

С.Б. Герашенко<sup>1</sup>, Ю.Б. Чайковський<sup>2</sup>, О.І. Дельцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Сучасні погляди на стовбурові клітини шкіри дорослих та їхню участь у регенерації загального покриву

Огляд літератури присвячено проблемі вивчення стовбурових клітин шкіри (епідермісу, дерми, гіподерми, волосся, сальних і потових залоз) дорослих. Наведено нові дані про маркери, транскрипційні фактори та ніші стовбурових клітин різних компартментів шкіри. Висвітлено роль стовбурових клітин валіка волосяного фолікула в регенерації волосся і епідермісу. Обговорюється питання регуляції утворення меланоцитів, маркерів їхніх стовбурових клітин та їхньої участі в регенерації епідермісу і волосся.

### Ключові слова

Шкіра, стовбурові клітини дорослих.

Шкіра утворює зовнішній покрив тіла людини, складається з епідермісу, власне шкіри (дерми) і гіподерми та має похідні — волосся, потові і грудні залози, сальні залози та нігті. Шкіра виконує багато важливих функцій — захисну, екскреторну, бере участь в обміні води та електролітів, газо- і теплообміні, слугує місцем синтезу і депонування вітаміну D, є суцільним рецепторним полем [1].

Сьогодні зусилля фахівців спрямовані на розроблення медичних заходів захисту від радіаційного, температурного, токсичного, травматичного пошкодження шкіри, а також утворення злоякісних пухлин, які часто стають неконтрольованими, і тоді лише хірургічні втручання є останнім варіантом лікування, що часто призводить до інвалідності. Розроблення стратегій з використанням стовбуровоклітинних технологій є одним з головних напрямів створення нових терапевтичних схем при цих захворюваннях.

Епідерміс є багатошаровим плоским зроговілим епітелієм. До його епітеліального (епідермального) диферону входять базальні клітини (стовбурові клітини епідермісу, клітини-попередниці кератиноцитів), шипуваті, зернисті та лускаті кератиноцити (епідермальні корнеоцити), зроговілі лусочки. Епідерміс належить до тканин, які швидко самооновлюються, повне

його відтворення триває 10–30 днів [14, 15, 59]. Стовбурові клітини шкіри дорослих мультипотентні, локалізуються в різних нішах, мають конкретні молекулярні і функціональні ознаки. Стовбурові клітини та їхні клітини-попередниці підтримують дискретні епідермальні компартменти, однак точні механізми, які контролюють баланс між проліферацією і диференціацією епідермальних стовбурових клітин, залишаються недостатньо вивченими [6]. І.А. Ivanova та співавт. [23] вважають, що центральне місце в контролі клітинної проліферації епідермальних стовбурових клітин посідає E2F — транскрипційний фактор регуляторної мережі. Його порушення може призвести до трансформації в пухлини. Стовбурові клітини епідермісу містяться в інтерфолікулярних ділянках волоса — у валіку бруньки і в перешийку волосяного фолікула [63].

У базальному шарі інтерфолікулярних ділянок епідермісу містяться базальні стовбурові клітини/епідермальні попередниці базальних кератиноцитів, головна роль яких полягає у фізіологічному оновленні епідермісу [11]. Тут для них створено ніші, які включають стовбурові клітини, їхнє потомство та елементи мікросередовища, що координують нормальну і гомеостатичну продукцію функціонально зрілих клітин [9, 45, 83]. У межах епідермальної ніші клітини перебува-

ють під впливом розчинних біохімічних інгредієнтів, матриксних лігандів, визначеного рівня рН і напруження кисню, молекул міжклітинної взаємодії, механічних та електричних факторів [16, 81]. Одним з перших маркерів передбачуваних стовбурових клітин епітелію шкіри людини визначили бета-1 інтегрин [79] і альфа-6 інтегрин [80]. Окрім них, потенційним маркером стовбурових клітин епідермісу E. Fuchs, V. Horsley [13] вважають р63.

Для *волоса* шкіри потужною стовбуровою нішею є валик бруньки волосяного фолікула, за рахунок клітин якої відбувається його ріст і регенерація. До цього часу вважали, що стовбурові клітини для волосяного фолікула розташовані в матриксі волоса (волосяна цибулина, бульбарна частина фолікула). На сьогодні доведено, що стовбурові клітини, які локалізуються у валику бруньки волосяного фолікула, є потенціалом, що започатковує стовбурові клітини/клітини-попередниці, які мігрують у напрямку матриксу волоса для регенерації волосяного фолікула за його постійного переходу від анагени (I фаза, період росту) через фазу катагени (II фаза, перехід від анагени до телогени) до фази телогени (II фаза, період спокою) [2, 10, 32, 52, 81, 91]. Стовбурові клітини цієї ніші характеризуються мультипотентністю і високим потенціалом проліферації, їх можна культивувати для тканинної інженерії додатків шкіри. У телогені в стовбурових клітинах волосяної ніші експресується фактор росту фібробластів (FGF), який регулює цикл росту волосини [29].

На ранніх стадіях розвитку волосяного фолікула в дорослих мишей маркером стовбурових клітин є MTS24 [47]. Стовбурові клітини і собаки, і миші також локалізуються у валику бруньки волосяного фолікула, звідки впливає унікальна можливість пристосування цих знань для дослідження створених моделей захворювань у людини [31, 55]. У людини стовбурові клітини валика бруньки волосяного фолікула експресують CD200+, PHLDA1+, follistatin, клітини за межами валика — CD24+, CD34+, CD71+, CD146+ [53].

К.К. Lin, В. Andersen [39] виявили, що стовбурові клітини з валика бруньки експресують Lgr5, який характерний для кишкових стовбурових клітин, але вони локалізуються за межами валика бруньки. Ці клітини активно проліферують, є мультипотентними і можуть породити нові фолікули та зберігати всі клітинні лінії з волосяного фолікула тривалий час [17, 24]. Нещодавно Н.Ж. Snippert та співавт. [72] ідентифікували Lgr6 — близького родича Lgr5 — у ранніх ембріональних волосяних зачатках. У дорослих Lgr6 виявлено в клітинах міжфолікулярних

ділянок епідермісу і сальних залоз, на підставі чого зроблено висновок про те, що клітини, які експресують Lgr6, є «найпримітивнішими» стовбуровими клітинами.

Найпозитивнішими маркерами у волосяних фолікулах шкіри голови людини є K15+, K19+ і CD200+, негативними маркерами були CD34+, connexin43 і нестин [30]. К. Іноуе та співавт. [21] запропонували спочатку сортувати стовбурові клітини за маркерами CD200+, CD34+, для уточнення і порівняння — далі визначати маркери клітин базальної [(K15+, CD200+, CD34(-), CD271(-)] і супрабазальної [K15(-), CD200+, CD34(-), Cd271(-)] ділянок валика бруньки. Автори виявили, що в субпопуляції CD200+, CD34(-) клітини мали вищу колонієутворювальну здатність. Ці маркери корисні для характеристики біомаркерів свіжовиділених клітин волосяного фолікула в людини на різних стадіях їхнього диференціювання. Раніше С.С. Trempus та співавт. [76] показали, що стовбурові клітини у валику бруньки волосяного фолікула, марковані CD34+, перебували у фазах G0/G1, а CD34(-) — у фазах клітинного циклу G2/M і S. До того ж у CD34+ і кератин-6+ клітин був більшим вміст альфа-6 інтегрину, ніж у CD34(-) і CD34+, а кератин-6+ клітини утворювали великі колонії під час посіву в культурі.

Розвиток і регенерація волосяних фолікулів залежить від міжклітинних взаємодій і сигналів, спрямованих на стовбурові клітини та їхніх найближчих нащадків, але часто поведження стовбурових клітин є незрозумілим [67]. Активація стовбурових клітин волосяного фолікула є циклічною і включає періодичну активність бета-катеніну, BMP2, BMP4 (bone morphogenetic protein), р63, TGF- $\beta$ , Tsc і Wnt [61, 62, 81]. Бета-катенініндуковані фолікули містять клоногенні кератиноцити, які експресують маркери стовбурових клітин валика бруньки фолікула. Новоутворені фолікули своєю чергою індукують ріст дермальних сосочків, забезпечують нішу для меланоцитів і підлягають 4ОНТ-залежним циклам росту і регресії [71]. BMP у цей час пригнічують активацію та експансію стовбурових клітин з епідермальних ніш. Антагоніст BMP — Noggin — звільняє епітеліальні клітини епідермісу від BMP-опосередкованого обмеження, що призводить до ініціації анаген-фази [85].

Перехід від фелоген-фази до анаген-фази волосяного фолікула контролюється BMP і трансформуючим фактором росту бета (TGF- $\beta$ ) сигнальних шляхів. Нові дослідження свідчать, що TGF18-сигналізація в стовбурових клітинах волосяного фолікула має синергічний ефект із BMP-опосередкованою рефрактерністю, тоді як

TGF- $\beta$ 2-сигналізація його урівноважує. Втрата TGF18-сигналу помітно прискорює ініціацію анагену, а втрата TGF- $\beta$ 2-сигналу значно сповільнює його, підтримуючи ключову роль цих шляхів у часовому циклі волосся [62]. Тобто підтверджується думка L.Yang, R. Pang [84] про те, що BMP і TGF- $\beta$ -шляхи є необхідними для підтримання стабільності стовбурової ніші волоса.

Важливим є питання обмеження мітотичного поділу стовбурових клітин валика бруньки волосяного фолікула для надмірної регенерації епідермісу. Notch-сигнальний шлях контролює перехід і диференціацію цих клітин в епідерміс [5]. Стало відомо, що Sox9 не є обов'язковим для волосся, але він спрямовує диференціацію клітин зовнішньої кореневої піхви і є необхідним для формування компартменту стовбурових клітин волоса. Виявлено, що цей ген долучається до виникнення базальноклітинної карциноми шкіри [51, 78]. За необхідності в разі пошкодження шкіри клітини-попередниці з валика бруньки волосяного фолікула можуть взяти участь «у ремонті» епідермісу, але вони не є типовими для забезпечення гомеостазу епідермісу [22, 36]. Численні внутрішні і зовнішні фактори впливають на активність і характеристики клітин валика волосяної бруньки і, ймовірно, роблять свій внесок у розвиток пухлин шкіри.

Серед стовбурових клітин валика бруньки волосяного фолікула виявили стовбурові клітини з маркером нестин-GFP. Цікаво, що в разі експлантації цих клітин *in vitro* виникають нейросфероподібні структури, і якщо піддати їх певним умовам подальшого розвитку, вони диференціюються на нейрони, астроцити, олігодендроцити, гладенькі міоцити, адипоцити та клітини інших фенотипів [43].

Останнім часом дослідники сходяться на думці, що у валику бруньки волосяного фолікула локалізуються і стовбурові клітини *меланоцитів*, звідки клітини-попередниці мігрують у двох напрямках — до епідермісу і волосяної цибулини [8, 88]. У мишей виживання, проліферація і диференціація меланоцитів, які регулюються мікросередовищем, відбуваються в нішах волосяного фолікула [48]. Ці стовбурові клітини забезпечують волосину пігментом під час кожного циклу її розвитку [50].

Анатомічну нішу стовбурових клітин меланоцитів вивчено недостатньо, хоча це потрібно для подальшого розуміння розвитку ефективніших стратегій лікування пухлин, які походять із меланоцитів [65]. У ніші виявлено колаген XVII (COL17a1/BP180/BPAG2), що потрібний для підтримки як стовбурових клітин волосяного фолікула, так і меланоцитів [74]. Одні автори вказують на

окрему локалізацію ніш для стовбурових клітин волосяного фолікула і меланоцитів [49], інші пишуть про спільну нішу для цих клітин [7].

Розвиток меланоцитів перебуває під контролем складної мережі транскрипційних факторів — Pax3, Sox10, MITF і Wnt-сигналу. Pax3 і MITF регулюють баланс між вмістом меланіну і сивим волоссям, що потребує подальшого вивчення [73]. Синтез меланіну у волосяному фолікулі суворо пов'язаний зі зростанням фази циклу росту волосини і переривається під час регресії фолікула (катаген-фаза) і відпочинку [70].

На звання маркерів стовбурових клітин меланоцитів претендують Kit+, Fzd4+, Fzd7+. Дослідники показали, що Kit маркує меланобласти (клітини-попередниці меланоцитів). Kit+ (CD117+) є рецептором, який задіяний у клітинній сигнальній трансдукції в різних типах клітин, що призводить до активації інших транскрипційних факторів із регулюванням апоптозу, клітинної диференціації, проліферації, хемотаксису та клітинної адгезії [44, 60]. Гени, які кодують Kit і Kit-ліганд, відіграють суттєву роль у диференціації меланобластів і в підтриманні вмісту меланіну у волосяному фолікулі людини протягом циклу в анаген-фазі, а також беруть участь у фізіологічному старінні пігментного механізму волосини [19]. В регуляцію експресії Kit активно залучається BMP4 [28]. Порушення c-Kit/сигнального фактора стовбурових клітин перешкоджає виживанню, міграції та диференціюванню меланоцитів під час формування пігментації волосини [57]. Щодо клітин з маркерами Fzd4+, Fzd7+, то їм потрібний триваліший час для диференціювання в культурі, ніж із Kit+, вони є більш незрілими і тому, можливо, виправдовують статус стовбурових клітин меланоцитів [82].

Кількісний імуногістохімічний аналіз виявив лінії маркерів меланоцитів в епідермісі, лійці волоса, волосяній цибулині (матриксі) і в середній частині зовнішньої кореневої епітеліальної піхви [64]. Загалом меланогенез епідермальних і волосяних меланоцитів різниться. Циклічні конструкції на шкірі голови нормально функціонують протягом лише 10 циклів волосся, тобто приблизно до 40 років життя. Після цього відбувається генетичне виснаження пігментного потенціалу кожного волосяного фолікула, що виявляється посивінням. В епідермісі такі процеси відтерміновані [77].

Стан меланобластів регламентується міжклітинними взаємодіями з епідермальними кератиноцитами, хоча точні механізми ще недостатньо вивчені. Вважають, що Notch-сигнальний шлях підтримує стовбурові клітини меланоцитів, відіграє вирішальну роль у виживанні незрілих меланобластів шляхом запобігання ініціюванню

апоптозу [46], регулює гомеостаз і диференціювання меланоцитів під час циклічного розвитку волосяного фолікула [68], Notch1 і Notch2 «співпрацюють» для регуляції гомеостазу меланоцитів після народження в дорослих [33]. Notch, беручи участь у диференціації меланоцитів, не допускає їхнього дозрівання раніше, ніж вони досягнуть волосяної цибулини [4].

Цікавими є результати дослідження L. Li та співавт. [37, 38], які виділили зі шкіри новонароджених з ділянки передньої шкірочки статевого члена (крайньої плоті) без волосяних фолікулів мультипотентні дермальні стовбурові клітини і в культурі виростили їхні лінії з диференціюванням у меланоцити. Для цих клітин типовою була тривимірна модель (утворення сфер) із клітинами, які мали маркери NGF Rp75, нестин і OCT4 — спільні з похідними нервового гребеня. Автори вважають, що ці клітини здатні мігрувати з дерми в епідерміс, поселятися серед базальних клітин базального шару епідермісу і диференціюватися в меланоцити.

Дерма складається з гетерогенних матриць колагену, еластину і глікозаміногліканів. Шкірний блок містить унікальні популяції клітин-попередниць, які характеризуються фактором транскрипції Sox2. Sox2-експресуючі клітини пов'язані з Wnt, Vmp-сигнальними шляхами і фактором росту фібробластів, тоді як Sox2(-) клітини використовують Shh, інсуліноподібний фактор росту (IGF) та інтегрин. Ці клітини *in vitro*, які можуть бути диференційовані в адипоцити, гладенькі міоцити та нейрони, беруть участь у відновленні шкірних сосочків. Периваскулярні сайти переважно біля волосяних фолікулів дерми можуть діяти як ніші із вмістом стовбурових клітин мезенхімального походження: маркери NG2-періцитів і CD34-клітин гемопоетичного генезу [81].

У *гиподермі* визначають жирову нішу, мультипотентні клітини якої тісно пов'язані з периваскулярним оточенням і створюють потенціал для диференціації гладеньких міоцитів, ендотеліоцитів, адипоцитів, хрящової та кісткової тканин. Їхніми маркерами є STRO1, Wnt5a, SSEA1. Регулювальну дію тут виконують VEGF (фактор росту ендотелію судин), FGF2 (фактор росту фібробластів, BMP2 (кістковий морфогенетичний білок) і MMP (металопротеїнази) разом із PDGFR $\beta$  (тромбоцитарний фактор росту) [81].

Щодо *сальних залоз* шкіри існує погляд, що за відновлення себоцитів відповідають уніпотентні стовбурові клітини, які локалізуються у валику бруньки волосяного фолікула. Автори виявили, що кожний себоцит із маркером SZ95, який пройшов клональний ріст у культурі, може диференціюватися в себоцит або ж у клітину, що експре-

сує інволукрин і корніфін — маркери клітин міжфолікулярного епітелію і волосяного сосочка [40, 66, 90]. У постнатальному періоді в дорослих у сальних залозах виявили клітини з маркером Lgr6 [72]. Маркером популяції уніпотентних клітин-попередниць себоцитів запропоновано BLIMP1 (factor B lymphocyte-induced maturation protein1), який регулює їхній розмір і активність [20], хоча K. Sellheyer, D. Krahl [69] не погоджуються з цим. Типовим маркером для себоцитів, які перебувають у процесі диференціювання в шкірі людини, є маркер MC5R (рецептор мелакортину) [12, 86]. Мелакортини зв'язуються з рецепторами, і мелакортиновий сигнал через збільшення цАМФ викликає біологічні ефекти [87]. Серед сигнальних шляхів розвитку себоцитів називають Sonic hedgehog [3].

У такому придатку шкіри, як *потова залоза*, спостерігали клітини з ознаками стовбуровості в їхніх протоках (мультипотентні) та в кінцевому секреторному відділі (уніпотентні) [41]. Універсальний маркер стовбурових клітин CD133+ у людини виявили в секретуючих і протокових клітинах [25] на тлі епітеліоцитів, які експресують цитокератини СК-8, СК-18, СК-19, характерні для епітеліальної тканини [27, 35, 75]. Як показали А.Е. Petschnik та співавт. [58], стовбурові клітини потових залоз також експресують нестин. Зроблено спроби культивувати стовбурові клітини потових залоз людини з пахвової ділянки, вони утворювали сферичні структури з трубочкою всередині, але загалом регенерацію потових залоз вивчено мало [34, 89].

Важливу роль у відновленні епідермісу і придатків шкіри відіграють скоординовані дії різних факторів, і серед них стабільний морфофункціональний стан власне шкіри. У розвитку та оновленні мезенхімальних за походженням клітин шкірних сосочків бере участь епідермальний PDSF-A (тромбоцитарний фактор росту), а Sonic hedgehog викликає «збірку» шкірних сосочків [26]. Частково за індуктивність клітин шкірного сосочка відповідають BMP6 і Wnt3a [54]. У шкірі ссавців фактор стовбурових клітин (SCF) регулює проліферацію і дозрівання клітин дерми, де серед клітин сполучної тканини шкірного сосочка і анагенного волосяного фолікула ідентифікуються Kit-позитивні клітини [56]. За даними К. Hamada, V.A. Randall [18], клітини шкірних сосочків виробляють інгібувальні фактори, які впливають на ріст волоса — затримують початок анагенного фолікула в мишей у природних умовах. Про епітеліально-мезенхімальні взаємодії свідчить той факт, що в культурі кератиноцити не втрачають своїх властивостей, якщо їх вирощувати з фактором росту фібробластів [42].

## Список літератури

1. Луцик О.Д., Иванова А.Й., Кабак К.С., Чайковський Ю.Б. Гістологія людини.— К.: Книга плюс, 2010.— 584 с.
2. Abbas O., Mahalingam M. Epidermal stem cells: practical perspectives and potential uses // *Br. J. Dermatol.*— 2009.— Vol. 161 (2).— P. 228–236.
3. Allen M., Grachtchou M., Sheng H. et al. Hedgehog Signaling Regulates Subcutaneous Gland Development // *Am. J. Pathol.*— 2003.— Vol. 163 (6).— P. 2173–2178.
4. Aubin-Hauzelstein G., Dijan-Zaouche J., Bernex F. et al. Melanoblasts' proper location and timed differentiation depend on Notch/RPB-J signaling in postnatal hair follicles // *J. Invest. Dermatol.*— 2008.— Vol. 128(11).— P. 2686–2695.
5. Aubin-Honzelstein G. Notch signaling and the developing hair follicle // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2012.— Vol. 727.— P. 142–160.
6. Beck B., Blanpain C. Mechanisms regulating epidermal stem cells // *EMBO J.*— 2012.— Vol. 31 (9).— P. 2067–2075.
7. Blanpain C.A., Sotiropoulou P.A. A dominant role of the hair follicle stem cell niche in regulating melanocyte // *Cell Stem Cell.*— 2010.— Vol. 6 (2).— P. 95–96.
8. Botchkareva N.V., Botchkarev V.A., Gilchrist B.A. Botchkareva Fate N.V. of melanocyte during development of the hair follicle pigmentary unit // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*— 2003.— Vol. 8 (1).— P. 76–79.
9. Braun K.M., Pravse D.M. Braun Distinct K.M. epidermal stem cell compartments are maintained by independent niche micro-environments // *Stem Cell Rev.*— 2006.— Vol. 2 (3).— P. 221–231.
10. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view // *J. Invest. Dermatol.*— 2006.— Vol. 126 (7).— P. 1459–1468.
11. Criger L., Kazhane A., Yoon T.J. et al. Isolation of mesenchymal cell population from murine dermis that contains progenitor of multiple cell lineages // *FASEB J.*— 2007.— Vol. 21 (9).— P. 2050–2063.
12. Eisinger M., Li W.H., Anthonavage M. et al. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids // *J. Dermatol.*— 2011.— Vol. 63 (1).— P. 23–32.
13. Fuchs E. More than one way to skin / E. Fuchs, V. Horsley // *Genes. Dev.*— 2008.— Vol. 22 (8).— P. 976–985.
14. Fuchs E. The tortoise and the hair: slow-cycling cells in the stem cell race // *Cell.*— 2009.— Vol. 137 (5).— P. 811–819.
15. Gambardella L. The multifaceted adult epidermal stem cell // *L. Gambardella, Y. Barrandon / Curr. Opin. Cell. Biol.*— 2003.— Vol. 15 (6).— P. 771–777.
16. Goldstein J., Horsley V. Home sweet home: skin stem cell niches // *Cell. Mol. Life Sci.*— 2012.— Vol. 69 (15).— P. 2573–2582.
17. Haegerbarth A., Clevers H. Wnt signaling, *lgr5*, and stem cells in the intestine and skin // *Am. J. Pathol.*— 2009.— Vol. 174 (3).— P. 715–721.
18. Hamada K., Randall V.A. Inhibitory autocrine factors produced by the mesenchyme-derived hair follicle dermal papilla may be a key to male pattern baldness // *Br. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 154 (4).— P. 609–618.
19. Hochiya A., Sriwiriyanont P., Kobayashi T. et al. Stem cell factor-KIT signalling plays a pivotal role in regulating pigmentation in mammalian hair // *J. Pathol.*— 2009.— Vol. 218 (1).— P. 30–39.
20. Horsley V., O'Carroll D., Tooz R. *Blimp1* Defines a Progenitor Population that Governs Cellular Input to Subcutaneous Gland // *Cell.*— 2006.— Vol. 126.— P. 597–609.
21. Inoue K., Aoi N., Sato T. et al. Differential expression of stem-cell-associated markers in human hair follicle epithelial cells // *Lab. Invest.*— 2009.— Vol. 89 (8).— P. 844–856.
22. Ito M., Lin Y., Yang Z. et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis // *Nat. Med.*— 2005.— Vol. 11 (12).— P. 1351–1354.
23. Ivanova I.A., D'Souza S.J., Dagnino L. Signalling in the epidermis: the E2F cell cycle regulatory pathway in epidermal morphogenesis, regeneration and transformation // *Int. J. Biol. Sci.*— 2005.— Vol. 1 (2).— P. 87–95.
24. Jaks V., Barked N., Kasper M. et al. *Lgr5* marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells // *Nat. Genet.*— 2008.— Vol. 40 (11).— P. 1291–1299.
25. Karbanova J., Missol-Kolka E., Fonseca A.V. et al. Stem cell marker CD133 (Prominin-1) is expressed in various human glandular epithelia // *J. Histochem. Cytochem.*— 2008.— Vol. 56 (11).— P. 977–993.
26. Karlsson L., Bondijers C., Betsholtz C. Roles for PDAF-A and sonic hedgehog in development of mesenchymal components of the hair follicle // *Development.*— 1999.— Vol. 126 (12).— P. 2611–2621.
27. Kato K., Uchida K., Nibe K. et al. Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine subcutaneous adnexa and their tumor // *J. Vet. Med. Sci.*— 2007.— Vol. 69 (3).— P. 233–239.
28. Kawakami T., Kimura S., Kawa Y. et al. BPP-4 upregulates Kit expression in mouse melanoblast prior to the Kit-dependent cycle of melanogenesis // *J. Invest. Dermatol.*— 2008.— Vol. 128 (5).— P. 1220–1226.
29. Kimuro-Ueki M., Oda Y., Oki J. et al. Hair cycle resting phase is regulated by cycle epithelial FGF18 signaling // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132 (5).— P. 1338–1445.
30. Kloepper J.F., Tiede S., Brinckmann J. et al. Immunophenotyping of the human bulge region: the quest to define useful in situ markers for human epithelial hair follicle stem cells and their niche // *Exp. Dermatol.*— 2008.— Vol. 17 (7).— P. 592–609.
31. Kobayashi T., Iwasaki T., Amagai M. et al. Canine follicle stem cell candidates reside in the bulge and share characteristic features with human bulge cells // *J. Invest. Dermatol.*— 2010.— Vol. 130 (8).— P. 1988–1995.
32. Krause K., Foitzik K. Biology of the hair: the basics // *Semin. Cutan. Med. Surg.*— 2006.— Vol. 25 (1).— P. 2–10.
33. Kumano K., Masuda S., Sata M. [et al.] Both *Noth1* and *Noth2* contribute to the regulation of melanocyte homeostasis // *Pigment Cell Melanoma Res.*— 2008.— Vol. 21(1).— P. 70–78.
34. Lei X., Lin B., Wu J. et al. Matrigel-induced Tubular Morphogenesis of Human Eccrine Sweat Gland Epithelial Cells // *Anat. Rec. (Hoboken)*— 2011.— Aug 1. Доступ до електронного ресурсу DOI:10.1002/ar. 21459.
35. Lei Y.H., Fu X.B., Sheng Z.Y. et al. A new way for isolation and cultivation of sweat gland ductal cells from human split-thickness in vitro // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.*— 2009.— Vol. 47 (20).— P. 1574–1577.
36. Levy V., Lindon C., Harfe B.D. et al. Distinct stem cell populations regenerate to follicle and interfollicular epidermis // *Dev. Cell.*— 2005.— Vol. 9 (6).— P. 855–861.
37. Li L., Fukuhara-Kalabis M., Herlyn M. et al. Isolation and culture of dermal stem cells that differentiate into functional epidermal melanocytes // *Methods. Mol. Biol.*— 2012.— Vol. 806.— P. 15–29.
38. Li L., Fukuhara-Kalabis M., Yu H. et al. Human dermal stem cells differentiate into functional epidermal melanocytes // *J. Cell Sci.*— 2010.— Vol. 123 (Pt 6).— P. 853–860.
39. Lin K.K., Andersen B. Have hair follicle stem cells shed their tranquil image? // *Cell Stem Cell.*— 2008.— Vol. 3 (6).— P. 581–582.
40. Lo Celso C., Berta M.A., Braun K.M. et al. Characterization of bipotential epidermal progenitors derived from human sebaceous gland: contrasting roles of *c-Myc* and *beta-catenin* // *Stem Cells.*— 2008.— Vol. 26 (5).— P. 1241–1252.
41. Lu C.P., Polak L., Rocha A.S. et al. Identification of stem populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair // *Cell.*— 2012.— Vol. 150 (1).— P. 136–150.
42. Matsuzaki T., Yoshizato K. Role of hair papilla cells on induction and regeneration processes of hair follicles // *Wound Repair Regen.*— 1998.— Vol. 6 (6).— P. 524–530.
43. Mignone J.L., Roig-Lopez J.L., Fedtsova N. et al. Neural potential of a stem cell population in the hair follicle // *Cell Cycle.*— 2007.— Vol. 6 (17).— P. 2161–2170.
44. Mittenen M., Lasota J., Mittenen M. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutant

- tions and their clinicopathologic correlation // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*— 2005.— Vol. 13 (3).— P. 205–220.
45. Moore K.A., Leminska I.R. Stem cells and their niches // *Science.*— 2006.— Vol. 311 (5769).— P. 1880–1885.
  46. Moriyama M., Osawa M., Mak S.S. et al. Notch signaling via Hes1 transcription factor maintains survival of melanoblasts and melanocytstem cells // *J. Cell Biol.*— 2006.— Vol. 173 (3).— P. 333–339.
  47. Nijhot J.G., Braun K.M., Giangreco A. et al. Cell surface marker MTS24 identifies a novel population of follicular keratinocytes with characteristics of progenitor cells // *Development.*— 2006.— Vol. 133 (115).— P. 3027–3037.
  48. Nishikawa-Torikai S., Osawa M., Nishikawa S. Functional characterization of melanocytstem cells in hair follicles // *J. Invest. Dermatol.*— 2011.— Vol. 131 (12).— P. 2358–2367.
  49. Nishimura E.K., Jordan S.A., Oshima H. et al. Dominant role of the niche in melanocytstem cell fate determination // *Nature.*— 2002.— Vol. 416 (6883).— P. 854–860.
  50. Nishimura S. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation // *Pigment Cell Melanoma Res.*— 2011.— Vol. 24 (3).— P. 401–410.
  51. Nowak J.A., Polak L., Pasolli H.A. et al. Hair follicle stem cells are specified and function in early skin morphogenesis // *CellStem Cell.*— 2008.— Vol. 3 (1).— P. 33–43.
  52. Ohyama M. Hair follicle bud: a fascinating reservoir of epithelialstem cells // *M. Ohyama // J. Dermat. Sci.*— 2007.— Vol. 46 (2).— P. 81–89.
  53. Ohyama M., Terunuma A., Tock C. et al. Characterisation and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells // *J. Clin. Invest.*— 2006.— Vol. 116 (1).— P. 249–260.
  54. Park K.C., Choi H.R., Na J.I. et al. Effects of murine dermal cells on the regulation of hair growth is dependent on the cell number and post-natal age of newborn mice // *Ann. Dermatol.*— 2012.— Vol. 24 (1).— P. 94–98.
  55. Pasolli H.A. The hair follicle bulge: a niche for adult stem cells // *Microsc. Microanal.*— 2011.— Vol. 17 (4).— P. 513–519.
  56. Peters E.M., Maurer M., Botchkarev V.A. et al. Kit is expressed by epithelial cells in vivo // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 121 (5).— P. 976–984.
  57. Peters E.M., Tobin D.J., Botchkareva N. et al. Migration of melanoblasts into developing murine hair follicle is accompanied by transient c-Kit expression // *J. Histochem. Cytochem.*— 2002.— Vol. 50 (6).— P. 751–766.
  58. Petschnik A.E., Klatte J.E., Evers L.H. et al. Phenotypic indications that human sweat glands are a rich source of nestin-positive stemcell populations // *Br. J. Dermatol.*— 2010.— Vol. 162 (2).— P. 380–383.
  59. Pikula M., Trzonkowski P. Biology of epidermal stem cells: impact on medicine // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).*— 2009.— Vol. 63.— P. 449–456.
  60. Pilloni L., Bianco P., Difelice E. et al. The usefulness of c-Kit in the immunohistochemical assessment of melanocytic lesions // *Eur. J. Histochem.*— 2011.— Vol. 55 (2).— P. e20.
  61. Plicus M.V., Mayer J.A., de la Cruz D. et al. Cyclic dermal BMP signaling regulates stem cell activation during hair regeneration // *Nature.*— 2008.— Vol. 451 (7176).— P. 360–364.
  62. Plikus M.V. New activators and inhibitors in the hair cycle clock: targeting stem cell state of competence // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132 (5).— P. 1321–1324.
  63. Quatresoz P., Pierard-Franchimont C., Pierard G.E. The thousand and one facets of skin stem cells // *Rev. Med. Liege.*— 2012.— Vol. 67 (3).— P. 143–146.
  64. Randall V.A., Jenner T.J., Hibberts N.A. et al. Stem cell factor/c-Kit signalling in normal and androgenic alopecia hair follicles // *J. Endocrinol.*— 2008.— Vol. 197 (1).— P. 11–23.
  65. Robinson K.C., Fisher D.E. Specification and loss of melanocytstem cells // *Semin. Cell Dev. Biol.*— 2009.— Vol. 20 (1).— P. 111–116.
  66. Roh S., Roche M., Guo Z. et al. Multi-potentiality of a new immortalized stem cell line derived from human hair follicles // *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.*— 2008.— Vol. 44.— P. 236–244.
  67. Rompolas P., Deschene E.R., Zito G. et al. Live imaging of stem cell and progeny behaviour in physiological hair-follicle regeneration // *Nature.*— 2012, Jul. 1. Доступ до електронного ресурсу DOI:10.1038/nature 11218.
  68. Schouwey K., Beermann F. Notch pathway: hair graying and pigment cell homeostasis // *Histol. Histopathol.*— 2008.— Vol. 23 (5).— P. 609–619.
  69. Sellheyer K., Krahl D. Blimp-1: a marker of terminal differentiation but not of sebocyte progenitor cells // *J. Cutan. Pathol.*— 2009.— Vol. 37 (3).— P. 362–370.
  70. Sharov A., Tobin D.J., Sharov T.Y. et al. Changes in different melanocyte populations during hair follicle involution (catagen) // *J. Invest. Dermatol.*— 2005.— Vol. 125 (6).— P. 1259–1267.
  71. Silva-Vergas V., Lo Costo C., Giangreco A. et al. Beta-catenin and Hedgehog signal strength can specify number and location of hair follicles in adult epidermis without recruitment of bulge stem cells // *Dev. Cell.*— 2005.— Vol. 9 (1).— P. 121–131.
  72. Snippert H.J., Haegerbarth A., Kasper M. et al. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin // *Science.*— 2010.— Vol. 327 (5971).— P. 1385–1389.
  73. Sommer L. Checkpoints of melanocyte stem cell development // *Sci. STKE.*— 2005.— Vol. 298.— P. e42.
  74. Tanimura S., Tadokoro Y., Inomata K. et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocytstem cells // *CellStem Cell.*— 2011.— Vol. 8 (2).— P. 177–187.
  75. Tao K., Chen B., Xie S.T. In vitro isolation, cultivation and identification of sebocytes and eccrine sweat gland cells from human fetal skin // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.*— 2005.— Vol. 21 (5).— P. 343–346.
  76. Trempus C.S., Morris R.J., Bother C.D. et al. Enrichment for living murine keratinocytes from the hair follicle bulge with the cell surface marker CD34 // *J. Invest. Dermatol.*— 2003.— Vol. 120 (4).— P. 501–511.
  77. Van Neste D., Tobin D.J. Hair cycle and hair pigmentation: dynamic interactions and changes associated with aging // *Micron.*— 2004.— Vol. 35 (3).— P. 193–200.
  78. Vidal V.P., Chaboissier M.C., Lutzkendorf S. et al. Sox9 is essential for outer root sheath differentiation and the formation of the hair stem cell compartment // *Curr. Biol.*— 2005.— Vol. 15 (15).— P. 1340–1351.
  79. Watt F.M. Epidermal stem cells: markers, patterning and the control of stem cell fate // *Philos. Trans. R. Soc. London B Biol. Sci.*— 1997.— Vol. 353 (1370).— P. 831–837.
  80. Webb A., Li A., Kaur P. Location and phenotype of human adult keratinocyte stem cells of the skin // *Differentiation.*— 2004.— Vol. 72 (8).— P. 387–395.
  81. Wong V.W., Levi B., Rajadas J. et al. Stem cell niches for Skin Regeneration // *Int. J. Biomat.*— 2012. Режим доступу до журналу [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ 2012/926059](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012/926059).
  82. Yamada T., Akamatsu H., Hasegama S. et al. Melanosytstem cells express receptors for canonical Wnt-signaling pathway on their surface // *Biochem. Biophys. Res. Common.*— 2010.— Vol. 396 (4).— P. 837–842.
  83. Yan X., Owens D.M. The skin: a home to multiple classes of epithelial progenitor cells // *Stem Cell Dev.*— 2008.— Vol. 4 (2).— P. 113–118.
  84. Yang L., Pang R. Unveiling hair follicle stem cells // *Stem Cell Rev.*— 2010.— Vol. 6 (4).— P. 658–664.
  85. Zhang J., He X.C., Tong W.G. et al. Bone morphogenetic protein signaling inhibits hair follicle anagen induction by restricting epithelial stem/progenitor cell activation and expansion // *Stem Cells.*— 2006.— Vol. 24 (12).— P. 2826–2839.
  86. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M. et al. Melacortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation // *Peptides.*— 2006.— Vol. 27 (2).— P. 413–420.
  87. Zhang L., Li W.H., Anthonavage M. et al. Melacortin-5 receptor and sebogenesis // *Eur. J. Pharmacol.*— 2011.— Vol. 660 (1).— P. 202–206.
  88. Zhang R.Z., Zhu W.Y. Advancements in melanocytes in hair follicle // *Zhongguo Ji Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*— 2007.— Vol. 29 (2).— P. 268–271.
  89. Zhou L., Wu J., Lei X. et al. Preliminary study on formation

of eccrine sweat gland-like structure in three-dimensional cell culture // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.*— 2009.— Vol. 23 (2).— P. 156–160.

90. Zouboukis C.C., Adiyae J., Akamatsu H. et al. Human skin

stem cells and ageing proces // *Exp. Gerontol.*— 2008.— Vol. 43 (11).— P. 986–997.

91. Blanpain C., Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin // *Annu Rev. Cell Dev. Biol.*— 2006.— Vol. 22.— P. 339–373.

С.Б. Герашенко<sup>1</sup>, Ю.Б. Чайковский<sup>2</sup>, Е.И. Дельцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Івано-Франківський національний медичний університет*

<sup>2</sup> *Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ*

## Современные взгляды на стволовые клетки кожи взрослых и их участие в регенерации общего покрова

Обзор литературы посвящен проблеме изучения стволовых клеток кожи (эпидермиса, дермы, гиподермы, волоса, сальной и потовой желез) взрослых. Представлены новые данные о маркерах, транскрипционных факторах и нишах стволовых клеток разных компартментов кожи. Освещена роль стволовых клеток валика волосяного фолликула в регенерации волоса и эпидермиса. Обсуждается вопрос регуляции образования меланоцитов, маркеров их стволовых клеток и их участия в регенерации эпидермиса и волоса.

**Ключевые слова:** кожа, стволовые клетки взрослых.

S.B. Geraschenko<sup>1</sup>, Yu.B. Chaikovsky<sup>2</sup>, O.I. Deltsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Ivano-Frankivsk National Medical University*

<sup>2</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

## Modern views on stem cells of adult skin and their role in regeneration of common integument

The following review of the literature is devoted to the study of stem cells of skin (epidermis, dermis, hypoderma, hair, sebaceous and sweat glands) of adults. New data about markers, transcriptional factors and stem cells niches of different skin compartments are presented. Role of stem cells of the hair follicle bulge in regeneration of hair and epidermis is covered. Regulation of melanocytes formation, their stem cells markers and their participation in regeneration of epidermis and hair are discussed.

**Key words:** skin, stem cells of adults.

### Дані про авторів:

**Герашенко Сергій Борисович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. Тел. (0342) 50-12-69. E-mail: histology@ifnmu.edu.ua

**Чайковський Юрій Богданович**, д. мед. н., проф., зав. кафедри гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

**Дельцова Олена Іванівна**, д. мед. н., проф. кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету