VEGF, KGF, TGF- β 1) оказывает статистически значимое влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин. Так, снижение показателей VEGF ($\eta^2 = 99\%$), KGF ($\eta^2 = 97,7\%$) и увеличение TGF- β 1 ($\eta^2 = 37,7\%$) увеличивают вероятность развития андрогенной алопеции у женщин ($p > 0,05$).

С помощью многофакторной линейной регрессии получена модель зависимости вероятности развития андрогенной алопеции у женщин от факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 одновременно. При анализе многофакторной модели установлено, что показатели η^2 являются статистически значимыми для предикторов VEGF и KGF. При этом фактор роста VEGF ($\eta^2 = 0,595864$, $p < 0,05$) оказывает влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин в большей степени, в меньшей степени оказывает влияние KGF ($\eta^2 = 0,127408$, $p < 0,05$), тогда как TGF- β 1 ($\eta^2 = 0,016131$, $p = 0,417$) и EGF ($\eta^2 = 0,039376$, $p = 0,202$) не являются статистически значимыми в этой модели как предикторы развития андрогенной алопеции у женщин.

Обсуждение

Исследования причин выпадения волос и совершенствование методов лечения алопеции являются одними из наиболее важных тенденций в дерматологии. Интерес вызван тем, что патогенетические механизмы выпадения волос не изучены полностью, современные методы терапии не всегда достаточно эффективны, а существующие теории и предположения не полностью раскрывают механизмы выпадения волос. Несомненно, разработка новых фармакологических средств и методов лечения алопеции возможна только благодаря лучшему пониманию паттернов выпадения волос на патофизиологическом уровне.

Современные исследования позволили установить факторы роста, способные контролировать развитие и цикл волосного фолликула [31, 32]. В работах на экспериментальных животных установлено, что в фазе

анагена в клетках дермального сосочка активируются факторы роста, такие как IGF-1, HGF, FGF-7, VEGF, паракринно влияя на фолликулярные кератиноциты и меланоциты. При переходе от фазы анагена к фазе катагена в фолликулярных кератиноцитах происходит активация FGF-5, TGF- β 1, EGF [31, 32]. Эти факторы роста оказывают свое действие на волосной фолликул аутокринно или паракринно. Стоит отметить, что большинство исследований по изучению влияния факторов роста на цикл волосного фолликула проводились с отдельными факторами роста, в то время как в организме они работают в синергии друг с другом [33–36]. Таким образом, актуально проведение исследований различных сочетаний факторов роста по установлению их способности участвовать в развитии выпадения волос.

В работе мы установили, что у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос нарушена экспрессия факторов роста VEGF, KGF, TGF- β 1 в волосном фолликуле. Статистически значимое значение имеет снижение экспрессии факторов VEGF, KGF и повышение TGF- β 1. Разница в показателях экспрессии EGF статистически не достоверна. При сравнении экспрессии факторов роста у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией выявлены статистически достоверные отличия экспрессии по всем факторам роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1). Таким образом, несмотря на то что дисбаланс экспрессии факторов роста у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос по сравнению со здоровыми одинаков, уровень экспрессии этих же факторов роста различен в зависимости от клинической формы алопеции.

Приведенные данные отличаются от результатов других авторов, проводивших исследования на животной модели. S. Cohen предположил, что активация экспрессии EGF препятствует развитию волосного фолликула, в исследовании G. P. Мооге было показано, что EGF замедляет рост волос и участвует в прекращении стадии анагена [37, 38]. Данное исследование не подтверждает роль EGF в патогенезе андрогенной алопеции, однако EGF оказывает влияние на развитие телогенного выпадения волос в наименьшей степени среди изучаемых факторов.

Мы установили снижение экспрессии VEGF у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией в сравнении со здоровыми респондентами ($p < 0,05$), при этом нужно отметить, что у женщин с телогенным выпадением волос отмечался более низкий уровень экспрессии VEGF в отличие от здоровых. У женщин с андрогенной алопецией различие средних значений уровня экспрессии VEGF составило 36,29 %, а у женщин с телогенным выпадением волос — 42,74 %. Таким образом, снижение экспрессии VEGF раскрывает причину недостаточной васкуляризации волосяного фолликула при андрогенной алопеции и телогенном выпадении волос.

Наши данные о сниженных показателях VEGF в коже волосистой части головы у больных алопецией согласуются с результатами ряда авторов и отражают низкий процент фолликулов, находящихся в стадии анагена [39, 40].

Экспрессия KGF у женщин с андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос оказалась достоверно ниже аналогичного показателя у здоровых женщин ($p < 0,05$), при этом у женщин с андрогенной алопецией отмечался более низкий уровень экспрессии KGF в отличие от здоровых. У женщин с андрогенной алопецией различие средних значений уровня экспрессии KGF составило 25,36 %, а у женщин с телогенным выпадением волос — 11,85 %.

Полученные данные согласуются с результатами авторов, проводивших исследования на животной модели, показавших, что KGF является необходимым фактором для нормального процесса роста, развития и дифференцировки волосяного фолликула. Таким образом, низкий уровень этого фактора у женщин с телогенным выпадением волос и женщин с андрогенной алопецией отражает снижение фолликулов в стадии интенсивного роста [41, 42].

Уровень экспрессии TGF- β 1 у больных имел тенденцию к повышению по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$). Таким образом, согласно представленным данным, наиболее значимые изменения TGF- β 1 были выявлены у женщин с телогенным выпадением. У женщин с андрогенной алопецией различие средних значений уровня экспрессии TGF- β 1 составило 4,39 %, а у женщин с телогенным выпадением волос — 11,42 %. Повышенный уровень TGF- β 1 в коже волосистой части головы подтверждает роль этого фактора в патогенезе алопеций как фактора, участвующего в подавлении фазы анагена и поддержании фазы катагена [43, 44].

Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в коже волосистой части головы зависит от клинической формы алопеции и течения заболевания. Экспрессия факторов роста имеет различную интенсивность в зависимости от возраста и начала заболевания. Экспрессия факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 достоверно выше в молодом возрасте, а KGF и TGF- β 1 — в начале заболевания. Возможно, это свидетельствует о более высокой активности анаболизма у пациентов молодого возраста, а также

о роли факторов KGF и TGF- β 1 в инициации патологического процесса.

Экспрессия факторов роста имеет различную интенсивность в зависимости от тяжести течения алопеции. У пациенток с тяжелым течением алопеции экспрессия факторов EGF и VEGF повышена, а экспрессия KGF и TGF- β 1 снижена.

Нами установлено, что на развитие телогенного выпадения волос оказывают влияние все изучаемые факторы роста (VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1). Снижение показателей VEGF, KGF, EGF и увеличение TGF- β 1 увеличивает вероятность развития телогенного выпадения волос. При анализе многофакторной модели установлено, что VEGF оказывает наибольшее влияние на развитие данной алопеции, а EGF — в наименьшей степени. На развитие андрогенной алопеции у женщин статистически значимое влияние оказывают VEGF, KGF, TGF- β 1. Снижение показателей VEGF, KGF и увеличение TGF- β 1 увеличивает вероятность развития андрогенной алопеции у женщин. При этом VEGF оказывает наибольшее влияние на развитие андрогенной алопеции у женщин и в наименьшей степени — KGF.

Нарушения экспрессии факторов роста у больных андрогенной алопецией и телогенным выпадением волос происходят на фоне трихоскопических нарушений. У пациенток с телогенным выпадением волос установлено изменение соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене. Общее количество волос на квадратный сантиметр, соотношение терминальных и vellusных волос в теменной области и затылочной областях соответствует норме. По данным трихоскопии и фототрихографии у пациенток с андрогенной алопецией установлено снижение общего количества волос на квадратный сантиметр в теменной области, изменение соотношения терминальных и vellusных волос в теменной и затылочной областях в сторону увеличения vellusных волос, нарушение нормального соотношения анагеновых и телогеновых волос в сторону увеличения волос, находящихся в телогене.

Согласно данным анамнеза, у женщин с андрогенной алопецией отмечается хроническое течение, у женщин с телогенным выпадением волос — хронически-рецидивирующее течение заболевания. Телогенное выпадение волос преобладает у женщин молодого возраста, при этом наиболее частыми причинами выпадения волос являются психологический стресс и роды. Несмотря на проводимое ранее комплексное лечение данных больных, выраженного терапевтического эффекта не отмечено.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует важную роль факторов роста VEGF, KGF, EGF, TGF- β 1 в развитии андрогенной алопеции и телогенного выпадения волос. Уровень экспрессии факторов роста зависит от возраста больного, длительности и характера течения заболевания.

Положения, сформулированные в исследовании, открывают перспективу для дальнейшего изучения патогенетических механизмов различных форм алопеции. ■

Литература/References

1. Harrison S., Bergfeld W. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:361–367.
2. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata. Part II. *An Bras Dermatol*. 2012;Nov-Dec;87(6):884–890.
3. Dinh Q. Q., Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging*. 2007;2(2):189–199.
4. Heilmann S., Kiefer A. K., Fricker N. et al. Androgenetic Alopecia: Identification of Four Genetic Risk Loci and Evidence for the Contribution of WNT Signaling to Its Etiology. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133:1489–1496.
5. Grover C., Khurana A. Telogen effluvium. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:591–603.
6. 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. P. 66.1–66.16.
7. Blume-Peytavi U., Blumeyer A., Tosti A. et al. S1 Guideline for Diagnostic Evaluation in Androgenetic Alopecia in Men, Women and Adolescents. *The British Journal of Dermatology*. 2011;164(1):5–15.
8. Hamilton J. B. Patterned hair loss in men: types and incidence. *Ann NY Acad Sci*. 1951;53:708–714.
9. Essah P. A., Wickham E. P. 3rd, Nunley J. R. et al. Dermatology of androgen-related disorders. *Clin Dermatol*. 2006;24:289–298.
10. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the differential diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata. Part I. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):742–747.
11. Werner B., Mulinari-Brenner F. Clinical and histological challenge in the diagnosis of diffuse alopecia: female androgenetic alopecia, telogen effluvium and alopecia areata. Part II. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):884–890.
12. Sawaya M., Price V. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 1997;109:296–300.
13. Ellis J. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol*. 2001;19:149–154.
14. Randall V. A. Role of 5 alpha-reductase in health and disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1994 Apr;8(2):405–431.
15. Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2002;27(July (5)):373–382.
16. Ruchy J., Wanchai De-Eknankul. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18(7).
17. Inui S., Fukuzato Y., Nakajima T. et al. Androgen-inducible TGF-beta1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: a clue to understand paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB J*. 2002;16:1967–1969.
18. Itami S., Inui S. Role of androgen in mesenchymal epithelial interactions in human hair follicle. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005;10(3):209–211.
19. Kwack M. H., Sung Y. K., Chung E. J. et al. Dihydrotestosterone-inducible dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2008;128:262–269.
20. Kaufman K. D. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;198:89–95.
21. Mirmirani P. Managing hair loss in midlife women. *Maturitas*. 2013;74(2):119–122.
22. Reborá A., Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology*. 2002;205:108–110.
23. Headington J. T. Telogen effluvium. New concepts and review. *Arch Dermatol*. 1993 Mar;129(3):356–363.
24. Rook A., Dawber R. Chapter 5. Diffuse alopecia: endocrine, metabolic and chemical influences on the follicular cycle. In: Rook A., Dawber R. (eds) *Diseases of the Hair and Scalp*. Oxford, UK: Blackwell Science Publications, 1982. P. 115–145.
25. Sokolovsky E. V. Baldness. Differential diagnosis. Therapy methods. Saint Petersburg: SOTIS, 2003. 176 p.
26. Gallyamova Yu. A., Verkhoglyad I. V., Al-Haj Hassan Khaled, Ambaryan D. A. Disorders of microhemodynamics of the skin of the scalp in patients with diffuse alopecia. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2010;3:52–54.
27. Rushton D. H. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27:396–404.
28. Randall V. A. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2007;18:274–285.
29. 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):1017–1025.
30. Botchkarev V. A., Kishimoto J. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2003;8:46–55.
31. Takakura N., Yoshida H., Kunisada T. et al. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-alpha in hair canal formation. *J Invest Dermatol*. 1996;107(5):770–777.
32. Yano K., Oura H. Angiogenesis by VEGF controls hair growth and follicle size. *Cell Technol*. 2001;20:852–853.
33. Zhang H., Nan W., Wang S. et al. Epidermal growth factor promotes proliferation and migration of follicular outer root sheath cells via Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):360–370.
34. Zhang H., Nan W., Wang S. et al. Epidermal growth factor promotes proliferation and migration of follicular outer root sheath cells via Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):360–370.
35. Zhang H., Nan W., Wang S. et al. Epidermal growth factor promotes proliferation of dermal papilla cells via Notch signaling pathway. *Biochimie*. 2016;127:10e18.
36. Alexandrescu D. T., Kauffman C. L., Dasanu C. A. The cutaneous epidermal growth factor network: Can it be translated clinically to stimulate hair growth? *Dermatol Online J*. 2009 Mar 15;15(3):1.
37. Cohen S., Elliot G. A. The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J Invest Dermatol*. 1963;40:1–5.
38. Moore G. P., Panaretto B. A., Robertson D. Effects of epidermal growth factor on hair growth in the mouse. *J Endocrinol*. 1981;88(2):293–299.
39. 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.
40. 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.
41. 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;18:462–473.
42. 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.
43. 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.
44. 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. 2014, May 14–17. 45 p.

Информация об авторах

Алексей Алексеевич Кубанов — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Юлия Альбертовна Галлямова — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, микологии и косметологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ольга Андреевна КорABLEVA* — к.м.н., врач-дерматовенеролог в амбулаторном отделении поликлиники «СМ-Клиника»; e-mail: olselezneva83@gmail.com

Information about the authors

Alexey A. Kubanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Department, Department of Dermatovenereology, Mycology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation

Yulia A. Gallyamova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Dermatovenereology, Mycology and Cosmetology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation

Olga A. Korableva* — Cand. Sci. (Med.), Dermatologist, Outpatient Polyclinic Department, "SM" clinic (Ltd.); e-mail: olselezneva83@gmail.com