

В.Л.Горячкина, М.Ю.Иванова, Д.А.Цомартова, Н.Л.Карташкина и С.Л.Кузнецов

РЕГУЛЯЦИЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВОЛОСЯНЫХ Фолликулов

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав — проф. С.Л.Кузнецов), Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

В обзоре представлена информация о регуляции цикличности роста волоса. Волосной фолликул подвергается циклическим изменениям от фазы покоя (телоген) до фазы роста (анаген). Последняя характеризуется быстрой пролиферацией фолликулярных кератиноцитов, удлинением и утолщением волосного стержня. Следующая фаза — катаген приводит к инволюции волосного фолликула. В процессе этих циклических изменений происходит быстрое ремоделирование как эпителиальных, так и дермальных компонентов под контролем множества различных факторов: половых гормонов, нейротрофинов, фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF), костного морфогенетического белка (BMP), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), сигнальных молекул (Sonic Hedgehog) и др.

Ключевые слова: *волосной фолликул, анаген, телоген, катаген*

Рост волос имеет циклический характер. С момента образования каждый волосной фолликул проходит через определенные, повторяющиеся фазы: анагена, телогена, катагена. Впервые эти термины были предложены F.W.Dry еще в 1926 г. [18]. Подробное описание этих фаз было опубликовано Н.В.Chase только в 1954 г. [14]. За последнее десятилетие появились еще два новых термина — экзоген — процесс выпадения волос [46], а также неоген — короткая фаза восстановления после телогена [5].

Фаза анагена включает период формирования нового фолликула и роста волоса. Эта фаза напоминает морфогенез фолликула в коже плода и ее можно подразделить на 6 этапов. На 1-м этапе наблюдаются 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 (2-й этап). Специфическим маркером делящихся клеток фолликула является теломераза, активность которой постепенно снижается по достижении катагена [39, 49]. Постепенно нижняя часть фолликула покрывает волосной сосочек. Проллиферация клеток матрикса приводит к образованию конуса — это 3-й этап анагена. 4-й этап характеризуется синтезом меланина в меланоцитах и формированием кератогенной зоны (ниже устья сальной железы). На 5-м этапе верхушка волоса (будущий стержень) возвышается над внутренним корневым влагалищем. 6-й этап (его называют метанаген) начинается с момента появления волоса на поверхности кожи и продолжается до начала катагена (переходный период). У человека (на скальпе) фаза анагена длится в течение 2–6 лет, в то время как на руках — 2–3 мес, на ногах — около 6 мес [54].

Фаза катагена длится 1–2 нед. В ее начале отмечается остановка меланогенеза и, как следствие этого, прекращение захвата меланосом соседними клетками, поэтому кончик корня волоса в этот период «белый» — лишен пигмента. Проллиферация клеток матрикса прекращается, но клет-

ки, которые приступили к дифференцировке, поднимаются вверх и в них наблюдается кератинизация. Новые клетки из матрикса не поднимаются вверх (митоз прекращен), поэтому нижняя часть фолликула укорачивается, и центральная часть корня волоса опустошается. Клетки внутреннего эпителиального корневого влагалища слущиваются и исчезают, а клетки наружного — сохраняются, в его нижней части в области выступа остаются стволовые клетки для будущего волосного фолликула. Фолликул сокращается в размере. В итоге в катагене корень волоса, напоминающий колбу, отделяется от сосочка и продвигается наружу.

Следующая фаза — телоген — это период покоя, который длится от 2 до 4 мес. Фолликул на стадии телогена представляет собой тяж «спящих» клеток, находящийся над плотно расположенными 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. Поэтому становится понятным, почему иногда эпиляция не дает быстрых и видимых результатов — волосы, которые легко вычесываются или выпадают, это обычно волосы, находящиеся в фазе телогена [1].

Циклическая активность волосных фолликулов в разных участках тела неодинакова, и она заметно отличается от периодической линьки у животных. Подсчитано, что 85% фолликулов волосистой части головы находятся в анагене (морфогенетическая стадия), 14% — в телогене, 1% — в катагене. В популяции из 100 000 волос ежедневно выпадают около 100 волос, поэтому у человека смена волос на голове происходит незаметно. В то же время, только 45% волосных фолликулов в коже ноги находятся в фазе анагена, а остальные — в периоде покоя. Другая отличительная особенность циклической активности волосных фолликулов у человека

Сведения об авторах:

Горячкина Валерия Львовна, Иванова Марина Юрьевна (e-mail: ivanova_m_y@mail.ru),
Цомартова Дибхан Асланбековна (e-mail: dsomartova@mail.ru), Карташкина Наталия Левоновна (e-mail: knmma@mail.ru),
Кузнецов Сергей Львович (e-mail: vakmedbiol@rambler.ru), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

заключается в том, что соседние фолликулы в одно и то же время находятся в разных фазах [46]. Длительность фаз зависит от возраста индивидуума, области кожи, а также от воздействия различных факторов [2, 54].

Факторы, оказывающие влияние на морфогенез волосяного фолликула

В настоящее время накоплены сведения не только о факторах, контролирующих рост фолликулов, но и о механизмах, инициирующих его начало, о регуляторах перехода фолликула из одной стадии в другую. Для выяснения того, что происходит в процессе роста фолликулов, были предложены ряд теорий, объясняющих его цикличность. Так, согласно эпителиальной теории, главенствующая роль принадлежит клеткам, расположенным в области выступа наружного волосяного влагалища [51]. Следует отметить, что не только клетки этого выступа контролируют цикл роста волоса. Паракринные действия на цикл роста волоса оказывают эпителиоциты внутреннего корневого влагалища, продуцирующие фактор роста фибробластов-22 (Fibroblast Growth Factor-22, FGF-22), FGF-1, трансформирующий фактор роста- α (TGF- α), сигнальные молекулы Snn (белок Sonic Hedgehog является ключевым регулятором клеточного роста и дифференцировки. Ученые Университета Джона Хопкинса дали название этому гену Shh — звуковой ёжик, в честь популярного героя комиксов), β -катенин и др. [15, 36].

Не менее интересна теория эпителиально-мезенхимального взаимодействия (теория морфогенов сосочка — papilla morphogen theory). Ряд авторов полагают, что главенствующая роль в контроле цикла роста волоса принадлежит волосяному сосочку. При этом клетки его соединительной ткани выделяют морфогены в зависимости от продукции эндогенных ингибиторов митоза [51]. Показано, что в фазе телогена отмечается повышенная выработка ингибирующих факторов, в фазе анагена — стимуляторов роста, в фазе катагена — прекращение специфических сигнальных взаимодействий между эпителием и соединительной тканью ведет к апоптозу эпителия фолликула, в то время как их активация переводит волосяной фолликул в «спящее» состояние.

Передача сигнала между эпителием и соединительной тканью осуществляется за счет протеогликанов, в частности, версикана, которые могут увеличивать или подавлять биологическую активность секретируемых стимуляторов роста [8, 23, 52]. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что в фазе анагена в клетках соединительной ткани сосочка происходит интенсивная секреция синдекана-1 (семейство протеогликанов — гепарансульфат), которая снижается по мере инволюции фолликула [4, 16].

В последнее время появились работы, в которых указывается, что периодичность роста волоса напоминает другие циклические процессы, такие как циркадианный ритм. При этом гены, контролирующие циркадианные часы, могут принимать участие и в регуляции цикла роста волоса — модулируют анаген [21, 26]. Помимо этого, обнаружено, что эти гены показывают наивысшую экспрессию в течение периода между телогеном и анагеном [22]. Есть предположения, что механизм циркадианных часов играет существенную роль в контроле роста волосяного фолликула у животных, у которых наблюдается сезонная линька [46].

Особо следует отметить роль нейропептидов и нейротрансмиттеров в регуляции морфогенеза волосяного фолликула. Показано, что нейротрофин-3 и мозговой нейротрофический фактор (Brain Derived Neurothrophic Factor — BDNF) стимулируют процесс перехода волосяного фолликула от

фазы активного роста к фазе репрессии, а также стимулируют экспрессию TGF- β 2. Как известно, последний является эндогенным индуктором апоптоза [11, 42]. Также показано, что фактор роста нервов (Nerve Growth Factor — NGF) и его предшественник (pro-NGF) дифференцированно контролируют цикл развития волосяного фолликула: NGF способствует пролиферации клеток в анагене, а pro-NGF проявляет высокую активность в катагене [43]. Другой нейропептид — субстанция P, находящийся в перифолликулярных чувствительных нервных окончаниях, вызывает дегрануляцию тучных клеток. Последние, в свою очередь, контролируют анаген и катаген [31, 40]. Как полагают, нейротрофические факторы и особенно BDNF выполняют важную роль в медиации эффекта андрогенов на волосяной фолликул, подавая негативный регуляторный контролирующий сигнал [6, 11].

В литературе наименее представлены сведения об участии ретиноидов в регуляции цикла роста волоса [56]. Так, В.И. Ноздрин и И.В. Горпинич в статье «Смена волос», ссылаясь на ряд авторов, подчеркивают регуляторную роль ретиновой кислоты в зонах активной клеточной пролиферации в анагене и раннем катагене. Помимо этого, ими показано, что трансретиновая кислота вызывает экспрессию TGF- β 2 в клетках наружного корневого влагалища, а позже и эпителиального тяжа. Появление последнего (индуктора апоптоза) вызывает быстрый переход от фазы анагена к катагену [2].

За последние 15–20 лет накопились данные, свидетельствующие о связи иммунной системы с циклической активностью роста волоса. Эти исследования в основном касались изучения циклозависимых накоплений тучных клеток и макрофагов в перифолликулярной соединительной ткани [34, 35, 41]. Данные, полученные при световой и электронной микроскопии, убедительно показали дегрануляцию тучных клеток в течение уже самых ранних фаз телогена — анагена, а также в процессе трансформации анагена — катагена. Можно предположить, что дегрануляция тучных клеток способствует индукции анагена и катагена. Экспериментально показано, что ингибиторы дегрануляции тучных клеток блокируют как анаген, так и катаген [40]. Более того, тучные клетки кожи продуцируют факторы роста NGF, BDNF и нейротрофин-3 [45]. Заслуживает внимания изучение активности перифолликулярных макрофагов, поскольку они секретируют интерлейкин-1, фактор некроза опухолей и FGF-5. Именно эти 3 фактора, как известно, индуцируют катаген [52].

Наиболее подробно изучено влияние гормонов на циклическую деятельность волосяных фолликулов. Как известно, структурные компоненты последних имеют рецепторы половых гормонов, гормонов щитовидной железы, глюкокортикоидов. Особый интерес представляют андрогены (тестостерон и дигидротестостерон). Общеизвестно, что тестостерон образуется в семенниках, а вот дигидротестостерон — в кератиноцитах волоса под действием 5- α -редуктазы. 5- α -редуктаза I типа вырабатывается предстательной железой, а 5- α -редуктаза II типа — только в сальных железах. Антагонистом 5- α -редуктазы является ароматаза, которая содержится в волосяных луковицах. Она снижает содержание дигидротестостерона и превращает последний в тестостерон и эстрогены [3].

Андростендион и дегидротиаандростерон — андрогены, вырабатываемые в женском организме в надпочечниках и яичниках. Начиная с 90-х годов прошлого столетия, 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 рецеп-

торами этих клеток, вызывают выработку специфических регуляторных факторов [46].

В связи с изложенным выше нужно отметить, что дигидротестостерон инициирует синтез TGF- β 2, который не только угнетает пролиферативную активность кератиноцитов, но и стимулирует синтез каспаз, что приводит к быстрому переходу волосяного фолликула в фазу катагена [25]. Подобное действие оказывают глюкокортикоиды, которые индуцируют апоптоз кератиноцитов волосяного фолликула, тем самым стимулируют быстрый переход: анаген—катаген—телоген. При этом длительность катагена уменьшается и, как следствие, укорачивается жизненный цикл волоса [3]. Эстрогены оказывают стимулирующее действие на рост волос, ускоряя наступление анагена после телогена. В связи с этим при беременности наблюдается наивысшая доля волосяных фолликулов, находящихся в фазе анагена. Однако после рождения ребенка происходит потеря волос, связанная с уменьшением содержания эстрадиола. Недостаток гормонов щитовидной железы вызывает увеличение количества волосяных фолликулов, находящихся в фазе телогена, что приводит к потере волос. исследователи отмечают, что алопеция начинается постепенно и имеет диффузный характер. При этом, она может быть единственным кожным проявлением гипотиреоза [17].

Факторы, контролирующие фазы анагена, катагена и телогена

Анаген. Фаза анагена начинается после поступления специальных сигналов из дермального сосочка к стволовым клеткам, расположенным в области выступа наружного волосяного влагалища, а также к клеткам матрицы волоса. Такими сигналами являются FGF-7 и инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1). Эти факторы контролирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [9, 57]. За последние 20 лет накоплено значительное количество данных, касающихся природы химических сигналов, влияющих на циклическую активность фолликулов и, в частности, на течение анагена. Были обнаружены ряд сигнальных белков, обозначенных как Wnt, ноггин (noggin — контролирует деление клеток), β -катенин и Lef (lymphoid enhancer binding factor). По мнению ряда исследователей, в процессе формирования фолликула (фаза роста) стволовые клетки изменяют полярность и перестраивают межклеточные контакты благодаря тому, что белок Wnt, стабилизирующий β -катенин, повышает его концентрацию в стволовых клетках-мишенях и одновременно ингибирует костный морфогенетический белок (BMP — Bone Morphogenetic Protein), который запускает синтез Lef-1. β -катенин связывается с Lef-1, в свою очередь подавляя активность гена Е-кадгерина, ответственного за синтез ряда компонентов полярности и адгезии клеток. В то же время, ноггин подавляет активность BMP, способствуя синтезу Lef-1. Это приводит к снижению синтеза Е-кадгерина, что вызывает ослабление межклеточных контактов, усиление пролиферации и, как итог, формирование фолликула [1].

Другой представитель семейства кадгеринов — кадгерин Р, как показали исследования, используя Wnt-сигнальный путь через β -катенин, также способствует росту фолликула [37, 48]. Не менее важным моментом в инициации и течении анагена является сигнальный белок Shh, индукцию которого усиливает β -катенин. Белок Shh вызывает не только пролиферацию клеток матрицы волоса, но и контролирует работу дермального сосочка волоса, клетки которого при этом

активно выделяют ноггин. Следует напомнить, что ноггин угнетает BMP — ингибитор роста [38].

Начальная стадия анагена отличается активным ангиогенезом, который стимулирует фактор роста сосудистого эндотелия (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). Индукторами этого фактора могут выступать FGF-2, TGF- β , фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte Growth Factor, HGF) [2, 32, 58]. Ключевым фактором, ограничивающим длительность анагена, является фактор FGF-5 [24].

Катаген. Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что в течение этой фазы имеет место апоптоз [11]. За последние 10 лет появились многочисленные исследования, посвященные изучению факторов, индуцирующих и контролирующих течение катагена, одним из которых является p53 [13]. Среди других факторов можно отметить эндотелин-1, IGF, интерлейкин-1, витамин D [52], пролактин [19], эндоканабиноиды [55], а также тромбоспондин [59]. К факторам, оказывающим регулирующее действие на течение катагена, относятся нейротрофин-3 [10], нейротрофин-4 [7], глиальный нейротрофический фактор (Glial cell Line-Derived Neurotrophic Factor — GDNF) [12], FGF-5 [53], TGF- β [20], а также TGF- β 2 [25]. Этот фактор ряд исследователей считают одним из главных — руководящим перечисленными выше факторами. Более того, 10 лет назад Т. Hibino и Т. Nishima [25], изучая влияние андрогенов на волосяные фолликулы, обнаружили, что тестостерон под действием 5- α -редуктазы II типа превращается в дигидротестостерон. Последний стимулирует синтез TGF- β 2 в дермальном сосочке волоса. Детальное изучение течения катагена показало, что этот фактор вызывает (активирует) синтез каспаз, что в итоге приводит к появлению TUNEL-положительных (апоптотических) клеток. Эти последовательные серии реакций (превращений и проявлений) авторы назвали каскадом («catagen cascade»).

Телоген. В течение этой относительно короткой фазы покоя обнаружена активация белка Shh, вызывающего переход из телогена в анаген [47]. Экспериментально показана индукция телогена—анагена иммунодепрессантами [30]. Интересные данные приводят М. V. Plukis и соавт. [44], которые обнаружили периодическую экспрессию BMP-2 и BMP-4.

При этом была наиболее выражена экспрессия BMP-2 в адипоцитах дермы, в то время как экспрессия BMP-4 была связана с эпителием луковицы волоса, а также с фибробластами, расположенными в его дермальном сосочке. На основании проведенных экспериментов, авторы предложили подразделить телоген на рефракторную (refractory telogen) и компетентную (competent telogen) фазы. В течение рефракторной фазы наблюдалась высокая экспрессия BMPs и низкая ноггина (антагонист BMPs). В конце компетентной фазы экспрессия ноггина повышалась, а экспрессия BMPs снижалась. Более того, эти авторы назвали короткую фазу перехода от телогена к анагену преанагеном (preragatins anagen). По-видимому, предложенная В. А. Bernard [5] фаза неогена соответствует стадии преанагена, поскольку он подчеркивает, что условием для неогена является снижение экспрессии BMPs. Фаза неогена длится недолго. Что же контролирует остановку неогена? В. А. Bernard полагает, что этот процесс контролируется балансом между межклеточным матриксом и продукцией морфогенетических факторов в дермальном сосочке волоса. Дело в том, что в сосочке (на стадии анагена) появляются множество фибробластов, затем их количество уменьшается, и это приводит к постепенной деградации межклеточного матрикса в телогене, появлению новых морфогенетических факторов.

нетических факторов, являющихся триггером для наступления неогена. Неоген, по мнению В.А. Bernard, — это 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

Термин экзоген был впервые предложен К.С. Stenn и соавт. [50]. Что касается механизма выпадения волос, то, скорее всего, оно обусловлено активностью протеолитических процессов в кератиноцитах корня волоса [33]. Однако, следует учитывать не только протеолитическую активность кератиноцитов, но и состояние липидных компонентов, принимающих участие в адгезии клеток [28]. Необходимо подчеркнуть, что эндогенные факторы (как, например, TGF, FGF, IGF, HGF, Shh) вырабатываются в дермальном сосочке волоса, наружном и внутреннем корневых эпителиальных влагищах, в то время как продукция ноггина связана только с сосочком волоса, а Wnt — только с прекератогенной зоной; β -катенина — с кератогенной зоной наружного эпителиального корневого влагища волоса. Так, взаимодействие Wnt/ β -катенина с рецепторами андрогенов выполняет важную роль в регуляции роста волоса [27]. Показано, что применение специального комплекса, содержащего Wnt и фоллистатин, улучшает рост волос у пациентов с андрогенной алопецией [60]. Другим ярким примером использования новых сведений является применение октаферола А и экстракта *Ichigo sinicola*, угнетающих активность 5- α -редуктазы и стимулирующих пролиферацию клеток дермального сосочка волоса для лечения андрогенной алопеции [29].

Таким образом, приведенные выше литературные данные свидетельствуют, во-первых, о том, что волосяной фолликул — это 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

- Андреев С.И. Тайна роста и потери волос: центральная роль стволовых клеток. Косметика и медицина, 2003, № 3, с. 16–22.
- Ноздрин В.И. и Горпинич И.В. Смена волос. В кн.: Ретиноиды. М., изд. ЗАО «Ретиноиды», 2007, т. 27, с. 35–53.
- Харитонов Е.Е. и Цисанова Н.И. Гормональная регуляция роста волос. Экспер. и клин. дерматокосметол., 2009, № 3, с. 40–41.
- Bayer-Garner J., Sanderson R. and 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, v. 24, № 6, p. 484–489.
- Bernard B.A. The human hair follicle, a bistable organ. Exp. Dermatol., 2012, v. 21, p. 401–403.
- Botchkarev V.A., Botchkareva N.V., Albers K.M. et al. Neurotrophin-3 involvement in the regulation of hair follicle morphogenesis. J. Invest. Dermatol., 1998, v. 111, p. 279–285.
- Botchkarev V.A., Botchkareva N.V., Welker P. et al. A new role of neurotrophins: involvement of brain — derived neurotrophic factor and neurotrophin-4 in hair cycle control. FASEB J., 1999, v. 13, p. 395–410.
- Botchkarev V. and Kishimoto Y. Molecular control of epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle cycling. J. Invest. Dermatol., 2003, v. 120, № 1, p. 36–47.
- Botchkarev V. and Paus R. Molecular biology of hair morphogenesis: Development and cycling. J. Exp. Zool., 2003, v. 298, № 1, p. 164–180.
- Botchkarev V.A., Welker P., Albers M. et al. A new role of neurotrophin-3: involvement in the regulation of hair follicle regression (catagen). Am. J. Pathol., 1998, v. 153, p. 785–799.
- Botchkareva N.V., Ahluwalia G. and Shander D. Apoptosis in the hair follicle. J. Invest. Dermatol., 2006, v. 126, p. 258–264.
- Botchkareva N.V., Botchkarev V.A., Welker P. et al. New roles of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin: involvement in hair cycle control. Am. J. Pathol., 2000, v. 156, p. 1041–1053.
- Botchkareva N.V., Khlgation M. and Longley B. SCF/c-kit signaling is required for cycle regeneration of the hair pigmentation unit. FASEB J., 2001, v. 15, p. 645–658.
- Chase H.B. Growth of hair. Physiol. Rev., 1954, v. 34, p. 113–126.
- Cotsarelis G. and Millar S.E. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. Trends Mol. Med., 2001, v. 7, № 7, p. 293–301.
- Couchman J. Hair follicle proteoglycans. J. Invest. Dermatol., 1993, v. 101 (1 suppl.), p. 60–64.
- Dawber R. and Van Neste D. Hair and scalp disorders: common presenting signs, differential diagnosis and treatment. London, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1995.
- Dry F.W. The coat of the mouse (*Mus musculus*). J. Genet., 1926, v. 16, p. 287–340.
- Foitzik K., Krause K., Conrad F et al. 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, v. 168, p. 748–756.
- Foitzik K., Lindner G., Mueller-Roeve S. et al. Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF- β in vivo. FASEB J., 2000, v. 14, p. 752–760.
- Geyfman M. and Anderson B. How the skin can tell time. J. Invest. Dermatol., 2009, v. 129, p. 1063–1066.
- Geyfman M. and Andersen B. Clock genes, hair growth and aging. Aging, 2010, v. 2, № 3, p. 122–128.
- Havlikova B., Biro T., Mescalchin A. et al. A human folliculoid microspora assay for exploring epithelial-mesenchymal interactions in the human hair follicle. J. Invest. Dermatol., 2009, v. 129, № 4, p. 972–983.
- Hebert J.M., Rosenquist T., Gotz J. and Martin G.R. FGF 5 as a regulator of the hair growth cycle. Cell, 1994, v. 78, p. 1017–1025.
- Hibino T. and Nishiyama T. Role of TGF- β 2 in the human hair cycle. J. Dermatol. Sci., 2004, v. 35, p. 9–18.
- Hunt T. and Sassone-Corsi P. Riding tandem: circadian clocks and the cell cycle. Cell, 2007, v. 129, p. 461–464.
- Inui S. and Itami S. Androgens actions on the human hair follicle: perspective. Exp. Dermatol., 2013, v. 22, p. 168–171.
- Jones L.N., Peet D.J., Danks D.M. et al. Hairs from patients with Maple Syrup Urine Disease show a structural defect in the fiber cuticle. J. Invest. Dermatol., 1996, v. 106, p. 461–464.

29. Kanq J.I., Kim E.J., Kim M.K. et al. The promoting effect of *Ichige sinicola* on hair growth. *Mar. Drugs*, 2013, v. 11, p. 1783–1799.
30. Lutz G. Effects of cyclosporine A on hair. *Skin Pharmacol.*, 1994, v. 7, p. 101–104.
31. Maurer M., Fischer E., Handjiski B. et al. Activated skin mast cells are involved in murine hair follicle regression (catagen). *Lab. Invest.*, 1997, v. 77, p. 319–332.
32. Mecklenburg L., Tobin D.J., Muller-Rover S. et al. Active hair growth (anagen) is associated with angiogenesis. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, v. 114, p. 909–916.
33. Milner Y., Sudnik Y., Fillipi M. et al. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of mouse model. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, v. 119, p. 639–644.
34. Muller-Rover S. and Botchkarev V.A. Chronobiology of the hair follicle: hunting the «hair cycle clock». *J. Invest. Dermatol.*, 1999, v. 4, p. 338–345.
35. Muller-Rover S., Bulfone-Paus S., Welker P. et al. ICAM-1 and hair follicle regression. *J. Histochem. Cytochem.*, 2000, v. 48, p. 557–568.
36. Nakatake Y., Hoshikawa M., Asaki T. et al. Identification of novel fibroblast growth factor FGF 22, preferentially expressed in the inner root sheath of hair follicle. *Biochem. Biophys. Acta*, 2001, v. 1517, № 3, p. 460–463.
37. Nelson W.J. and Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science*, 2004, v. 303, p. 1483–1487.
38. Oro A.E. and Higgin K.M. Hair cycle regulation on Hedgehog signal reception. *Dev. Biol.*, 2003, v. 255, p. 238–248.
39. Panteleyev A., Jahoda C. and Christiano A. Hair follicle predetermination. *J. Cell Sci.*, 2011, v. 114, p. 3419–3431.
40. Paus R., Maurer M., Slominskik A. et al. Mast cell involvement in murine hair growth. *Dev. Biol.*, 1994, v. 163, p. 230–240.
41. Paus R., Van Der Veen C., Eichmuller S. et al. Generation and cyclic remodeling of the hair follicle immune system in mice. *J. Invest. Dermatol.*, 1999, v. 111, p. 7–18.
42. Peters E.M., Hansen M.G., Overall R.W. 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, v. 124, № 4, p. 675–685.
43. Peters E.M., Hendrix S., Golz G. et al. Nerve growth factor and its precursor differentially regulate hair cycle progression in mice. *J. Histochem. Cytochem.*, 2006, v. 54, № 3, p. 275–288.
44. Plikus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D. et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature*, 2008, v. 451, № 17, p. 340–345.
45. Quarcoo D., Fisher T.C., Peckenschneider N. et al. High abundances of neurotrophin 3 in atopic dermatitis mast cell. *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2009, v. 4, № 8, p. 1–7.
46. Randall V.A. and Botchkareva N.V. Biology of hair growth. In: *Cosmetic applications of laser and light-based systems*. Norwich, NY, William Andrew Inc., 2009, p. 3–35.
47. Sato N., Leopold P.L. and Crystal R.G. Induction of the hair growth phase in postnatal mice by localized transient expression of Sonic hedgehog. *J. Clin. Invest.*, 1999, v. 104, p. 855–864.
48. Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R. and Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr. Biol.*, 2009, v. 19, p. 132–142.
49. Spradling A., Drummond-Barbosa D. and Kai T. Stem cells find their niche. *Nature*, 2001, v. 414, p. 98–104.
50. Stenn K.S., Parimoo S. and Prouty S.M. Growth of the hair follicle: a cycling and regenerating biological system. In: *Molecular Basis of Epithelial Appendage Morphogenesis*, Austin, Texas, R.G. Landes comp., 1998, p. 111–130.
51. Stenn K.S. and Paus R. What controls hair follicle cycling? *Exp. Dermatol.*, 1999, v. 8, p. 229–236.
52. Stenn K.S. and Paus R. Control of hair follicle cycling. *Physiol. Rev.*, 2001, v. 81, p. 449–494.
53. Suzuki S., Ota K. and Ymamura T. Dual-mode regulation of hair growth cycle by two FGF-5 gene products. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, v. 114, p. 456–463.
54. Tobin D.J. Hair in Toxicology. Part I. In: *The Biogenesis and Growth of Human Hair*. Alton, IL, The Book Place, 2005, p. 1–33.
55. Telek A., Biro T., Bodo E. et al. Inhibition of human hair follicle growth by endo- and exocannabinoids. *FASEB J.*, 2007, v. 21, p. 3534–3541.
56. Viallet J.P. and Dhoulailly 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, v. 103, № 1, p. 116–121.
57. Weger N. and Schlake T. IGF-I signaling controls the hair growth cycle and the differentiation of hair shafts. *J. Invest. Dermatol.*, 2005, v. 125, № 5, p. 873–882.
58. Yano K., Brown L.F. and Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF- mediated angiogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2001, v. 107, p. 409–417.
59. Yano K., Brown L.F., Lawler Y. et al. Thrombospondin-1 plays a critical role in the induction of hair follicle involution and vascular repression during catagen phase. *J. Invest. Dermatol.*, 2003, v. 120, p. 14–19.
60. Zimmer M.P., Ziering C., Zeigler F. 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, v. 10, № 11, p. 1308–1312.

REGULATION OF HAIR FOLLICLE CYCLE

V.L. Goryachkina, M. Yu. Ivanova, D.A. Tsomartova, N.L. Kartashkina, S.L. Kuznetsov

This review is devoted to the control of hair growth. The hair follicle undergoes cyclic transformation from the resting phase (telogen) to the growth phase (anagen). The latter phase is characterized by rapid proliferation of follicular keratinocytes and elongation and thickening of the hair shaft. The regression phase (catagen) leads to the involution of the hair follicle. These cyclic changes include rapid remodeling of both the epithelial and the dermal components. They are controlled by numerous different factors: sex hormones, neurotrophins, FGF, TGF, BMP, VEGF, Sonic Hedgehog, and other signaling pathways.

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

Department of Histology, Cytology and Embryology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University