

## Физиология волосяных фолликулов

Горячкина В.Л.<sup>1</sup>, Иванова М.Ю.<sup>1</sup>, Цомартова Д.А.<sup>1</sup>, Карташкина Н.Л.<sup>1</sup>, Кузнецов С.Л.<sup>1</sup>, Ломоносов К.М.<sup>2</sup>, Заборова В.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – проф. С.Л. Кузнецов); <sup>2</sup>кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. О.Ю. Олисова); <sup>3</sup>кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации (зав. – проф. Е.Е. Ачкасов) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

*Представлен обзор литературы о регуляции цикличности роста волоса. Волосной фолликул подвергается циклическим изменениям от фазы роста (анаген) до фазы покоя (телоген). В процессе циклических изменений происходит быстрое ремоделирование как эпителиальных, так и дермальных компонентов под контролем множества различных факторов: половых гормонов, нейтрофилов, фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF), костного морфогенетического белка (BMP), фактора роста эндотелия (VEGF), сигнальных молекул (Sonic Hedgehog, SHH) и др.*

**Ключевые слова:** волосной фолликул; анаген; телоген; катаген.

*Для цитирования:* Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А., Карташкина Н.Л., Кузнецов С.Л., Ломоносов К.М., Заборова В.А. Физиология волосяных фолликулов. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(3): 51-54.

### MODERN CONCEPTS ON THE HISTOPHYSIOLOGY OF HAIR FOLLICLES

*Goryachkina V.L., Ivanova M.Yu., Tsomartova D.A., Kartashkina N.L., Kuznetsov S.L., Lomonosov K.M., Zaborova V.A.*

I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

*Published data on the regulation of hair growth cycles are reviewed. A hair follicle undergoes cyclic transformations from the resting phase (telogen) to the growth phase (anagen), which is characterized by rapid proliferation of follicular keratinocytes, elongation and thickening of the hair shaft. The regression phase (catagen) leads to involution of the hair follicle. These cyclic changes are associated with rapid remodeling of the epithelial and dermal components, regulated by numerous factors: sex hormones, neutrophils, FGF, TGF, BMP, VEGF, Sonic Hedgehog, SHH, and other signal molecules.*

**Key words:** hair follicle; telogen, anagen; catagen.

*Citation:* Goryachkina V.L., Ivanova M.Yu., Tsomartova D.A., Kartashkina N.L., Kuznetsov S.L., Lomonosov K.M., Zaborova V.A. Physiology of hair follicles. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(3): 51-54. (in Russian)

Волосной покров у млекопитающих выполняет ряд функций, включая терморегуляцию, защиту от травм, формирование сенсорных «антенн» для оценки окружающей среды и др. Основная функция человеческого волос – защитная, и поэтому они практически потеряли изоляционную и маскировочную роль, хотя становление волоса «дыбом», когда холодно, указывает на эволюционную историю [1].

Волосяные фолликулы являются местом обитания резидентных микроорганизмов, которые обладают средствами защиты и агрессии, что позволяет им, с одной стороны, преодолевать

#### Сведения об авторах:

Горячкина Валерия Львовна, кандидат биол. наук, доцент; Иванова Марина Юрьевна, кандидат мед. наук, доцент (ivanova\_m\_y@mail.ru); Цомартова Дибакан Асланбековна, кандидат мед. наук, доцент (tsomartova@mail.ru); Карташкина Наталья Леоновна, кандидат мед. наук, доцент (knlmma@mail.ru); Кузнецов Сергей Львович, доктор мед. наук, профессор (vakmedbiol@rambler.ru); Ломоносов Константин Михайлович, доктор мед. наук, профессор (lamclinic@yandex.ru); Заборова Виктория Александровна, кандидат мед. наук, доцент (vaz111v@gmail.com).

#### Corresponding author:

Lomonosov Konstantin, MD, PhD, DSc, prof. (lamclinic@yandex.ru).

барьеры кожи и слизистых оболочек, а с другой – подавлять рост и размножение патогенных микроорганизмов. Нормальная микрофлора кожи волосистой части головы представлена стафилококками, пропионовыми бактериями и дрожжами рода *Malassezia*, которые находятся в симбиозе с макроорганизмом, образуя устойчивую экосистему, однако трансформация некоторых сапрофитирующих форм в патогенные приводит к развитию дерматозов. Следует отметить, что в последнее время отмечается рост заболеваний, вызываемых условно-патогенной флорой, что может быть связано как с нарушением равновесия между макро- и микроорганизмом, так и внутри бактериальной ассоциации [2]. Среди дерматозов, развитие которых может провоцировать физическая нагрузка, часто встречаются андрогенетическая алопеция, гипертрихоз, угревая болезнь, пиодермии, красная волчанка, так же приводящие к нарушению роста волос. Нарушение роста волос может сопровождаться тяжелыми психологическими проблемами, поэтому детальное изучение гистофизиологии волоса и создание новых препаратов, контролирующих рост волоса, является актуальным в современной дерматологии.

Рост волоса имеет циклический характер. С момента образования каждый волосной фолликул проходит через определенные, повторяющиеся фазы: анагена, телогена, катагена. Впервые эти термины были предложены еще в 1926 г., а подробное описание этих стадий было опубликовано Н. Chase только в 1954 г. [3]. За последнее десятилетие появились два новых термина – "экзоген" (процесс выпадения волос) [4] и "неоген" (короткая фаза восстановления, следующая за фазой телогена) [5].

Фаза анагена включает период формирования нового фолликула и роста волоса. Эта фаза напоминает морфогенез фолликула в коже плода. Эту фазу можно подразделить на 6 этапов. На первом этапе наблюдается усиление синтеза РНК и увеличение размеров клеток, образующих сосочек волоса. Одновременно отмечается интенсивное деление матричных клеток, образующих нижнюю часть фолликула, растущего вниз по волосному сосочку. Специфическим маркером делящихся клеток фолликула является теломераза, активность которой постепенно снижается по достижении катагена [6]. Постепенно нижняя часть фолликула покрывает волосной сосочек. Пролиферация клеток матрикса приводит к образованию конуса – это третий этап (стадия) анагена. Четвертый этап характеризуется синтезом меланина в меланоцитах и формированием кератогенной зоны (ниже устья сальной железы); на пятом этапе верхушка волоса (будущий стержень) возвышается над внутренним корневым влагалищем; шестой этап (метанаген) начинается с момента появления волоса на поверхности кожи и продолжается до начала катагена – переходный период. Следует отметить, что у человека на волосистой части головы фаза анагена длится в течение 2–6 лет, в то время как на руках – 2–3 мес, на ногах – около 6 мес. Длительность шестого этапа анагена определяет длину волос [4]. В течение анагена происходит активный сигнальный обмен между кератиноцитами волосной луковицы и фибробластами дермального сосочка. Пролиферирующие кератиноциты волосного матрикса экспрессируют рецепторы и/или внутриклеточные сигнальные компоненты различных сигнальных путей (см. далее), в то же время соответствующие лиганды экспрессируются на клетках дермального сосочка. Помимо этого, в течение анагена значительно увеличивается перифолликулярная васкуляризация. Эти данные коррелируют с экспрессией эндотелиального фактора роста, продуцируемого кератиноцитами наружного корневого влагалища. Более того, экспериментально показано, что применение ингибиторов ангиогенеза приводит к редукции волоса [7].

Фаза катагена длится 1–2 нед. В начале ее отмечается остановка меланогенеза и как следствие этого прекращение захвата меланосом соседними клетками, поэтому кончик корня волоса в этот период «белый» (лишен пигмента). Пролиферация клеток матрикса прекращается, но клетки, которые приступили к дифференцировке, поднимаются вверх и в них происходит кератинизация. Новые клетки из матрикса не поднимаются вверх, так как митоз прекращен, поэтому нижняя часть фолликула укорачивается и центральная часть корня волоса опустошается. Клетки внутреннего корневого влагалища слущиваются и исчезают, а клетки наружного эпителиального корневого влагалища сохраняются, и его нижней части в области bulge (выпуклости) остаются стволовые клетки для будущего волосного фолликула. Фолликул сокращается в размере до 70%. В итоге в катагене корень волоса, напоминающий колбу, отделяется от сосочка и продвигается наружу. В течение катагена дермальный сосочек прекращается в кластер малоактивных клеток, плотно прилегающих к регрессирующему эпителию волосного фолликула. В дальнейшем после отделения корня волоса, этот кластер клеток перемещается к дистальной части волосного фолликула и к области bulge [1].

Следующая фаза (телоген) – период покоя, который длится от 2 до 4 мес. Фолликул на стадии телогена представляет собой тяж «спящих» клеток, располагающийся над плотно упакованными фибробластами сосочка. Колба волоса с непигментированной луковицей может сохраняться в фолликуле до конца фазы метанагена следующего цикла волоса. Фолликул спонтанно вступает вновь в фазу анагена в конце телогена. Механическое удаление волос, находящихся в стадии телогена, всегда влечет за собой наступление анагена, т.е. волос начинает расти вновь. Отсюда становится понятным, почему иногда эпиляция не дает быстрых и видимых результатов: волосы, которые легко вычесываются или выпадают, это обычно телогеновые волосы [1].

Циклическая активность волосных фолликулов в разных участках тела неодинакова, она заметно отличается от периодической линьки у животных. Подсчитано, что 85% фолликулов волосной части головы находятся в анагене (морфогенетическая стадия), 14% – в телогене, 1% – в катагене. В популяции из 100 000 волос ежедневно выпадает около 100 волос, поэтому у человека смена волос на голове происходит незаметно. В то же время только 45% волосных фолликулов кожи ноги находится в фазе анагена, а остальные – в периоде покоя. Другая отлич-

тельная особенность циклической активности волосных фолликулов человека заключается в том, что соседние фолликулы в одно и то же время находятся на разных фазах [8]. Длительность фаз зависит от возраста индивидуума, области кожи, а также от воздействия различных факторов [4, 9].

### Факторы, оказывающие влияние на морфогенез волосного фолликула

В настоящее время накоплен ряд сведений о факторах, контролирующих рост фолликулов, но и о механизмах, инициирующих начало роста фолликулов, регуляторах перехода фолликула из одной стадии в другую. Более того, для выяснения процессов, происходящих в процессе роста фолликулов, был предложен ряд теорий, объясняющих циклическую активность роста волосного фолликула. Так, согласно эпителиальной теории, главенствующая роль принадлежит клеткам, расположенным в области bulge. Следует отметить, что не только клетки bulge контролируют цикл роста волоса. Паракринные действия на цикл роста волоса оказывают эпителиоциты внутреннего корневого влагалища, продуцирующие фактор роста фибробластов 1 и 22 (Fibroblast growth factor, FGF1, FGF22), трансформирующий фактор роста  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), сигнальные молекулы SHH (Sonic Hedgehog),  $\beta$ -катенин и др. [10]. Белок Sonic Hedgehog является ключевым регулятором клеточного роста и дифференцировки. Ученые университета Джона Хопкинса дали это имя гену *SHH* (Sonic Hedgehog – звуковой ежик), названного в честь популярного героя комиксов.

Не менее интересна теория эпителиально-мезенхимального взаимодействия (papilla morphogen theory). Ряд авторов полагают, что главенствующая роль в контроле цикла волоса принадлежит волосному сосочку. Причем клетки соединительной ткани волосного сосочка выделяют морфогены в зависимости от продукции эндогенных ингибиторов митоза [11–13]. Показано, что на стадии телогена отмечается повышенная выработка ингибирующих факторов, на стадии анагена – стимуляторов роста, на стадии катагена – прекращение специфических сигнальных взаимодействий между эпителием и соединительной тканью ведет к апоптозу эпителия фолликула, тогда как их активация переводит волосной фолликул в «спящее» состояние. Обмен сигналами между эпителием и соединительной тканью осуществляется за счет протеогликанов, в частности версикана, способных увеличивать или подавлять биологическую активность секреторируемых стимуляторов роста. В ряде исследований продемонстрировано, что на стадии анагена в клетках соединительной ткани сосочка происходит интенсивная секреция синдекана 1 (семейство протеогликанов – гепарансульфат), интенсивность которой снижается по мере инволюции фолликула [14]. В последнее время появились работы [15, 16], в которых указывается, что периодичность роста волоса напоминает другие циклические процессы, такие как циркадный ритм. Причем гены, контролирующие циркадные часы, могут принимать участие и в регуляции цикла волоса – модулируют анаген. Помимо этого, обнаружено [17], что эти гены показывают наивысшую экспрессию в течение периода от телогена к анагену.

Особо следует отметить роль нейропептидов и нейротрансмиттеров в регуляции морфогенеза волосного фолликула. Показано, что нейротрофин 3 и мозговой нейротрофический фактор (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) стимулируют процесс перехода волосного фолликула от фазы активного роста к фазе репрессии, а также стимулирует экспрессию фактора TGF $\beta$ 2. Как известно, последний является эндогенным индуктором апоптоза [18]. Также показано, что фактор роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) и его предшественник (Proform of the NGF, pro-NGF) дифференцированно контролируют цикл волосного фолликула: NGF способствует пролиферации клеток в анагене, а pro-NGF проявляет высокую активность в катагене [19]. Другой нейропептид (субстанция P), находящийся в перифолликулярных чувствительных нервных окончаниях, вызывает дегрануляцию тучных клеток, которые в свою очередь контролируют анаген и катаген [20]. Как полагают, нейротрофические факторы и особенно нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) выполняют важную роль в медиации эффекта андрогенов на волосной фолликул, оказывая негативный регуляторный контролирующий сигнал.

Одним из наименее изученных процессов является участие ретиноидов в регуляции цикла роста волоса [21]. Так, В.И. Ноздрин, И.В. Горпинич в статье «Смена волос» [9] подчеркивают регуля-

торную роль ретиноевой кислоты в зонах активной клеточной пролиферации в анагене и раннем катагене. Помимо этого, было показано, что трансретиноевая кислота вызывает экспрессию в клетках наружного корневого влагалища, а позже и эпителиального тяжа TGF $\beta$ 2. Появление последнего (индуктора апоптоза) вызывало быстрый переход от фазы анагена к катагену [9].

За последние 15–20 лет в литературе накопились данные [13, 20], свидетельствующие о роли иммунной системы с циклической активностью волоса. Эти исследования в основном касались изучения циклозависимых накоплений тучных клеток и макрофагов в перифолликулярной соединительной ткани. Данные световой и электронной микроскопии убедительно показали деградацию тучных клеток уже на самых ранних стадиях телоген–анаген, а также в процессе трансформации анаген–катаген. Можно предположить, что деградация тучных клеток способствует индукции анагена и катагена. Экспериментально показано [20], что ингибиторы деградации тучных клеток блокируют как анаген, так и катаген, а тучные клетки кожи продуцируют NGF, BDNF и нейротрофин 3. Заслуживает внимания изучение активности перифолликулярных макрофагов, поскольку они секретируют интерлейкин 1, TNF $\alpha$  и FGF5. Именно эти три фактора, как известно, вызывают индукцию катагена [13]. Наиболее подробно изучено влияние гормонов на циклическую деятельность волосных фолликулов. Известно, что структурные компоненты волосного фолликула имеют рецепторы к половым гормонам, к гормонам щитовидной железы, глюкокортикоидам. Особый интерес представляют андрогены (тестостерон и дигидротестостерон). Так, тестостерон образуется в семенниках, а дигидротестостерон – в кератиноцитах волоса под действием 5- $\alpha$ -редуктазы. 5- $\alpha$ -редуктаза 1-го типа вырабатывается в предстательной железе, а 5- $\alpha$ -редуктаза 2-го типа – только в сальных железах. Антагонистом 5- $\alpha$ -редуктазы является ароматаза, которая содержится в волосных луковицах, снижает концентрацию дигидротестостерона и превращает последний в тестостерон и эстрогены. Андростендион и дегидроандростерон – андрогены, вырабатываемые в надпочечниках и яичниках в женском организме. В литературе активно обсуждается вопрос о клетках-мишенях действия андрогенов, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что клетками-мишенями являются клетки дермального сосочка. Андрогены, связываясь с рецепторами этих клеток, вызывают выработку специфических регуляторных факторов [8]. И поскольку дигидротестостерон инициирует синтез TGF $\beta$ 2, который не только угнетает пролиферативную активность кератиноцитов, но и стимулирует синтез каспаз, процесс этот в итоге приводит к быстрому переходу волосного фолликула в фазу катагена [22]. Подобное действие оказывают глюкокортикоиды, которые индуцируют апоптоз кератиноцитов волосного фолликула и тем самым стимулируют быстрый переход анаген – катаген – телоген. При этом длительность катагена заметно уменьшается и как следствие укорачивается жизненный цикл волоса [23]. Эстрогены оказывают стимулирующее действие на рост волос, ускоряя наступление анагена после телогена. В связи с этим необходимо отметить, что при беременности наблюдается наивысший процент волосных фолликулов в фазе анагена. Однако после рождения ребенка происходит потеря волос, связанная уменьшением содержания эстрадиола. Недостаток гормонов щитовидной железы вызывает увеличение количества волосных фолликулов, находящихся в фазе телогена, что приводит к потере волос. Авторы [24] отмечают, что алопеция имеет постепенное начало, диффузный характер и может быть единственным кожным проявлением гипотиреоза.

#### Факторы, контролируемые анаген, катаген, телоген

Стадия *анагена* начинается после поступления специальных сигналов из дермального сосочка к стволовым клеткам, расположенным в области bulge, а также к клеткам матрицы волоса. Такими сигналами являются FGF7 и инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like Factor Growth 1, IILFG1). Эти факторы контролируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [25, 26]. За последние 20 лет накоплено много данных, касающихся природы химических сигналов, влияющих на циклическую активность фолликулов и, в частности, на течение анагена. Были обнаружены сигнальные белки, обозначенные как Wnt и ноггин (noggin – контролирует деление клеток),  $\beta$ -катенин и Lef (lymphoid enhancer binding factor). По мнению ряда исследователей [1, 27], в процессе формирования фолликула (фаза

роста), стволовые клетки изменяют полярность и перестраивают межклеточные контакты благодаря способности белка Wnt стабилизировать  $\beta$ -катенин, повышать его концентрацию в стволовых клетках-мишенях и одновременно ингибировать костно-мозговой белок (костный морфогенетический белок – Bone Morphogenetic Protein, BMP). Последний запускает синтез Lef 1, который, связываясь с  $\beta$ -катенином, подавляет активность гена E-кадгерина, ответственного за синтез ряда компонентов полярности и адгезии клеток. Ноггин, подавляя активность BMP, способствует снижению синтеза E-кадгерина, что вызывает ослабление межклеточных контактов, усиление пролиферации и формирование фолликула [1]. Другой представитель семейства кадгеринов – кадгерин P, используя Wnt сигнальный путь через  $\beta$ -катенин, также способствует росту фолликула [27]. Не менее важным моментом в инициации и течении анагена, является сигнальный белок SHH, индукцию которого усиливает  $\beta$ -катенин. SHH-белок вызывает пролиферацию клеток матрицы волоса и контролирует работу волосного сосочка, клетки которого при этом активно выделяют ноггин [28]. Начальная стадия анагена отличается активным ангиогенезом, стимуляция которого вызвана действием фактора роста эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Необходимо отметить, что индуктором этого фактора могут выступать FGF2, TGF $\beta$ , HGF-фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte Growth Factor, HGF) [9, 29], а ключевым фактором, ограничивающим длительность фазы анагена, является FGF5 [30].

*Катаген.* В течение этой фазы имеется апоптоз. Одним из кандидатов, инициирующих катаген, является белок p53 [31], эндотелин 1, IGF (инсулиноподобный фактор роста), интерлейкин 1, витамин D [13], пролактин [32], эноканнабиноиды [33], тромбоспондин [34]. К факторам, регулирующим течение катагена, относят нейротрофин 3, нейротрофин 4 [35], глиальный нейротрофический фактор (Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) [35], FGF5 [36], а также TGF $\beta$ 2 [22]. Около 10 лет назад T. Hibino и T. Nishiyama [22], изучая действие андрогенов на волосные фолликулы, показали, что тестостерон под действием 5- $\alpha$ -редуктазы 2-го типа превращается в дигидротестостерон, стимулирующий синтез TGF $\beta$ 2 в волосном сосочке. Детальное изучение течения фазы катагена показало, что этот фактор активирует синтез каспаз, приводя к появлению апоптотических TUNEL-положительных клеток. Эти последовательные серии реакций (превращений и проявлений) авторы назвали каскадами («catagen cascade»). TUNEL – специфический метод выявления апоптотических клеток (от англ. terminal deoxynucleotidyltransferase-mediated deoxyuridin triphosphate-biotin nick end labeling).

*Телоген.* В течение этой относительно короткой фазы покоя обнаружена активация белка SHH, вызывающего переход из телогена в анаген [38]. Экспериментально показана индукция телоген–анаген иммунодепрессантами [39]. Интересные данные приводят M. Plikus и соавт. [40], которые обнаружили периодическую экспрессию BMP2 и BMP4. Причем наиболее выражена экспрессия BMP2 в адипоцитах дермы, в то время как экспрессия BMP4 связана с эпителием луковицы волоса, а также с фибробластами, расположенными в волосном сосочке. На основании проведенных экспериментов авторы предложили подразделить телоген на рефракторную (refractory telogen) и компетентную (competent telogen) фазы. В течение рефракторной фазы наблюдались высокая экспрессия (BMPs) и низкий ноггин (антагонист BMPs). В конце компетентной фазы экспрессия ноггина повышалась, а экспрессия BMPs понижалась. Более того, эти авторы назвали короткую фазу перехода от телогена к анагену преанагеном (preragatins anagen). По-видимому, предложенная V. Bernard [5] фаза неогена может соответствовать стадии преанагена. Автор подчеркивает, что условием для неогена является снижение экспрессии BMPs. Фаза неогена длится недолго. Что же контролирует остановку неогена? По мнению V. Bernard [5], этот процесс контролируется балансом между межклеточным матриксом и продукцией морфогенетических факторов в волосном сосочке, в котором на стадии анагена появляется множество фибробластов, затем их количество уменьшается, приводя к постепенной деградации межклеточного матрикса в телогене, появляются новые морфогенетические факторы, являющиеся триггером для наступления неогена. Неоген – прыжок от «спячки» к активному состоянию, при котором восстанавливается синтез межклеточного матрикса в сосочке волоса, увеличивается количество гликозаминогликанов, происходит продукция

специфических морфогенетических факторов. Это приводит к инициации анагена и остановке неогена [5].

*Экзоген – фаза выпадения волос.* Этот термин впервые был предложен К. Stenn и соавт. [41]. Что касается механизма выпадения волос, то скорее всего он обусловлен активностью протеолитических процессов в кератиоцитах корня волоса [42]. Следует учитывать не только протеолитическую активность кератиоцитов, но и состояние липидных компонентов, принимающих участие в адгезии клеток [43]. Необходимо подчеркнуть, что эндогенные факторы (как, например, TGF, FGF, IGF, HGF, SHH) вырабатываются в волосяном сосочке, наружном и внутреннем корневом влагалище волос, в то время как продукция ноггина связана только с волосяным сосочком, Wnt – только с прекератогенной зоной;  $\beta$ -катенин – с кератогенной зоной наружного эпителиального влагалища волоса. Так, взаимодействие Wnt/ $\beta$ -катенин с рецепторами к андрогенам выполняет важную роль в регуляции роста волоса [44]. Показано, что применение специального комплекса, содержащего Wnt и фоллиостатин, улучшает рост волос у больных андрогенной алопецией [45]. Другим ярким примером использования новых сведений является применение октаферола А и экстракта *Ichigo sinicola*, угнетающих активность  $5\alpha$ -редуктазы и стимулирующих пролиферацию клеток волосяного сосочка для лечения андрогенной алопеции [45].

Таким образом, приведенный анализ литературных данных свидетельствует, о сложной, многоуровневой системе регуляции роста волос. Волосяной фолликул – микроорган, обладающий не только собственной системой регуляции цикла роста волоса, но подчиняющийся действию различных экзогенных факторов. Расшифрованные механизмы действия сигнальных молекул позволяют прийти к выводу о возможности применения этих факторов в клинике.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Андреев С.И. Тайна роста и потери волос: центральная роль стволовых клеток. *Косметика и медицина*. 2003; 3: 16–22.
- [Andreev S.I. The mystery of growth and hair loss: the Central role of stem cells. *Kosmetika i meditsina*. 2003; 3: 16–22]. (in Russian)
2. Заборова В.А., Арзуманян В.Г., Гуревич К.Г. Малассезиозы у спортсменов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 6: 55–9. [Zaborova V.A., Arzumanyan V.G., Gurevich K.G. Malasseziosis in athletes. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2013; 6: 55–9]. (in Russian)
3. Chase H.B. Growth of the hair. *Physiol. Rev.* 1954; 34(1): 113–26.
4. Tobin D.J. *Hair in toxicology: an important bio-monitor*. Part I. The Biogenesis and growth of human hair. Cambridge: The Royal Society of Chemistry Publishing; 2005: 3–33.
5. Chase H.B. Growth of the hair. *Physiol. Rev.* 1954; 34(1): 113–26.
6. Bernard B.A. The human hair follicle, a bistable organ? *Exp. Dermatol.* 2012; 21(6): 401–3. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01457.x.
7. Panteleyev A.A., Jahoda C.A., Christiano A.M. Hair follicle predetermination. *J. Cell Sci.* 2001; 114(Pt 19): 3419–31.
8. Mecklenburg L., Tobin D.J., Muller-Rover S., Handjiski B., Wendt G., Peters E.M., et al. Active hair growth (anagen) is associated with angiogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114: 909–16.
9. Randall V.A., Botchkareva N.V. Cosmetic applications of laser and light-based systems. In: Gurpreet S. Ahluwalia, ed. *Cosmetic applications of laser and light-based systems*. William Andrew; 2009: 3–35.
10. Ноздрин В.И., Горпинич И.В. *Смена волос*. СПб.: Ретинويدы; 2007: 35–53. [Nozdryn V.I., Gorpinich I.V. Changing hair. St. Petersburg: Retinoidy; 2007: 35–53]. (in Russian)
11. Nakatake Y., Hoshikawa M., Asaki T., Kassai Y., Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-22, preferentially expressed in the inner root sheath of hair follicle. *Biochem. Biophys. Acta.* 2001; 1517(3): 460–3.
12. Botchkarev V., Kishimoto Y. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120(1): 36–47.
13. Havlikova B., Biro T., Mescalchin A., Tschirschmann M., Mollenkopf H., Bettermann A., et al. A human folliculoid microspora assay for exploring epithelial-mesenchymal interactions in the human hair follicle. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(4): 972–83.
14. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol. Rev.* 2001; 81(1): 449–94.
15. Bayer-Garner J., Sanderson R., Smoller B. Syndican-1 is strongly expressed in the anagen hair follicle outer root sheath and in the dermal papilla but expression diminishes with involution of the hair follicle. *Am. J. Dermatopathol.* 2002; 24(6): 484–9.
16. Geyfman M., Andersen B. How the skin can tell time. *J. Invest. Dermatol.* 2009; 129(5): 1063–6. doi: 10.1038/jid.2008.384.
17. Hunt T., Sassone-Corsi P. Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. *Cell.* 2007; 129(3): 461–4.
18. Geyfman M., Andersen B. Clock genes, hair growth and aging. *Aging (Albany NY)*. 2010; 2(3): 122–8.
19. Peters E.M., Hansen M.G., Overall R.W., Nakamura M., Pertile P., Klapp B.F., et al. Control of human hair growth by neurotrophins: brain-derived neurotrophic factor inhibits hair shaft elongation, induces catagen, and stimulates follicular transforming growth factor beta 2 expression. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 124(4): 675–85.
20. Peters E.M., Hendrix S., Gözl G., Klapp B.F., Arck P.C., Paus R. Nerve growth factor and its precursor differentially regulate hair cycle progression in mice. *J. Histochem. Cytochem.* 2006; 54(3): 275–88.
21. Paus R., Maurer M., Slominski A., Czarnetzki B.M. Mast cell involvement in murine hair growth. *Dev. Biol.* 1994; 163(1): 230–40.
22. Viallet J.P., Dhouailly D. Retinoic acid and mouse skin morphogenesis. I. Expression pattern of retinoic acid receptor genes during hair vibrissa follicle, plantar, and nasal gland development. *J. Invest. Dermatol.* 1994; 103(1): 116–21.
23. Hibino T., Nishiyama T. Role of TGF $\beta$ 2 in the human hair cycle. *J. Dermatol. Sci.* 2004; 35(1): 9–18.
24. Харитоновна Е.Е., Цисанова Н.И. Гормональная регуляция роста волос. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2009; 3: 40–1.
- [Kharitonova E.E., Tsisanova N.I. Hormonal regulation of hair growth. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2009; 3: 40–1]. (in Russian)
25. Dawber R., Van Neste D. *Hair and scalp disorders: common presenting signs, differential diagnosis and treatment*. London: Lippincott Williams Wilkins; 1995.
26. Botchkarev V., Paus R. Molecular biology of hair morphogenesis: Development and cycling. *J. Exp. Zool.* 2003; 298(1): 164–80.
27. Weger N., Schlake T. IGF-I signaling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(5): 873–82.
28. Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R., Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr. Biol.* 2009; 19(3): R132–42. doi: 10.1016/j.cub.2008.12.005.
29. Oro A.E., Higgin K.M. Hair cycle regulation on Hedgehog signal reception. *Dev. Biol.* 2003; 255(2): 238–48.
30. Yano K., Brown L.F., Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 2001; 107(4): 409–17.
31. Hebert J.M., Rosenquist T., Gotz J., Martin G.R. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle. *Cell.* 1994; 78(6): 1017–25.
32. Botchkareva N.V., Khlgtian M., Longley B.J., Botchkarev V.A., Gilchrist B.A. SCF/c-kit signaling is required for cycle regeneration of the hair pigmentation unit. *FASEB J.* 2001; 15(3): 645–58.
33. Foitzik K., Krause K., Conrad F., Nakamura M., Funk W., Paus R. Human scalp hair follicles are both a target and a source of prolactin, which serves as an autocrine and/or paracrine promoter of apoptosis-driven hair follicle regression. *Am. J. Pathol.* 2006; 168(3): 748–56.
34. Telek A., Biro T., Bodo E., Tóth B.I., Borbíró I., Kunos G., et al. Inhibition human hair follicle growth by endo- and exocannabinoids. *FASEB J.* 2007; 21(13): 3534–41.
35. Yano K., Brown L.F., Lawler Y., Miyakawa T., Detmar M. Thrombospondin-1 plays a critical role in the induction of hair follicle involution and vascular repression during catagen phase. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120(1): 14–9.
36. Botchkarev V.A., Botchkareva N.V., Welker P., Metz M., Lewin G.R., Subramanian A., et al. A new role of neurotrophins: involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 in hair cycle control. *FASEB J.* 1999; 13(2): 395–410.
37. Botchkareva N.V., Botchkarev V.A., Welker P., Airaksinen M., Roth W., Suvanto P., et al. New roles of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin: involvement in hair cycle control. *Am. J. Pathol.* 2000; 156(3): 1041–53.
38. Suzuki S., Ota K., Yamamura T. Dual-mode regulation of hair growth cycle by two FGF-5 gene products. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114(3): 456–63.
39. Sato N., Leopold P.L., Crystal R.G. Induction of the hair growth phase in postnatal mice by localized transient expression of Sonic hedgehog. *J. Clin. Invest.* 1999; 104(7): 855–64.
40. Lutz G. Effects of cyclosporine A on hair. *Skin Pharmacol.* 1994; 7(1-2): 101–4.
41. Plikus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D., Baker R.E., Maini P.K., Maxson R., et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature*. 2008; 451(17): 340–5.
42. Stenn K., Parimoo S., Prouty S.M. Growth of the hair follicle: a cycling and regenerating biological system. In: Chuong C.M., ed. *Molecular basis of epithelial appendage morphogenesis*. Springer-Verlag; 1998: 111–30.
43. Milner Y., Sdnik Y., Fillipi M., Kizoulis M., Kashgarian M., Stenn K. Erogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of mouse model. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119(3): 639–44.
44. Jones L.N., Peet D.J., Danks D.M., Negri A.P., Rivett D.E. Hairs from patients with Maple Syrup Urine Disease show a structural defect in the fiber cuticle. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 10(6): 461–4.
45. Inui S., Itami S. Androgens actions on the human hair follicle: perspective. *Exp. Dermatol.* 2013; 22(3): 168–171. doi: 10.1111/exd.12024.
46. Zimmer M.P., Ziering C., Zeigler F., Hubka M., Mansbridge J.N., Baumgartner M., et al. Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase 1 clinical trial. *J. Drugs. Dermatol.* 2011; 10(11): 1308–12.