

Х. С. Вишнякова¹, Л. Г. Веткова², А. М. Алипер^{3, 4}, А. А. Жаворонков^{3, 4}, А. В. Снежкина¹,
А. В. Кудрявцева¹, К. В. Попов¹, Е. Е. Егоров^{1, 5}

ДЕЙСТВИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РОСТА ВОЛОС НАПРАВЛЕННО, ВЕРОЯТНО, ПРОТИВ СТАРЕНИЯ ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ: ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА МЫШАХ И ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ*

¹ Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32; ² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н. Ф. Гамалеи РАН, 123098 Москва, ул. Гамалеи, 18; ³ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва, Москва 117997, ул. Саморы Машела, 1; ⁴ Pathwaypharmaceuticals, Limited, Rooms 2702–3, 27/F Bank of East Asia Harbour View CTR 56, Gloucester Rd., Wan Chai, Hong Kong SAR; ⁵ Московский физико-технический институт (государственный университет), 141700 Долгопрудный, Московская обл., Институтский пер., 9; e-mail: yegorov58@gmail.com

Исследовали средство для стимуляции роста волос (ССРВ) на мышах разных линий (*Valb/c*, *СВА*, *С57Bl/6* и беспородных). Показано, что длительное применение ССРВ (4–24 мес) достоверно не сказывается на внешнем виде молодых здоровых мышей, но вызывает увеличение размеров волосяных фолликулов. Отрицательных последствий применения ССРВ не обнаружено. Естественные волны роста волос, свойственные мышам, сохраняются. Применение ССРВ на стареющих (более двух лет) мышах с признаками начала облысения ведет к зарастанию плешей в течение 2 мес. Транскриптомный анализ действия ССРВ, проведенный в культуре фибробластов кожи, показал, что средство стимулирует процессы развития и перестройки ткани. Учитывая, что, как было показано ранее, ССРВ стимулирует процессы аутофагии и вызывает гибель клеток, подверженных окислительному стрессу, можно предположить, что общий механизм действия ССРВ состоит в стимуляции регенерации кожи и ее производных за счет повышенной гибели стареющих и поврежденных клеток фолликулов.

Ключевые слова: волосы, облысение, мыши, транскриптом, регенерация, «Satura®Rosta», фибробласты, кожа, воспаление

Хотя проблемы плохого роста волос обычно относят к области косметологии, однако облысение (алопеция) и поседение могут быть отнесены к признакам старения. В последние годы растет интерес к изучению волосяных фолликулов, которые могут стать моделью изучения старения клеток, тканей и человека в целом.

Рост волоса происходит повторяющимися циклами. Различают собственно стадию роста —

анаген, далее наступает стадия дегенерации — катаген, переходящая в телоген — стадию покоя [14]. Волосяной цикл у человека может составлять несколько лет, у мышей он значительно короче (примерно месяц). Стоит отметить, что один и тот же фолликул способен циклически возвращаться к очень интенсивному росту после продолжительного покоя.

Интенсивность метаболизма в фолликуле при росте волоса крайне велика. Начало роста подготавливается посредством запасания материалов и энергии в виде местного развития жировой ткани (адипозы), в которую фолликул как бы опускается в начале анагена. Усиленно развивается местное кровообращение, что можно видеть по кровенаполнению сосудов. У грызунов, в частности мышей, в отличие от человека, наблюдают синхронизацию роста фолликулов в различных областях кожи, что сопровождается циклическими изменениями толщины кожи за счет развития и деградациии жировой ткани [9].

Существует много типов облысения, которые различаются по степени проявления и механизмам развития. Чаще всего (примерно в 90 % случаев) встречается андрогенетическая алопеция. Она характеризуется появлением у мужчин зон облысения в лобной и теменной областях; у женщин происходит прореживание волос в тех же местах. В процессе облысения наблюдают укорочение волосяных циклов за счет уменьшения анагена, что ведет к миниатюризации фолликулов, превращению во-

* Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации (соглашение № 8127).

лос в пушковые вплоть до их полного исчезновения. Процесс вовлекает все волосы в определенной зоне. Андрогенетическая алопеция развивается после 50 лет у половины мужчин, а после 60 лет — у половины женщин [13]. Хотя андрогенетическая алопеция не оказывает существенного влияния на здоровье, часто она приводит к психоэмоциональному стрессу и значительно ухудшает качество жизни.

Механизмы развития андрогенетической алопеции сравнительно хорошо изучены. С ранних 40-х гг. известно, что процесс опосредуется андрогенами [6]. Коротко, андрогенетическая алопеция характеризуется повышением чувствительности клеток дермальной папиллы в специфических районах тела к тестостерону, что приводит к повышенной продукции ими ряда цитокинов ($TGF-\beta$ и $DKK-1$), которые подавляют рост волос [7].

Развитие андрогенетической алопеции происходит достаточно медленно (годами и десятилетиями), после изменения гормонального статуса, поэтому мы предполагаем, что и в развитии этой патологии должны участвовать механизмы старения. Многие годы бальзам «Satura®Rosta» (ССРВ) используют как эффективное средство для лечения облысения, однако механизм его действия мало изучен. Нами опубликованы две работы, описывающие действие ССРВ на волосы человека и на клетки в культуре [1, 16]. В данной работе мы ставили целью изучить влияние бальзама ССРВ на кожу и волосы лабораторных мышей в длительных опытах, оценить возможное появление побочных эффектов, а также посмотреть — на уровне работы генов — какие процессы индуцирует ССРВ.

Материалы и методы

ССРВ. Бальзам «Satura®Rosta» производится фирмой «Proprico Inc.» (Великобритания) с 1989 г. и является средством для стимуляции роста волос (ССРВ). За это время он показал высокую эффективность в лечении облысения в России, США, Великобритании, Израиле и других странах. Точный состав препарата является коммерческой тайной фирмы «Proprico Inc.». Фирма предоставила авторам основу бальзама «Satura®Rosta», которая составляет 5% коммерческого препарата, а генеральный директор фирмы доктор Г. В. Зигмонд сообщила, что основа состоит из переработанного экстракта разных водорослей. Эту основу мы использовали в дальнейшем

для работы с клетками (1% спиртовой раствор). Во всех опытах на мышах использовали стандартный бальзам «Satura®Rosta».

Опыты на мышах. Мышей содержали в виварии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи и кормили *ad libitum*. Использовали группы по 5–10 опытных и контрольных мышей линий *CBA*, *Balb/c*, *C57Black/6* и белых беспородных. ССРВ наносили 3 раза в неделю на спину мышей в районе между лопаток по 2 капли (примерно 100 мкл) и размазывали. Опыты продолжались от 4 мес до 2 лет.

Гистологическое исследование. Получаемые образцы кожи фиксировали 4% раствором формальдегида на фосфатном солевом буфере ($pH=7,2$), после чего их заключали в парафин и готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Умерщвление животных проводили с помощью глубокого эфирного наркоза.

Культура клеток. Первичная культура кожных фибробластов взрослого человека (штамм 1608) была любезно предоставлена С. М. Тереховым (МГНЦ РАМН). Клетки росли в среде DMEM («ПанЭко», РФ) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («HyClone», США), 2 mM *L*-глутамина («ПанЭко», РФ) и 40 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», РФ) при 37 °C и 5% CO_2 .

Получение транскриптомных данных. Транскриптомные данные получали методом секвенирования (*RNA-seq*). Для выделения РНК использовали специализированный набор «ZR RNA MiniPrep» («ZymoResearch», США). Качество выделенной РНК проверяли на приборе «Agilent 2100 Bioanalyzer» («Agilent Technologies», США). Параметр RIN для РНК составлял не меньше 7. Качество библиотек проверяли на биоанализаторе «Agilent 2100», концентрацию библиотек оценивали с помощью ПЦР в реальном времени на приборе «Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System» («Applied Biosystems», США). ДНК-кластеры генерировали на приборе *sBot* по методике, описанной в протоколе фирмы «Illumina». Полученную на *sBot* проточную ячейку с кластерами секвенировали на полногеномном секвенаторе «Illumina HiSeq 2000».

Методика анализа транскриптома. Для функционального анализа полученных данных было использовано программное обеспечение и база данных MetaCore™ (Gene GO, Thomson Reuters, NY). Дифференциально экспрессируемые считали гены, чей уровень экспрессии был из-

менен (повышен либо понижен) более чем в 2 раза по сравнению с нормой (порог дифференциальной экспрессии: $|\log_2(\text{fold-change})| > 1$). В результате анализа функциональных онтологий MetaCore были получены наиболее обогащенные дифференциально экспрессируемые генами метаболические карты (MetaCore Maps), сети (MetaCore Networks) и процессы GO (GO Processes). Для определения уровня значимости обогащения использовали расчет значений p -value по формуле гипергеометрического распределения. Наиболее значимыми считали биологические процессы с наименьшим значением p -value. Для удобства использовали отрицательный десятичный логарифм значения p -Value ($-\log(p\text{-Value})$).

Результаты и обсуждение

Длительное применение ССРВ увеличивает размеры волосных фолликулов. Был проведен ряд опытов по длительному применению ССРВ на четырех разных видах мышей — Balb/c, CBA, C57Bl/6 и беспородных. На начальных стадиях экспериментов было задействовано около 200 молодых (2–3 мес) мышей. Препарат наносили на спину между лопаток и размазывали по спине. Через несколько часов можно было наблюдать более широкое распределение препарата, который был виден благодаря своей желтоватой окраске на белых мышах. На следующий день препарат был уже мало заметен, часть его впитывалась, оставшийся на волосах препарат мыши слизывали. Внешний вид шерсти опытных мышей был очень хорош, однако мы не могли с достоверностью отличить опытные от контрольной. Также не было

замечено каких-либо поведенческих особенностей у опытных групп.

Исследование показало, что ССРВ не блокирует волны роста волос, которые можно было наблюдать на длинных срезах кожи. Для того, чтобы исключить влияние волн на результат измерений, мы делали довольно длинные срезы с тем, чтобы в срез попадали зоны с разным периодом волны роста. Чтобы изготавливать такие срезы, была сконструирована специальная камера для фиксации, не позволяющая срезу закручиваться. Несмотря на все старания, годные для сравнения срезы (содержащие разные периоды волны роста) удавалось получить не от всех мышей. В первом опыте (таблица) было 20 мышей, а в таблицу попало 16 образцов. Как видно из данных таблицы, в каждом из десяти проведенных опытов есть тенденция к увеличению размеров фолликулов при действии ССРВ.

ССРВ стимулирует зарастание плешей у стареющих мышей C57Bl/6. Поскольку у молодых мышей волосы растут хорошо, то и стимуляция такого роста не может быть ярко выражена. Было решено провести опыты со стареющими мышами, у которых начались проблемы с ростом волос. Для этого из популяции около 100 мышей в возрасте 2 лет были отобраны две группы по 5 мышей с уже заметными проплешинами. Обработка этих мышей в течение 2 мес с помощью ССРВ привела к значительному, практически полному исчезновению этого косметического дефекта.

Анализ изменения транскриптома клеток при действии ССРВ. В качестве модели для исследования были выбраны культивируемые кожные фибробласты человека. Проллиферативные возможности клеток позволяли получить гомо-

Влияние длительного применения ССРВ на размер волосных фолликулов мышей

Мыши, линия		Длительность опыта, мес	Ранжирование (по убыванию) внутри каждого опыта по максимальному диаметру фолликула														№ опыта		
			К	О	О	О	О	К	О	К	К	О	К	О	К	О		К	К
Беспородные мыши	самцы	4	К	О	О	О	О	К	О	К	К	О	К	К	О	О	К	К	1
	самки	4	О	О	К	О	К	О	К	К	О	К	–	–	–	–	–	–	2
CBA	самцы	6	О	О	К	К	О	О	О	К	К	К	О	К	К	–	–	–	3
		24	К	О	О	О	К	О	К	О	О	К	К	–	–	–	–	–	4
	самки	6	О	О	К	К	О	К	О	К	О	К	О	К	–	–	–	–	5
		24	О	О	К	О	К	К	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8
Balb/c	самцы	5	О	О	К	О	К	К	О	К	–	–	–	–	–	–	–	–	6
	самки	5	О	К	О	К	О	К	О	К	–	–	–	–	–	–	–	–	7
		24	О	О	К	О	К	К	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	8
C57Black/6	самцы	12	О	К	О	О	К	О	О	К	К	–	–	–	–	–	–	–	9
	самки	12	О	О	К	О	О	К	К	О	К	К	–	–	–	–	–	–	10

Примечание. К — контрольная группа; О — опытная группа

генную культуру с долей делящихся клеток около 90 %.

Формальный транскриптомный анализ с помощью программы MetaCore выявил наиболее значимые обогащенные дифференциально экспрессируемыми генами процессы (PathwayMaps): клеточный цикл ($-\log(p\text{-Value})=16$), эпителиомезенхимальный переход ($-\log(p\text{-Value})=7$) и перестройку внеклеточного матрикса ($-\log(p\text{-Value})=6$).

При анализе сетей (ProcessNetworks) самыми значимыми обогащенными процессами оказались: перестройка цитоскелета ($-\log(p\text{-Value})=23$), клеточный цикл ($-\log(p\text{-Value})=22$) и адгезия клеток к внеклеточному матриксу ($-\log(p\text{-Value})=8$).

Анализ метаболических сетей (Metabolic Networks) показал активацию *N*-ацил-сфингозинфосфатного и сфингомиелинового путей ($-\log(p\text{-Value})=7$).

Анализ сущности процессов GO (GO Processes) вновь указал на клеточный цикл, организацию клеточных компонентов, развитие многоклеточного организма, развитие систем, процесс развития и развитие анатомических структур (рисунок).

Еще до подсчетов мы заметили увеличение размеров волосяных фолликулов у животных, обработанных ССРВ. Было проведено сравнение фолликулов, которое показало увеличение размеров при действии ССРВ (см. таблицу). Хотя в каждом отдельном опыте наблюдали лишь тенденцию к

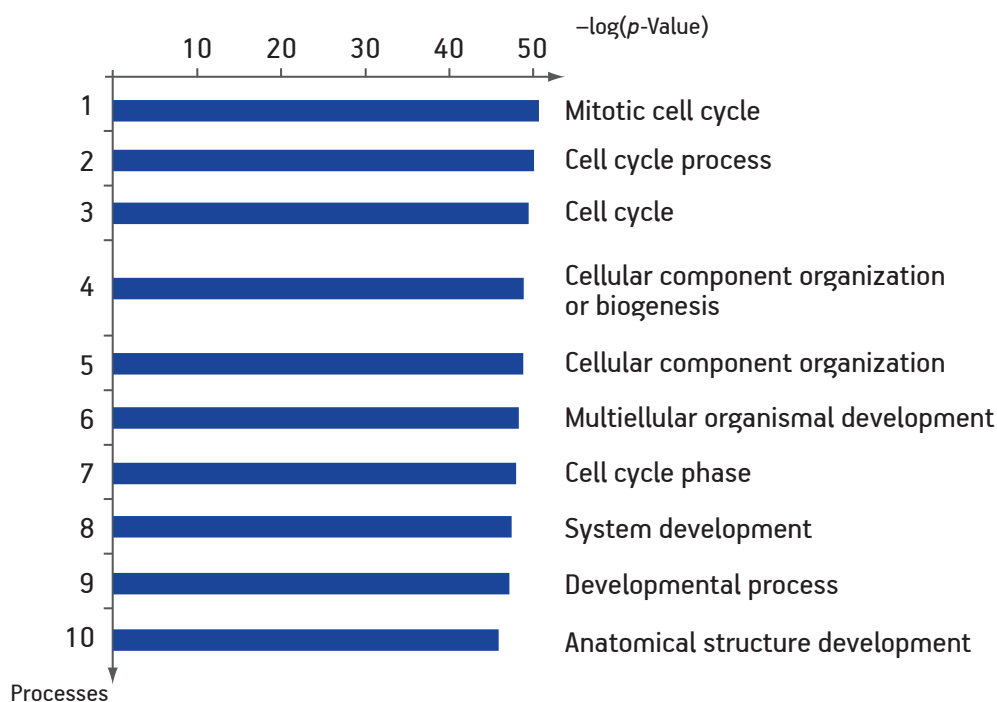
увеличению размера, однако, учитывая 10 проведенных опытов, можно полагать, что вероятность ошибки крайне низка, по крайней мере $p=2^{-10}$, то есть $p<0,001$, и, следовательно, обнаруженные различия очень значимые.

В процессе развития облысения (одного из признаков старения) типичный процесс состоит в прогрессивном уменьшении размеров фолликулов. Значит, с формальной стороны, ССРВ обладает активностью, направленной против старения фолликулов. Ранее нами было показано, что ССРВ оказывает аналогичное действие (увеличение размеров фолликулов) при лечении андрогенетической алопеции у людей [16].

Опыты со стареющими мышами, у которых начали появляться дефекты шерстного покрова, показали, что ССРВ действительно стимулирует рост волос. Вероятно, действие ССРВ в этих опытах происходило по тем же механизмам, что и на молодых мышах, однако удобство модели, когда черные волосы покрывают светлую кожу, позволило легко и наглядно выявить действие препарата.

Формальный транскриптомный анализ сущности процессов с помощью программного обеспечения и базы данных MetaCore показал, что ССРВ стимулирует процессы развития — многоклеточного организма, систем, анатомических структур и просто развития (см. рисунок).

Среди наиболее значимых, обогащенных дифференциально экспрессируемыми генами, процес-



Анализ сущности процессов GO (GO Processes) под влиянием ССРВ

сов можно выделить пять, а именно: клеточный цикл, эпителиомезенхимальный переход, перестройку цитоскелета, перестройку внеклеточного матрикса и изменение адгезии клеток к внеклеточному матриксу. Все эти процессы связаны с перестройкой ткани. В приложении к фибробластам эпителиомезенхимальный переход означает, прежде всего, повышение клеточной подвижности, усиление миграции клеток. Непосредственно с этим связаны перестройка цитоскелета, перестройка внеклеточного матрикса и изменение адгезии клеток к внеклеточному матриксу.

Относительно изменений клеточного цикла, анализ показал, что в результате изменений экспрессии генов должна происходить задержка клеток в G2-M фазах клеточного цикла. Остановка в G2-периоде клеточного цикла характерна для кератиноцитов [5]. Такой результат не был неожиданным, поскольку ранее мы показали, что в этих же условиях в культуре клеток ССРВ не стимулирует пролиферацию клеток [1].

Полученные в работе результаты, вместе с более ранними, позволяют нам сформулировать гипотезу о механизме действия ССРВ. Ранее было показано, что ССРВ вызывает гибель клеток, подверженных окислительному стрессу [1]. В организме к этим клеткам относятся стареющие и поврежденные клетки. Известно, что избирательная элиминация стареющих клеток в организме способна задерживать развитие ассоциированных со старением патологий [2]. Если в фолликуле существуют стареющие и поврежденные клетки, то препарат будет способствовать их элиминации, что должно запускать процесс регенерации, чем и является рост волоса.

Основным субстратом старения волосяного фолликула, вероятно, является его соединительнотканый компонент, состоящий из дермальной папиллы (волосяной сосочек) и оболочек фолликула. Известно, что эпителиальная ткань стареет медленней, чем соединительная [15]. И давно признано, что именно клетки дермальной папиллы являются центром, контролирующим рост волоса [11].

В процессе старения организма угасание функций стволовых клеток во многом определяется не только изменениями самих стволовых клеток, но и старением их микроокружения. Подобным образом, возрастные нарушения функции гемопоэтических стволовых клеток определяются, прежде всего, старением стромальных клеток костного мозга [8]. Аналогично, возрастная саркопения возникает в результате нарушения функционирования мы-

шечных стволовых клеток, вызванного старением их ниши [4].

Если рассматривать фолликул как систему из двух типов клеток — эпителий + соединительная ткань, то видна принципиальная разница между судьбой соответствующих клеток. Много пролиферирующий эпителий периодически обновляется за счет притока стволовых клеток из специальной зоны бальдж (заросток). В это время клетки дермальной папиллы мало обновляются и, безусловно, могут стареть, как это происходит с любыми неделяющимися клетками.

Вероятно, что действие ССРВ не исчерпывается описанными выше процессами. Нами обнаружено, что ССРВ повышает уровень аутофагии в культуре клеток, что также может иметь омолаживающее действие [1]. Если допустить, что в развитии облысения есть компонент, определяемый старением клеток, то умеренное усиление аутофагии способно очистить стареющие клетки от неправильных белков и органелл, тем самым, улучшить их функции, ускорить обмен белков. Действие аутофагии, направленное против процессов старения, многократно описано в литературе [10].

С другой стороны, индукция аутофагии приводит к высвобождению высокоэнергетических продуктов, способных ускорить метаболизм клеток, как это происходит в случае индукции аутофагии в ассоциированных с опухолью фибробластах [3]. Этот процесс может способствовать как росту волоса непосредственно, так и развитию подкожной жировой клетчатки — способа запасания питательных веществ и энергии, что является обязательным условием входа в анаген. Чрезмерное усиление аутофагии может приводить к аутофагической гибели клетки [12]. Стареющие и поврежденные клетки, вероятно, наиболее чувствительны к этому.

Заключение

Таким образом, механизм действия ССРВ может заключаться в избирательной элиминации стареющих клеток фолликула, что приводит к запуску его регенерации. Подобное средство должно стимулировать рост волос при алопециях с различными этиологиями. Возможно, что ССРВ способно действовать не только на волосы, но и на другие ткани, например кожу, усиливая регенерацию при наличии проблем, ассоциированных со старением. Мы полагаем, что ССРВ нуждается в дальнейшем изучении.

Часть экспериментов выполнена на приборной базе ЦКП «ГЕНОМ» ИМБ РАН. Авторы выражают благодарность генеральному директору фирмы «Rogicco Inc.» доктору Г. В. Зигмонд за предоставление бальзама «Satura®Rosta» и его основы. Также выражают благодарность С. М. Терехову за предоставленные клетки.

Литература

1. Вишнякова Х.С., Попов К.В., Воротеляк Е.А. и др. Возможная роль активации аутофагии в стимуляции регенерации // Молекул. биол. 2013. Т. 47. № 5. С. 796–805.
2. Baker D.J., Wijshake T., Tchkonja T. et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders // Nature. 2011. Vol. 479. P. 232–237.
3. Capparelli C., Guido C., Whitaker-Menezes D. et al. Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production // Cell Cycle. 2012. Vol. 11. P. 2285–2302.
4. Carlson M.E., Conboy I.M. Loss of stem cell regenerative capacity within aged niches // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 371–382.
5. Gandarillas A., Davies D., Blanchard J.-M. Normal and c-Myc-promoted human keratinocyte differentiation both occur via a novel cell cycle involving cellular growth and endoreplication // Oncogene. 2000. Vol. 19. P. 3278–3289.
6. Hamilton J. Male hormone is prerequisite and incitant in common baldness // Amer. J. Anat. 1942. Vol. 71. P. 415–480.
7. Inui S., Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: from androgen to paracrine mediators through dermal papilla // J. Dermatol. Sci. 2011. Vol. 61. P. 1–6.
8. Ju Z., Jiang H., Jaworski M. et al. Telomere dysfunction induces environmental alterations limiting hematopoietic stem cell function and engraftment // Nat. Med. 2007. Vol. 13. P. 742–747.
9. Plikus M.V., Chuong C.-M. Complex hair cycle domain patterns and regenerative hair waves in living rodents // J. Investigat. Dermatol. 2008. Vol. 128. P. 1071–1080.
10. Rubinsztein D.C., Marino G., Kroemer G. Autophagy and aging // Cell. 2011. Vol. 146. P. 682–695.
11. Schmidt-Ullrich R., Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis // Bioessays. 2005. Vol. 27. P. 247–261.
12. Sharma K., Le N., Alotaibi M., Gewirtz D.A. Cytotoxic autophagy in cancer therapy // Int. J. Mol. Sci. 2014. Vol. 15. P. 10034–10051.
13. Sinclair R.D., Banfield C.C., Dawber P.R. Handbook of diseases of the hair and scalp. Oxford, England, Blackwell Science Ltd, 1999. ISBN 0–86542–928–6.
14. Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81. P. 449–494.
15. Stern M.M., Bickenbach J.R. Epidermal stem cells are resistant to cellular aging // Aging Cell. 2007. Vol. 6. P. 439–452.
16. Vishnyakova K.S., Rozinova V.N., Yegorov Y.E. Satura Rosta preparation restores hair growth and promotes adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells // Int. J. Innovations in Bio-Sci. 2013. Vol. 3. № 2. P. 10–16.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 4. P. 631–636

K. S. Vishnyakova¹, L. G. Vetkova², A. M. Aliper^{3,4}, A. A. Zhavoronkov^{3,4}, A. V. Snezhkina¹,
A. V. Kudryavtseva¹, K. V. Popov¹, Y. E. Yegorov^{1,5}

PREPARATION STIMULATING HAIR GROWTH POSSIBLY ACTS BY INHIBITING HAIR FOLLICLE AGEING: EXPERIMENTS ON MICE AND TRANSCRIPTOME ANALYSIS

¹ V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, 32 ul. Vavilova, Moscow 119991;

² N. F. Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology, 18 ul. Gamalei, Moscow 123098;

³ D. Rogachev Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, 1 ul. Samory Mashela, Moscow 117997;

⁴ Pathwaypharmaceuticals, Limited, Rooms 2702–3, 27/F Bank of East Asia Harbour View CTR 56, Gloucester Rd., Wan Chai, Hong Kong SAR; ⁵ Moscow Institute of Physics and Technology, 9 Institutsky per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141700; e-mail: yegorov58@gmail.com

Preparation stimulating hair growth (PSHG) was studied on mice of various strains (*Balb/c*, *CBA*, *C57Bl/6*, and outbred). It was shown that a long-term (44 months) application of PSHG does not reliably affect the appearance of young healthy mice but does induce increase in the hair follicle size. No adverse consequences of the PSHG application were observed. Naturally occurring propagating regenerative hair waves peculiar to mice were preserved. In older mice (more than 2 years) with signs of alopecia, application of PSHG caused an overgrowing of bald patches within two months. Transcriptome analysis of the PSHG effect performed in fibroblast cell culture showed that PSHG stimulates processes of tissue development and remodeling. These observations together with previous findings showing that PSHG stimulates autophagy and induces death of cells subjected to oxidative stress may suggest that the mechanism of the PSHG effect involves stimulation of regeneration of skin and its derivatives owing to more efficient elimination of senescent and damaged follicle cells.

Key words: hair, transcriptome, regeneration, «Satura®Rosta», fibroblasts, skin, inflammation