

## ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ В РИТМЕ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА У ПАЦИЕНТОВ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Канд. мед. наук Ф. В. АЗИМОВА

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии  
и венерологии МЗ РУ, Ташкент, Узбекистан*

**Изучены фактор роста фибробластов (bFGF) и фактор апоптоза (FasL) у пациентов с гнездной алопецией. Отмечено, что у этих больных концентрация в крови bFGF достоверно снижается, а FasL — достоверно повышается. Полученные показатели фактора роста и фактора апоптоза коррелируют со степенью тяжести заболевания и указывают на тонкую регулировку фаз жизненного цикла волосяных фолликулов белками семейства FGF и FasL.**

*Ключевые слова: алопеция, цитокины, дерматоскопия.*

В настоящее время все больше больных трудоспособного возраста обращаются к врачам с проблемой выпадения волос. Кроме того, обозначилась тенденция к росту частоты торпидно протекающих форм заболевания, резистентных к проводимой терапии. Первые признаки алопеции появляются у большинства людей в возрасте 15–30 лет, однако в последние годы участились случаи регистрации гнездной алопеции (особенно лентовидной и универсальных ее форм) у детей младшего возраста. Все это свидетельствует как о медицинской, так и о социальной значимости обсуждаемой проблемы [1].

Гнездная алопеция характеризуется очагами облысения на волосистой части головы, бровях, бороде или туловище. Установлено, что развитие алопеции происходит на фоне многочисленных причин, к которым относят сочетание гнездного облысения с аутоиммунными заболеваниями, генетическую предрасположенность, слабый тип нервной системы, очаги фокальной инфекции (тонзиллит, фарингит, глистная инвазия, воспаление желчных путей и другие хронические воспалительные процессы в организме), семейные случаи заболевания. Несмотря на большое количество проведенных исследований, многие вопросы этиологии и патогенеза алопеции остаются малоизученными. В то же время эффективность различных терапевтических методов варьирует в широких пределах, а результаты лечения не всегда удовлетворяют и клиницистов, и пациентов. Вследствие этого проводимые современные иммуногенетические, гистохимические исследования позволили глубже понять патомеханизмы развития различных видов алопеции [2, 3].

Интерес многих ученых направлен на изучение механизмов и факторов межклеточного взаимодействия при различных видах алопеции, главными из которых являются адгезивные молекулы клеток, молекулы внеклеточного матрикса, цитокины

[4, 5]. Цитокины — высокопотентные гормоноподобные белки, которые синтезируются различными видами клеток. Одни из наиболее значимых цитокинов — факторы роста, представляющие собой белковые молекулы (молекулярная масса от 5000 до 50 000 дальтон), стимулирующие (или ингибирующие) деление и дифференцировку различных клеток и являющиеся основными переносчиками митогенного сигнала клетки. Факторы роста связываются с тирозинкиназными рецепторами на поверхности клеток, что обеспечивает димеризацию и активацию последних. Иницируется каскад фосфорилирования и в качестве его биологических эффектов отмечаются усиление митогенных характеристик тканей и дифференцировки клеток, стимуляция транспортных систем и хемотаксис, активация метаболических путей [6, 7]. Так как основными источниками клеток дермальных сосочков являются фибробласты, представляет интерес изучение фактора роста фибробластов FGF, а также фактора апоптоза FasL у пациентов с различными формами гнездной алопеции и влияние этих молекул на фазы роста (анаген) и покоя (телоген) волосяного фолликула.

Как известно, у человека идентифицировано 22 фактора, относящихся к семейству FGF, экспрессирующихся в коже, и 4 вида рецепторов к ним. Они могут разнонаправленно влиять на состояние волосяного фолликула, способствуя росту или, наоборот, вхождению волоса в стадию телогена, т. е. семейство FGF осуществляет тонкую регуляцию смены периодов активного роста, покоя и выпадения волоса. Американские ученые обнаружили, что активность экспрессии мРНК различных FGF зависит от фазы цикла. Так, экспрессия мРНК FGF18 и 13 достигает своего максимума в период телогена, FGF7, 10, 5 и 22 — во второй половине анагена. В культуре FGF18 стимулирует синтез ДНК в человеческих дермальных фибробластах, клетках дермальных сосочков,

эпидермальных кератиноцитах и эндотелиоцитах сосудов. При подкожном введении FGF18 мышам, волосяные фолликулы которых находятся в фазе телогена, наблюдается их трансформация в фазу анагена с активацией роста волос [8–10]. Один из наиболее изученных и уже применяемых в дерматологии и комбустиологии – FGF-2, или основной bFGF фактор роста фибробластов. FGF-2 способен действовать внутриклеточно как активатор пролиферации, он положительно влияет на рост всех типов клеток кожи, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами, стимулирует их хемотаксис и синтетическую активность. В исследованиях *in vitro* обнаружена возможность синергизма между VEGF и bFGF в индукции ангиогенеза, в том числе и в перифолликулярной области во время анагена [6, 11]. В целом ряде экспериментальных работ было доказано, что добавление в культуральную среду клеток дермальных сосочков bFGF значительно повышает их активность и вызывает индукцию роста волос. Подкожное введение мышам желатинового гидрогеля, содержащего bFGF, приводило к увеличению площади и длины волос в зоне введения, причем чистый гидрогель (без факторов роста) такого влияния на рост волос не оказывал. Установлено, что концентрация bFGF особенно высока в областях пролиферации развивающихся и зрелых фолликулов, что свидетельствует о его роли регулятора митотической активности клеток эпителиального происхождения. Напротив, FGF-1 присутствует в дифференцирующихся клетках волосяных луковиц, где он может участвовать в формировании структурных компонентов фолликулов или волокон. *In vitro* было показано, что bFGF отдалает наступление катагена в клеточной культуре волосяных фолликулов, в то время как aFGF выступает промотором катагена [12].

Цель исследования – изучить фактор роста фибробластов bFGF и фактор апоптоза FasL у пациентов с гнездой алопецией для дальнейшего усовершенствования терапии данного заболевания.

Под нашим наблюдением находилось 98 больных, страдающих различными формами гнездой алопеции (основная группа) и получавших амбулаторное и стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматологии и венерологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Все больные были в возрасте от 19 до 42 лет, мужчины составляли 43,3%, женщины – 56,7%. Ограниченная форма гнездой алопеции (очаговая и полиочаговая) отмечалась у 58,2% пациентов, распространенная (субтотальная и тотальная) – у 29,6% и универсальная – у 12,2% больных. Длительность заболевания у 12,4% пациентов – до года, у 26,2% – от 1 года до 5 лет, у 61,4% – до 10 лет и более. У всех пациентов с гнездой алопецией регистрировалась прогрессирующая стадия заболевания с наличием «зоны расшатанных волос» по периферии очагов выпадения волос. Контрольная группа состояла из 15 человек, не страдающих гнездой алопецией, репрезентативных по возрасту и полу.

Фактор роста фибробластов bFGF и фактор апоптоза FasL определялись в крови пациентов основной группы и лиц контрольной группы методом ИФА (ELISA) с применением тест-систем фирмы «Sigma» (Германия).

У всех пациентов была проведена трихоскопия кожи волосистой части головы. Так, трихоскопический осмотр под линзой  $\times 60$  у больных очаговой, полиочаговой и субтотальной формами гнездой алопеции показал уменьшение плотности волос как в теменной, так и в затылочной части головы – 125–163 (норма 235) и 112–175 (норма 213) волос на  $\text{cm}^2$ ; увеличение количества vellusных волос до 56% в теменной области и до 71% – в затылочной и, соответственно, уменьшение количества растущих терминальных волос до 44% в теменной области и до 29% – в затылочной. При осмотре очагов поражения отмечались патологические волосы в виде восклицательных знаков (рис. 1), кадаверизированные волосы (рис. 2)

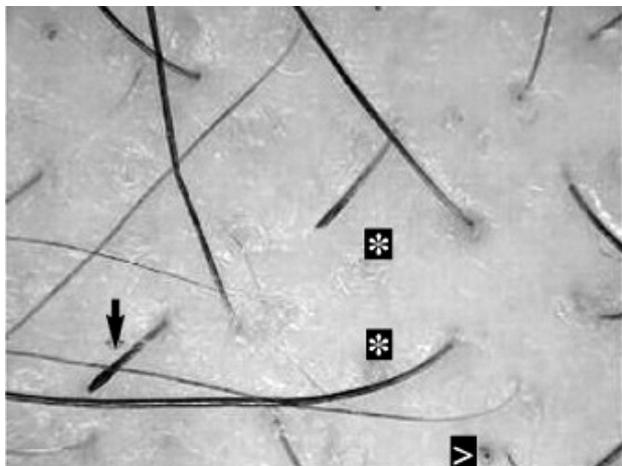


Рис. 1. Волосы в виде восклицательных знаков при гнездой алопеции.  $\times 60$

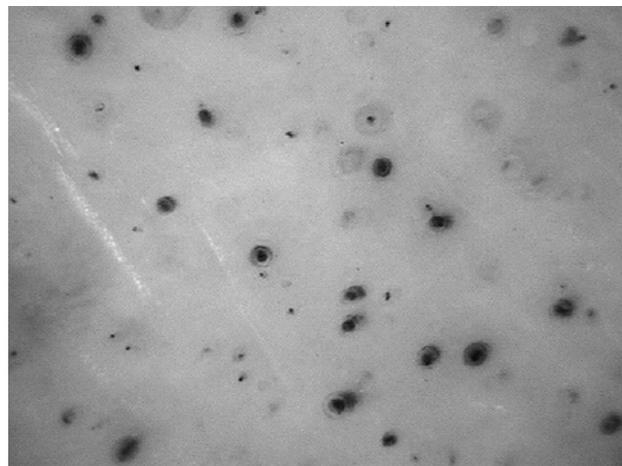


Рис. 2. Кадаверизированные волосы при гнездой алопеции.  $\times 60$

Показатель концентрации биологических молекул в крови	Контрольная группа, n = 15	Основная группа, n = 98		
		формы гнездной алопеции		
		очаговая и полиочаговая, n = 57	тотальная и субтотальная, n = 29	универсальная, n = 12
Фактор роста фибробластов bFGF, пг/мл	217±12	90,0±5,38*	65,6±7,38*	44,3±9,64*
Фактор апоптоза FasL, пг/мл	0,036±0,01	0,9±0,19*	2,42±0,16*	2,97±0,32*

\*  $p < 0,001$  — достоверность различий показателей основной и контрольной групп.

и свободные от волос волосяные фолликулы различной степени атрофичности. У больных с тотальной и универсальной формами гнездной алопеции наряду с единичными каверизированными волосами отмечались субатрофичные и в большей степени атрофичные волосяные фолликулы. При осмотре с помощью линзы  $\times 200$  волос вокруг очагов выпадения и в зоне, не лишенной волос, наблюдались дистрофичные и диспластичные корни анагеновых волос (рис. 3).

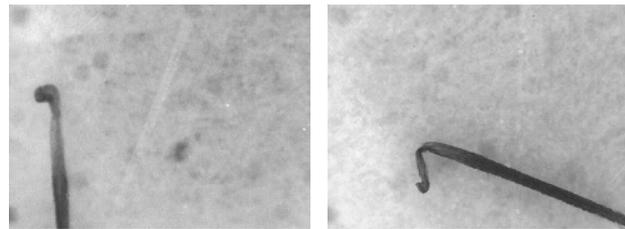


Рис. 3. Диспластичный волос.  $\times 200$

Концентрация bFGF в крови у пациентов с гнездной алопецией высоко достоверно снижается по сравнению с аналогичными показателями обследованных контрольной группы (таблица), причем такое снижение коррелирует со степенью тяжести заболевания, и наиболее низкие показатели данного фактора наблюдаются у пациентов с тяжелой универсальной формой заболевания. Так, у больных с очаговой и полиочаговой формами гнездной алопеции концентрация bFGF составляла  $90,0 \pm 5,38$  пг/мл, с субтотальной и тотальной формами —  $65,6 \pm 7,38$  пг/мл, с универсальной формой —  $44,3 \pm 9,64$  пг/мл, тогда как аналогичный показатель контрольной группы составлял  $217 \pm 12$  пг/мл.

Изменения в дермальных сосочках. На торможение пролиферативных процессов в дермальном сосочке у пациентов с гнездной алопецией указывает увеличение концентрации апоптотических факторов роста. Так, у пациентов с гнездной алопецией наблюдается достоверное повышение фактора апоптоза FasL, и с увеличением тяжести заболевания данный показатель резко увеличивается. Фактор апоптоза FasL при очаговой и полиочаговой формах гнездной алопеции составил  $0,9 \pm 0,19$  пг/мл, субтотальной и тотальной форм —  $2,42 \pm 0,16$  пг/мл, универсальной форме —  $2,97 \pm 0,32$  пг/мл, тогда как в контрольной группе он составил  $0,036 \pm 0,01$  пг/мл.

Вследствие того, что факторы роста играют ключевую роль в пролиферации, миграции и ангиогенезе клеток волосяного фолликула, снижение фактора роста фибробластов у пациентов с гнездной алопецией указывает не только на торможение пролиферативных процессов в дермальном сосочке волосяного фолликула и преждевременный переход сосочка из стадии анагена в стадию телогена, но и на определенные деградирующие

результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что белки семейства FGF и FasL отвечают за тонкую регулировку фаз жизненного цикла волосяных фолликулов. Возможно, регулирование концентрации этих белков в волосяных фолликулах при гнездной алопеции будет основанием для усовершенствования терапии данного заболевания.

Список литературы

1. Адашкевич В. П. Алопеция / В. П. Адашкевич, О. Д. Мяделец, И. В. Тихоновская.— М.: Мед. книга; Н. Новгород: НГМА, 2000.— 187 с.
2. Гаджигороева А. Г. Болезни волос: классификация. Нерубцовые алопеции / А. Г. Гаджигороева // Дерматология.— 2008.— № 1.— С. 66–69.
3. Ткачев В. П. Трихология: лекции курса тематического усовершенствования / В. П. Ткачев.— М.: ФПК МР РУДН, 2008.
4. Мазитова Л. Влияние эндокринных, метаболических и химических факторов на выпадение волос и их структуру у женщин / Л. Мазитова // Les Nouvelles Esthetiques. Русское издание.— 2002.— № 1.— Р. 40–42.
5. Happle R. Diphencyprone for the treatment of alopecia. Areata-more data and new aspects / R. Happle // Arch. of Dermatol.— 2002.— № 138.— P. 112–113.
6. Yano K. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis / K. Yano, L. F. Brown, M. Detmar // Clin. Invest.— 2001.— № 107 (4)— P. 409–417.
7. Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin / F. J. Verbaan [et al.] // J. of Controlled Release.— 2007.— № 117 (2)— P. 238–245.
8. Shear stress stimulates phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase at Ser1179 by Akt-independent

- mechanisms / Y. Boo [et al.] // The J. of Biol. Chem.— 2002.— № 277.— P. 3388–3396.
9. Wnt11 controls cell contact persistence by local accumulation of Frizzled 7 at the plasma membrane / S. Witzel [et al.] // J. of Cell Biology.— 2006.— № 175 (5).— P. 791–802.
  10. *Colombe L.* Prostanoid receptors in anagen human hair follicles / L. Colombe, J. F. Michelet, B. A. Bernard // *Exper. Dermatol.*— 2008.— № 17 (1).— P. 63–72.
  11. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis / A. Hoesen [et al.] // *Pharmacol. Rev.*— 2004.— № 56.— P. 549–580.
  12. *Зарудий Р. Ф.* Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза [Электронный ресурс] / Р. Ф. Зарудий, Р. Р. Ахмеров // *Регенеративная хирургия.*— 2005.— № 3. — Режим доступа: [http://www.reg-surgery.ru/2\\_2005/articles\\_ru/007.html](http://www.reg-surgery.ru/2_2005/articles_ru/007.html)

### ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ МОЛЕКУЛ У РИТМІ ВОЛОСЯНОГО ФОЛІКУЛА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГНІЗДОВОЮ АЛОПЕЦІЄЮ

Ф. В. АЗИМОВА

**Вивчено фактор росту фібробластів (bFGF) і фактор апоптозу (FasL) у пацієнтів із гніздовою алопецією. Відзначено, що у цих хворих концентрація у крові bFGF достовірно знижується, а FasL — достовірно підвищується. Отримані показники фактора росту і фактора апоптозу корелюють зі ступенем тяжкості захворювання і вказують на тонке регулювання фаз життєвого циклу волосяних фолікулів білками родини FGF та FasL.**

*Ключові слова:* алопеція, цитокіни, дерматоскопія.

### INVESTIGATION OF BIOLOGICAL MOLECULES IN THE RHYTHM OF HAIR FOLLICLES IN PATIENTS WITH ALOPECIA AREATA

F. V. AZIMOVA

**Fibroblast growth factor (bFGF) and apoptosis factor (FasL) were investigated in patients with alopecia areata. Blood concentration of bFGF decreases, and FasL concentration increases significantly in these patients. The obtained findings for bFGF and FasL correlate with the disease severity and indicate a minute adjustment of life cycle phases in the hair follicles of proteins of FGF and FasL family.**

*Key words:* alopecia, cytokines, dermatoscopy.

Поступила 15.10.2014