

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(23)

2020 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 27.04.20
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 200 экз.
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,57.
Зак. 29.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2020

№ 1(23)

2020

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- Ю.В. Бондарева, А.В. Величко, Т.А. Величко
Анатомо-гистологические особенности строения паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, М.В. Калинина, А.П. Бiryukov
Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии 17
- М.И. Краснобаева, И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец
Циркадные ритмы – как один из факторов регуляции биологии волосяных фолликулов (обзор литературы) 32
- О.В. Петкевич, З.А. Дундаров
Феномен транслокации кишечной микробиоты у умерших органных доноров (обзор литературы) 41
- С.А. Цуканова, А.В. Жарикова, А.Н. Цуканов, О.В. Кобылко, В.И. Ходулев
Патофизиологические механизмы дискогенных поясничных радикулопатий (Обзор литературы) 48

Медико-биологические проблемы

- И.В. Веялкин, Ю.В. Чайкова, С.Н. Никонич, Е.А. Дрозд, О.Ф. Сороко, О.Н. Захарова, С.В. Панкова, О.П. Овчинникова, И.П. Боровская
Оценка рисков для здоровья у работников Полесского государственного радиационно-экологического заповедника 59
- А.С. Владыко, Е.П. Счесленок, Е.Г. Фомина, Е.Е. Григорьева, Т.В. Школина, Н.А. Дубков, П.А. Семижон
Особо опасные парамиксовирусы Нипа и Хендра 66
- Н.А. Козелько, Е.В. Толстая
Взаимосвязь психологического состояния у подростков и предпочитаемых компьютерных игр 79

Reviews and problem articles

- Y.V. Bondareva, A.V. Velichko, T.A. Velichko
Anatomical and histological features of the structure of parathyroid glands (literature review) 6
- A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, M.V. Kalinina, A.P. Biryukov
Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers 17
- M.I. Krasnobaeva, I.S. Sobolevskaya, O.D. Myadelets
Circadian rhythms - as one of the factors in the regulation of the biology of hair follicles 32
- O.V. Petkevich, Z.A. Dundarov
The phenomenon of intestinal microbiota translocation of deceased organ donors (review of literature) 41
- S.A. Tsukanova, A.V. Zharikova, A.N. Tsukanov, O.V. Kobylko, V.I. Hodulev
Pathophysiological mechanisms of lumbar disc radiculopathies [literature review] 48

Medical-biological problems

- I.V. Veyalkin, Yu.V. Chaykova, S.N. Nikonovich, E.A. Drozd, O.F. Soroko, O.N. Zakharova, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, I.P. Borovskaya
Health risk assessment for employees of the Polesky State Radiation-Ecological Reserve 59
- A.S. Vladyko, E.P. Scheslenok, E.G. Fomina, E.E. Grigorieva, T.V. Schkolina, N.A. Dubkov, P.A. Semizhon
Especially dangerous paramixoviruses Nipah and Hendra 66
- N.A. Kozelko, E.V. Tolstaya
The relationship of the psychological state in adolescents and preferred computer games 79

В.С. Костюнина, Е.В. Васина, Н.В. Гончарова, Н.В. Петёвка Закономерности развития гранулоцитарно-моноцитарного и мегакариоцитарного ростков миелопоэза CD34+ клеток пуповинной и периферической крови	86	V.S. Kostyunina, E.V. Vasina, N.V. Goncharova, N.V. Petyovka Developmental patterns of granulocyte-monocyte and megakaryocyte lineages from cord and peripheral blood CD34+ cells	
Т.А. Прокопенко, Н.И. Нечипуренко, А.Н. Батян, И.Д. Пашковская, А.П. Зажогин Морфологическая структура биожидкостей и про-, антиоксидантное состояние у пациентов с хронической ишемией мозга при использовании лазерной гемотерапии	94	T.A. Prokopenko, N.I. Nechipurenko, A.N. Batyan, I.D. Pashkovskaya, A.P. Zajogin Morphological structure of bioliquid and pro-, antioxidant state in patients with chronic cerebral ischemia under of laser hemotherapy	
Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Н.Г. Власова Усовершенствование метода оценки доз облучения населения в ситуации существующего облучения после аварии на Чернобыльской АЭС	102	L.N. Eventova, A.N. Mataras, G.N. Evtushkova, N.G. Vlasova Improvement of the method for assessment of doses of exposed population in the current radiation situation after Chernobyl accident	
<i>Клиническая медицина</i>		<i>Clinical medicine</i>	
М.В. Белевцев, Е.А. Ласюков, М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская, Ю.Е. Марейко, Л.В. Мовчан, Т.В. Шман Особенности восстановления субпопуляций лимфоцитов у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки	109	M.V. Belevtsev, J.A. Lasjukov, M.G. Shitikova, A.N. Kupchinskaja, J.E. Mareiko, L.V. Movchan, T.V. Shman Features of recovery of lymphocyte subpopulations in patients with primary immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	
С.В. Зыблева Периферические дендритные клетки в диагностике ранней дисфункции почечного трансплантата	118	S.V. Zybleva Peripheral dendritic cells in the diagnosis of early allograft dysfunction	
Э.В. Могилевец, Л.Ф. Васильчук Лечение многократно рецидивирующего кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка	123	E.V. Mahiliavets, L.F. Vasilchuk Consecutive approach in treatment of resistant bleeding from esophageal varices	
И.В. Орадовская, Т.Т. Радзивил Иммунный статус персонала Сибирского химического комбината при наличии хронических заболеваний	135	I.V. Oradovskaya, T.T. Radzivil Immune status of personnel of Siberian chemical plant in the presence of chronic diseases	

Н.Н. Усова, А.Н. Цуканов, Т.В. Дробова,
А.П. Савостин, В.В. Мельник

Бессимптомный синдром запястного
канала у женщин молодого возраста 148

Т.М. Шаршакова, В.А. Рожко, И.В. Веялкин
Комплексная организационно-меди-
цинская оценка формирования первич-
ной заболеваемости аутоиммунным
тиреоидитом в Республике Беларусь 154

Обмен опытом

В.Я. Латышева, А.Е. Филюстин,
Н.В. Юрашкевич, В.В. Рожин, Г.В. Коваль-
чук, А.А. Лапеко

Семиотика, диагностика и лечение
гнойного эпидурита. Клинические на-
блюдения 161

М.Г. Русаленко, В.В. Сукристый, И.Г. Сава-
стеева, С.В. Панкова

Распространенность хронических забо-
леваний по результатам диспансериза-
ции сотрудников ГУ «РНПЦ радиаци-
онной медицины и экологии человека» 169

Е.С. Пашинская

Способ культивации *Toxoplasma gondii*
на мышинной модели *in vivo* 176

Юбилей

Захарченко Михаил Петрович
(к 70-летию со дня рождения) 180

N.N. Usova, A.N. Tsukanov, T.V. Drobova,
A.P. Savostin, V.V. Melnik

Asymptomatic carpal tunnel syndrome in
young women

T.M. Sharshakova, V.A. Rozhko, I.V. Veyalkin
Integrated organizational and medical
estimation of primary incidence rates of
autoimmune thyroiditis in the Republic
of Belarus

Experience exchange

V.Ya. Latysheva, A.E. Filustin, N.V. Yurashk-
evich, V.V. Rozhin, G.V. Kovalchuk, A.A. La-
peko

Semiotics, diagnostics and treatment of
purulent epiduritis. Clinical cases

M.G. Rusalenko, V.V. Sukristy, I.G. Savaste-
eva, S.V. Pankova

The prevalence of chronic diseases based on
the results of dispensary examination of em-
ployees of the Republican research center
for radiation medicine and human ecology

E.S. Pashinskaya

The method of cultivation of *Toxoplasma*
gondii in a mouse model *in vivo*

Jubilee

Zaharchenko Mihail Petrovich
(On the 70th anniversary)

ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ – КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ БИОЛОГИИ ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

В статье обзорного характера рассматриваются вопросы влияния циркадных ритмов на биологию волосяных фолликулов. Анализируются молекулярно-генетические аспекты биологических часов и вопросы их взаимосвязи с ростом и развитием волос.

В основе хронобиологии волосяных фолликулов лежат несколько циркадных механизмов: «часы морфогенеза» (определяют индукцию и морфогенез в процессе эмбрионального развития волос); «циклический индуктор» (инициирует синхронизированную работу часов волоса); «десинхронизатор» (десинхронизирует работу часов волоса, например, при старении организма), «часы цикла волос» (управляет длительностью циклической активности волосяного фолликула) и автономная, связанная с клеточным циклом, секреторная активность соединительнотканых структур волосяного фолликула. Согласно ряду авторов, «циклический индуктор», «часы цикла волос» и «десинхронизатор» можно объединить в механизмы управления процессами апоптоза и митоза в волосяном фолликуле.

Значительная часть статьи посвящена роли мелатонина в функционировании волосяного фолликула.

Ключевые слова: волосяной фолликул, циркадные ритмы, цикл роста, десинхроноз, мелатонин

Введение

В последние годы предметом обсуждения ученых и медиков является вопрос воздействия факторов среды на организм человека и животных. Существует мнение, что нарушение гомеостатических констант индивидуума связано с изменениями условий труда, более активной и интенсивной умственной и физической деятельностью, нарушением суточных ритмов, температурными колебаниями и некоторыми другими факторами. Предполагается, что в результате такого негативного воздействия происходит срыв регуляторных систем организма и развиваются определенные тканевые повреждения [19]. Существует ряд клинических и экспериментальных исследований, которые доказывают роль циркадных нарушений в возникновении некоторых патологий волосяных фолликулов.

Учитывая сложный характер роста волос, неудивительно, что существует много различных внешних и внутренних факто-

ров, которые способствуют патологическому выпадению волос у человека и животных. Так, существуют предположения, что десинхроноз является одной из причин развития некоторых форм аллопеции и потери волос. Рядом исследователей показано, что наблюдается трехсторонняя связь между выпадением волос, стрессом и потерей сна. Доказано, что каждое из этих звеньев способно воздействовать на другие, что, в свою очередь, приводит к замкнутому кругу. Нарушение сна способствует изменению активности симпатической и парасимпатической систем организма. В результате этого происходит нарушение процессов метаболизма. Такие изменения циркадного поведения приводят к повышению количества потребляемой пищи, снижению липидного обмена и уровня глюкозы, а также к сдвигу гормональных сигналов [11]. Исследования последних лет показали потенциальное влияние стресса, вызванного нарушением сна, на процесс выпадения волос при андрогенной алопеции.

Таким образом, исследование циркадных ритмов откроет возможности поиска новых путей ограничения и предупреждения негативных последствий влияния абиотических факторов на экспрессию генов, биохимические параметры, функциональное и структурное состояние органов и тканей, выполнение ими своих специфических функций и, вероятно, поможет осуществить целенаправленную профилактику и лечение при возникновении патологических процессов.

Цель исследования – обобщить имеющиеся литературные данные о циркадных ритмах, в контексте их взаимосвязи с волосяными фолликулами.

Синхронизация деятельности волосяных фолликулов

В настоящее время установлено, что в биологических процессах роста и развития волос особую управляющую роль играют циркадные часы. Однако главный генератор их циклической активности («осциллятор») до сих пор неизвестен. Опираясь на данные отечественной и зарубежной литературы, можно отметить, что в основе хронобиологии волосяных фолликулов лежат несколько циркадных механизмов: «часы морфогенеза» (определяют индукцию и морфогенез в процессе эмбрионального развития волос); «циклический индуктор» (инициирует синхронизированную работу часов волоса); «десинхронизатор» (десинхронизирует работу часов волоса, например, при старении организма), «часы цикла волос» (управляет длительностью циклической активности волосяного фолликула) и автономная, связанная с клеточным циклом, секреторная активность соединительнотканых структур волосяного фолликула. Согласно ряду авторов, «циклический индуктор», «часы цикла волос» и «десинхронизатор» можно объединить в механизмы управления процессами апоптоза и митоза в волосяном фолликуле, а, следовательно, они способны регулировать процессы роста и смены волос [22].

Для того, чтобы оценить в целом весь механизм влияния суточных ритмов на

биологию волосяных фолликулов, необходимо кратко вспомнить работу всей циркадной системы в организме. Так, в настоящее время работа циркадных часов объясняется с помощью системы иерархических взаимодействий центральных и периферических механизмов. Сигналы о суточных изменениях вначале поступают в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, а далее направляются в периферические органы и ткани (печень, поджелудочная железа, жировая ткань, кожа и некоторые другие), которые обладают собственными суточными колебаниями и автономными осцилляторами [13].

На молекулярном уровне работа циркадных часов основана на работе ряда «генов часов». При этом белки CLOCK и BMAL1 как основные факторы транскрипции индуцируют экспрессию негативных регуляторов циркадных ритмов *per1-3* и *cry1/2* посредством связывания элементов промотора E-box. После этого, с задержкой в несколько часов, белковые комплексы PER/CRY входят в супраоптическое ядро и подавляют активность гетеродимеров CLOCK/BMAL1, закрывая тем самым свою собственную транскрипцию. Часовые гены регулируют также активность многочисленных тканеспецифичных генов, переводя таким образом суточную информацию в физиологически значимые сигналы.

В исследованиях последних лет показано, что ядерные рецепторы ROR и REV-erb способны также составлять дополнительную транскрипционную петлю и регулировать экспрессию гена *Bmal1*. Эти же рецепторы, действуя на факторы транскрипции других компонентов циркадных часов, способны генерировать ритмические колебания в экспрессии большинства генов. При этом данные изменения находятся в определенной зависимости от типа клеток-мишеней. Так, в настоящее время установлены 1400 генов, способные изменять циркадно свою экспрессию, и, следовательно, воздействовать на многие аспекты физиологии кожи. При этом, как

отмечают многие авторы, сама кожа имеет надежный внутренний «молекулярный таймер» [1, 23].

Хорошо известно, что волосяной фолликул имеет хорошо выраженную периодичность роста, регрессии и покоя на протяжении всей жизни человека и животных. При этом продолжительность цикла роста волос колеблется в зависимости от вида млекопитающего. Так, у мышевидных грызунов он составляет три недели, тогда как у человека – несколько лет [22]. Все волосяные фолликулы вне зависимости от видовой принадлежности проходят определенные стадии своего развития. Вначале наступает стадия активного роста и развития – анаген. В этот момент происходит активное деление клеток волосяного фолликула и формируется стержень волоса. Морфогенез фолликула завершается фазой катагена (переходная стадия), где наблюдается массовый апоптоз клеток фолликула, что логично приводит к его постепенной регрессии. Однако при катагене остается нетронутой область волосяного валика, которая содержит стволовые клетки. Затем волосяной фолликул переходит в стадию относительного покоя или отдыха, называемую телогеном. После телогена фолликулярные стволовые клетки активируются под индукционным влиянием волосяного сосочка, и вновь наступает фаза роста (анаген), которая характеризуется активной пролиферацией и дифференцировкой кератиноцитов [18]. По сравнению со стволовыми кератиноцитами базального слоя, клетки волосяного фолликула способны к более активному делению, обеспечивая, таким образом, быстрый и непрерывный рост волоса. В отличие от эпидермиса, камбиальные клетки волос не имеют идентифицируемого ритма репликации ДНК. Вместо этого наблюдается ежедневный митотический ритм, который напрямую зависит от клеточного цикла [23]. Все эти процессы постоянно синхронизируются и контролируются многочисленными молекулярными часовыми механизмами [17, 23, 27]. Такая периодичность обеспечивается

постоянными сложными процессами пери- и внутрифолликулярных взаимодействий между фибробластами, эпителиальными клетками, меланоцитами, клетками Лангерганса, макрофагами, а также нейронами и глиальными клетками.

Учитывая тот факт, что цикл волос является сложным динамическим процессом, представляется возможным применение нескольких точек циркадной регуляции в разных типах клеток и в разных клеточных процессах волосяного фолликула [22]. По мнению ряда авторов, периодичность цикла роста волос напоминает другие циклические процессы в организме человека и животных. При этом сама система регуляции циркадного ритма состоит также из положительных и отрицательных петель обратной связи [5, 6, 15, 25].

Одними из первых, кто подняли вопрос о взаимосвязи циркадных ритмов и волосяного фолликула, были R. Paus и соавт. (1999). В своей работе они установили, что регуляторы циклических преобразований волос находятся в самом волосяном фолликуле или в клетках, расположенных вокруг. Впервые авторы вводят понятие «часы цикла волоса» и показывают, что этот цикл автономно запускается секреторной активностью клеток соединительной ткани волосяного сосочка [22]. Так, экспериментальным путем было доказано, что в коже некоторых млекопитающих (в том числе и человека) кератиноциты, фибробласты и меланоциты способны выступать в роли периферических осцилляторов и экспрессировать часовые гены и белки. Следовательно, эти клетки вовлекаются в контроль цикла волос. В исследованиях последних лет было показано, что процесс делеции генов часов способен замедлять фазу анагена. Часовые гены способны также воздействовать на активность основных процессов цикла волос, а именно клеточный цикл и механизмы апоптоза.

В 2011 году P. Janich и соавт. в своей работе описали влияние часовых генов на активацию стволовых клеток волосяного фолликула [9]. По мнению этих авторов,

в данной области (валик, припухлость) располагаются субпопуляции стволовых клеток с высокой и низкой активностью гена *Clock* и *Bmal*. При этом клетки с высокой экспрессией генов склонны к более активной физиологической активации, в то время как блокировка этих генов вызывает максимальное снижение способности к делению клеток волосяного валика. Эти же авторы установили, что такая функциональная гетерогенность клеток напрямую зависит от транскрипционного нацеливания и трансформирующих сигнальных путей фактора роста β (*Tgf β*) с помощью белка *BMAL1*. При этом именно молекула *Tgf β 2* является компонентом сигнального пути и обладает двойственной природой. С одной стороны, она способна подавлять пролиферацию клеток и вызывать катагеноподобные изменения в волосяном валике [7]. С другой – исследование N. Oshimori и E. Fuchs доказали *Tgf β 2*-опосредованный путь, который, напротив, активирует эпителиальные стволовые клетки и способствует регенерации волосяного фолликула [21].

В работе M.V. Plkus и соавт. было продемонстрировано, что среди различных клеточных популяций волосяного фолликула наиболее сильную циркадную ритмичность демонстрируют временные амплифицирующие клетки эпителиального матрикса и фибробласты. Используя в своей работе индуцибельный эпителиально-специфичный *BMAL1*, авторы предположили, что клеточно-автономные часы в матрице волос генерируют суточные митотические ритмы [23]. При этом в их работе было выдвинуто предположение, согласно которому часовые гены хотя и контролируют ежедневную митотическую прогрессию за счет циркадной синхронизации периодов фаз клеточного цикла G2 и M, но они не влияют на общую митотическую активность растущих волосяных фолликулов. Циркадные часы обеспечивают лишь генетическую защиту во время физиологической регенерации волосяных фолликулов, синхронизируя ежедневный прогресс кле-

точного цикла в быстро делящихся клетках эпителиального матрикса.

В 2009 году K.K. Lin и соавт. используя мутации в *Clock* и *Bmal1*, показали, что эти гены часов способны положительно регулировать активацию предшественников волосяных фолликулов, и что мутации в этих путях приводят к временной задержке митотического цикла в периоде G1. Это, в свою очередь, вызывает торможение наступления стадии анагена. Авторы, используя геномный подход для изучения циклических изменений в волосяных фолликулах, установили, что гены часов влияют на экспрессию ключевых генов контроля клеточного цикла кератиноцитов [14]. Позднее P. Janich и соавт. предположили, что циркадные часы регулируют чередующиеся циклы покоя и активации кератиноцитов. Это демонстрирует важную роль точного регулирования механизма часов в функционировании эпидермальных стволовых клеток [9].

Еще одним доказательством вовлечения циркадных генов в рост и развитие волос являются исследования Y. Al-Nuaimi и соавт [1]. Так, согласно их концепции, периферические часы активно воздействуют на анаген-катагенную трансформацию волосяных фолликулов в условиях *in vitro*, а гены *Bmal1*, *Per1* и *Clock* выступают как неотъемлемый компонент «часов цикла волоса». В своих экспериментальных работах авторы показали, что изолированные волосяные фолликулы при отсутствии центральных часовых воздействий показывают циркадные изменения в экспрессии генов и белков (*CLOCK*, *BMAL1* и *Period1*), а также в контролируемых часами генах (*c-Myc*, *NR1D1* и *CDKN1A*). При этом регрессия генов *Bmal1* или *Period1* значительно продлевало фазу анагена. Это свидетельствует о модулировании периферическими и центральными генами часов, цикличности роста волос, и эти гены являются неотъемлемым компонентом клеточного цикла [1].

В научной литературе активно обсуждаются и некоторые «нециркадные» тео-

рии зависимости цикла волос. Так, в своих исследованиях S.M.-Y. Fan и соавт. показывают, что легкая световая стимуляция глаз экспериментальных животных приводит к быстрой активации стволовых клеток волосяного фолликула и заметной регенерации волос. При этом световые сигналы воспринимаются внутренними светочувствительными ганглиозными клетками сетчатки типа M1, которые, в свою очередь, через меланопсин передают сигналы в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, а далее активируются эфферентные симпатические нервы. Повышенное высвобождение норэпинефрина в коже способствует передаче сигналов стволовым клеткам волосяного фолликула. Таким образом, авторами было установлено, что внешний свет может напрямую регулировать стволовые клетки волосяного фолликула [3].

Все вышесказанное говорит о том, что наблюдается как прямая, так и опосредованная связь между циклом волоса и циркадными генами и их белками. При этом данные, доказывающие это, в ряде случаев носят противоречивый характер.

Роль мелатонина в функционировании волосяного фолликула

В настоящий момент установлено, что циркадная регуляция цикла волосяного фолликула происходит не только за счет генов часов, но и осуществляется на гуморальном уровне. В литературе неоднократно отмечалась, что основной гормон суточных ритмов – мелатонин – модулирует рост волос, их выпадение, а также пигментацию. В целом мелатонин выполняет многочисленные функции: удаление свободных радикалов и восстановление ДНК посредством иммуномодуляции, осуществляет контроль массы тела; активирует процессы регенерации клеток; выполняет роль нейроэндокринного регулятора, который связывает циркадные изменения с комплексными эндокринными реакциями; проявляет антиоксидантные и антиапоптотические эффекты и многие другие функции. Установлено, что в коже, помимо всех выше названных функций,

этот гормон выступает в качестве важного регулятора и обеспечивает ее нормальное функционирование. При этом нет четкого понимания роли мелатонина в биологии волосяных фолликулов. Вероятнее всего, это связано со сложностью его метаболизма (синтез биологически активных производных из мелатонина *in vivo*) и особенностями взаимодействия мелатонина с клетками-мишенями [4, 30].

Кожа млекопитающих является не только мишенью мелатонина, но и важным органом периферического экстрапинеального синтеза этого гормона [4]. Мелатонин автономно продуцируется в эпидермальных кератиноцитах и/или эпителиоцитах волосяных фолликулов, где он и участвует в передаче сигналов или высвобождается во внеклеточное пространство для авто-, пара- или эндокринной сигнализации.

В 2005 году M. Maurer и M. Metz доказали, что в тучных клетках кожи мышей находится достаточное количество предшественников синтеза мелатонина [16]. В дальнейшем в коже млекопитающих и человека были обнаружены и все необходимые ферменты синтеза мелатонина, что явилось подтверждением *in situ* экстрапинеального синтеза этого гормона.

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии мелатонина на морфологию волосяных фолликулов, а также клинические значения этих взаимодействий. Впервые белок, связывающий мелатонин, был обнаружен в клетках эпидермиса и клетках эпителия волосяной луковицы мыши в 1994 году A Slominski и соавт. [28]. Недавние исследования H. Kobayashi и соавт. показали, что синтез мелатонина происходит в кератиноцитах наружного и внутреннего корневого влагалища волосяного фолликула, а также в сальных железах [12]. При этом авторы установили определенные изменения экспрессии этого гормона, которые напрямую зависят от цикла волос [12]. Аналогичные исследования отмечены и работах A. Slominski, J. Wortsman и D.J. Tobin [29].

Показано, что чаще всего мелатонин действует рецепторно-опосредованно на

общий покров. Однако в некоторых случаях он способен оказывать и непосредственные, независимые от рецептора, химические воздействия. Это делает его, с одной стороны, мощным поглотителем свободных радикалов, а с другой – веществом, предотвращающим воздействие возникновения злокачественных новообразований [24, 30].

В настоящее время исследованы плазмемалемальные (MT1 и MT2), цитозольные (MT3, хинооксидоредуктаза 2) и ядерные (ROR α ,) мелатониновые рецепторы [2]. Гены, которые кодируют выработку белков рецепторов MT1, были обнаружены в кератиноцитах волосяных фолликулов и фибробластах дермальных сосочков. При этом, как ни удивительно, в меланоцитах эти рецепторы обнаружены не были [29]. Рецепторы MT2 встречаются в коже редко и обнаруживаются только в фибробластах дермальных сосочков.

Что касается ядерных рецепторов ROR α и его изоформ, то они гетерогенно экспрессируются в различных клеточных линиях кожи. Так, высокая активность ROR α 1 и ROR α 4 наблюдается в дермальных фибробластах, а изоформа ROR α 2 обнаруживается только в некоторых линиях меланоцитов. При этом ROR α 3 не выявлялся ни в одной клеточной линии общего покрова [4, 29].

Н. Kobayashi и соавт. с помощью обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции обнаружили в коже мышей C57BL/6 зависящую от волосяного цикла транскрипцию мРНК рецепторов MT2 и ROR α . При этом авторами была отмечена зависимость активности экспрессии рецепторов от фазы развития волоса. Так, уровень MT2 и ROR α повышается в стадиях анагена и катагена, а самый низкий их уровень содержания наблюдается в телогене. В этой же работе указывается, что *in situ* выраженная ROR α -подобная иммунореактивность обнаруживается в дермальных сосочках, а также эпителиях наружного и внутреннего корневых влагалищ кожи мышей.

В исследованиях *in situ* Н. Kobayashi и соавт. была установлена зависимость экспрессии MT2 и ROR α рецепторов от цикла роста волос. По результатам экспериментов *in vitro* эти же авторы сделали выводы, что мелатонин в низких дозах стимулирует удлинение стержня волоса, а при высоких – ингибирует его [12].

Стоит отметить, что экспрессия всех мелатониновых рецепторов имеет четко выраженные видовые особенности. Так, в коже человека MT1-подобная иммунореактивность была обнаружена в кератиноцитах дифференцирующихся слоев эпидермиса, в клетках потовых желез, а в волосяных фолликулах этот рецептор располагался в матричных кератиноцитах, кровеносных сосудах дермально сосочка и мешочка. Рецепторы MT2 были идентифицированы только в потовых железах. При этом отсутствие рецепторов непосредственно в волосяных фолликулах не является доказательством того, что они не оказывают воздействия на цикличность фолликулов и рост волос. Их функциональное влияние может быть опосредованным.

Появились исследования, в которых установлено, мелатонин способен не только взаимодействовать со своими рецепторами, но может также опосредованно (через рецепторы андрогенов и эстрогенов) воздействовать на определенные сигнальные пути. Учитывая важную роль андрогенов и эстрогенов в контроле роста волос, это взаимодействие может иметь ключевое значение в функционировании волосяного фолликула [8, 22]. Так, в работе А. Rimler и соавт. приводятся подтверждения этой гипотезы и указывается, что мелатонин взаимодействует с ядерными рецепторами андрогенов, угнетая при этом его эффект роста и облегчает перемещение рецептора из ядра в цитоплазму [26]. В других статьях указывается, что в зависимости от цикла мелатонин ингибирует экспрессию белков-рецепторов эстрогена в волосяных фолликулах кожи мышей с максимальным снижением мРНК в позднем анагене и телогене [12]. Помимо связи с эстрогенами

существует взаимодействие мелатонина с пролактином. В исследованиях А.Д. Нихон и соавт. было доказано, что сывороточные уровни мелатонина модулируют секрецию пролактина в гипофизе [20].

В настоящее время остается открытым вопрос о роли мелатонина в росте волос *in situ*. Т.В. Fischer и соавт. экспериментально установили, что большие дозы экзогенного мелатонина способны воздействовать на рост волос *in vitro*. Появились также клинические исследования, доказывающие, что мелатонин оказывает бимодальное воздействие на удлинение волосяного стержня. Доказано, что недостаток гормона приводит к преждевременному старению и выпадению волос. При этом местное применение мелатонина женщинами с диффузной или андрогенетической алопецией повышало частоту анагена и стимулировало рост волос. Было также установлено, что мелатонин оказывает влияние на улучшение состояния шерсти у животных (собак).

Еще одним аспектом влияния мелатонина его метаболитов на волосяной фолликул является его воздействие на меланогенез и пигментацию волоса. Ученые предполагают, что мелатонин может оказывать замедленное ингибирующее действие на активность тирозиназы и рост меланоцитов [10].

Заключение

В заключение можно отметить, что циркадные ритмы – эволюционно очень древняя система синхронизации, которая способствует суточной регуляции физиологии организма и модулирует некоторые функции общего покрова. В настоящее время существует много нерешенных вопросов о взаимосвязи суточных ритмов с кожей, одним из которых выступает волосяных фолликул и его синхронизация. Несмотря на имеющиеся единичные упоминания такой корреляции, эти данные очень часто носят противоречивый, а иногда и гипотетический характер. Учитывая все выше сказанное, оценка взаимосвязи во-

лосяных фолликулов и циркадных ритмов может в ближайшей перспективе иметь огромное значение для понимания причин возникновения кожных патологий, связанных с нарушением роста и развития волос, а также для поиска путей профилактики и лечения таких заболеваний.

Библиографический список

1. A Meeting of Two Chronobiological Systems: Circadian Proteins Period1 and BMAL1 Modulate the Human Hair Cycle Clock / Y. Al-Nuaimi [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – Vol. 134(3). – P. 610-619. doi:10.1038/jid.2013.366
2. Beckerandre, M. Identification of Nuclear Receptor mRNAs by RT-PCR Amplification of Conserved Zinc-Finger Motif Sequences / M. Beckerandre, E. Andre, J.F. Delamarter // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1993. – Vol. 194(3). – P. 1371-1379. doi:10.1006/bbrc.1993.1976
3. External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC-SCN-sympathetic neural pathway / S. M.-Y. Fan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 115(29). – P. E6880-E6889. doi:10.1073/pnas.1719548115
4. Melatonin and the hair follicle / T.W. Fischer [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2007. – Vol. 44. – P. 1-15. doi:10.1111/j.1600-079x.2007.00512.x
5. Gekakis N. Role of the CLOCK Protein in the Mammalian Circadian Mechanism / N. Gekakis // *Science*. – 1998. – Vol. 280(5369). – P. 1564-1569. doi:10.1126/science.280.5369.1564
6. Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors / F. Guillaumond [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2005. – Vol. 20(5). – P. 391-403. doi:10.1177/0748730405277232
7. Hibino, T. Role of TGF- β 2 in the human hair cycle / T. Hibino, T. Nishiyama // *Journal of Dermatological Science*. – 2004. – Vol. 35(1). – P. 9-18. doi:10.1016/j.jdermsci.2003.12.003

8. 17alpha-estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles *ex vivo* / R. Hoffmann [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2002. – Vol. 11(4). – P. 376-380. doi:10.1034/j.1600-0625.2002.110413.x
9. The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity / P. Janich [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 480(7376). – P. 209-214. doi:10.1038/nature10649
10. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis *in vivo* and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes *in vitro* / T.-K. Kim [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2015. – Vol. 404. – P. 1-8. doi:10.1016/j.mce.2014.07.024
11. Knutson, K.L. Associations between Sleep Loss and Increased Risk of Obesity and Diabetes / K.L. Knutson, E. Van Cauter // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – 1129(1). – P. 287-304. doi:10.1196/annals.1417.033
12. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors / H. Kobayashi [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2005. – Vol. 19(12). – P. 1710-1712. doi:10.1096/fj.04-2293fje
13. Lamia, K.A. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock / K.A. Lamia, K.-F. Storch, C.J. Weitz // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105(39). – P. 15172-15177. doi:10.1073/pnas.0806717105
14. Circadian Clock Genes Contribute to the Regulation of Hair Follicle Cycling / K.K. Lin [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2009. – Vol. 5(7). – e1000573. doi:10.1371/journal.pgen.1000573
15. Lowrey, P.L. MAMMALIAN CIRCADIAN BIOLOGY: Elucidating Genome-Wide Levels of Temporal Organization / P.L. Lowrey, J.S. Takahashi // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. – 2004. – Vol. 5(1). – P. 407-441. doi:10.1146/annurev.genom.5.061903.175925
16. Maurer, M. The status quo and quo vadis of mast cells / M. Maurer, M. Metz // *Experimental Dermatology*. – 2005. – Vol. 14(12). – P. 923-929. doi:10.1111/j.1600-0625.2005.00369.x
17. Millar, S.E. Molecular Mechanisms Regulating Hair Follicle Development / S.E. Millar // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2002. – Vol. 118(2). – P. 216-225. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01670.x
18. A Comprehensive Guide for the Accurate Classification of Murine Hair Follicles in Distinct Hair Cycle Stages / S. Müller-Röver [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2001. – Vol. 117(1). – P. 3-15. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01377.x
19. Nadolnik, L.I. Stress and thyroid gland / L.I. Nadolnik // *Biomeditsinskaya Khimiya*. – 2010. – Vol. 56(4). – P. 443-456. doi:10.18097/pbmc20105604443
20. Fiber growth initiation in hair follicles of goats treated with melatonin / A.J. Nixon [et al.] // *Journal of Experimental Zoology*. – 1993. – Vol. 267(1). – P. 47-56. doi:10.1002/jez.1402670108
21. Oshimori, N. Paracrine TGF- β Signaling Counterbalances BMP-Mediated Repression in Hair Follicle Stem Cell Activation / N. Oshimori, E. Fuchs // *Cell Stem Cell*. – 2012. – Vol. 10(1). – P. 63-75. doi:10.1016/j.stem.2011.11.005
22. Paus, R. Chronobiology of the Hair Follicle: Hunting the “Hair Cycle Clock” / R. Paus, S. Müller-Röver, V.A. Botchkarev // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 1999. – Vol. 4(3). – P. 338-345. doi:10.1038/sj.jidsp.5640241
23. Local circadian clock gates cell cycle progression of transient amplifying cells during regenerative hair cycling / M.V. Plikus [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110(23). – P. E2106-E2115. doi:10.1073/pnas.1215935110
24. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs / R.J. Reiter [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2002. – Vol. 54(10). – P. 1299-1321. doi:10.1211/002235702760345374
25. Reppert, S.M. Coordination of circadian timing in mammals / S.M. Reppert, D.R. Weaver // *Nature*. – 2002. –

Vol. 418(6901). – P. 935-941. doi:10.1038/nature00965.

26. Nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin / A. Rimler [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2002. – Vol. 81(1). – P. 77-84. doi:10.1016/s0960-0760(02)00050-x

27. Schneider, M.R. The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan / M.R. Schneider, R. Schmidt-Ullrich, R. Paus // Current Biology. – 2009. – Vol. 19(3). – P. R132-R142. doi:10.1016/j.cub.2008.12.005

28. Murine skin as a target for melatonin bioregulation / A. Slominski [et al.] // Experimen-

tal Dermatology. – 1994. – Vol. 3(1). – P. 45-50. doi:10.1111/j.1600-0625.1994.tb00265.x

29. Slominski, A. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun / A. Slominski, J. Wortzman, D.J. Tobin // The FASEB Journal. –, 2005. – Vol. 19(2). – P. 176-194. doi:10.1096/fj.04-2079rev.

30. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.-X. Tan [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2007. – Vol. 42(1). – P. 28-42. doi:10.1111/j.1600-079x.2006.00407.x

M.I. Krasnobaeva, I.S. Sobolevskaya, O.D. Myadelets

CIRCADIAN RHYTHMS - AS ONE OF THE FACTORS IN THE REGULATION OF THE BIOLOGY OF HAIR FOLLICLES

The article considers the influence of circadian rhythms on the biology of hair follicles. Molecular genetics aspects of the biological clock and the issues of their growth and hair development are analyzed.

The chronobiology of hair follicles is based on several circadian images: «hours of morphogenesis» (determination of induction and morphogenesis in the process of embryonic hair development); «Cyclic inductor» (initiates the synchronized operation of the hair clock); «Desynchronized» (desynchronizes the work of hair, for example, during aging); According to a number of authors, the «cyclic inductor», «hair cycle clock» and «desynchronized» can be combined into mechanisms controlling the process of apoptosis and mitosis in the hair follicle.

A significant part of the article is devoted to the role of melatonin in the functioning of the hair follicle.

Key words: *hair follicle, circadian rhythms, growth cycle, desynchronizes, melatonin*

Поступила 02.10.2019