

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ
ДО ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ
І ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ**

**ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
ЗА МАТЕРІАЛАМИ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
з міжнародною участю**

*присвяченої 150- річчю з дня народження
професора Л.А.Соболева*

м. Харків, 10-11 червня 2024 р

За редакцією проф. А.М. Дашука

Харків
2024

ББК 55.83

УДК:616.5 + 616.97 + 687.55 + 614.2

А 46

Редакційна колегія: проф. В.А.Капустник, чл.-кор. НАМН України, проф. В.М.Лісовий, проф. Ю.В.Андрашко, доц. О.Д.Александрук, проф. С.А. Бондар, проф. А.М.Дашук (відп. редактор), проф. О.І.Денисенко, доц. Є.І.Добржанська (секретар), проф. А.Д.Дюдюк, проф. Л.Д.Калюжна, проф. В.Г.Кравченко, проф. Я.Ф.Кутасевич, проф. М.М.Лебедюк, проф. О.І.Літус, проф. Г.І.Макуріна, проф. В.В.М'ясоєдов, доц. Л.В.Рощенюк, чл.-кор НАМН України, проф. В.І.Степаненко, проф. Т.В.Святенко, проф. О.О.Сизон

Адреса редакційної колегії: Україна, 61002, Харків, узвіз Куликівський, 15, кафедра дерматології, венерології та СНІДу,
тел. (057) 700-41-33, e-mail: kafedradermahnmu@gmail.com

У збірнику наукових праць за матеріалами наукової конференції з міжнародною участю кафедри дерматовенерології та СНІДу Харківського національного медичного університету висвітлено життєвий шлях професора Л.А.Соболева. Розглянуто питання етіопатогенезу, клініки, діагностики та лікування низки шкірних та венеричних хвороб.

Для науковців, фахівців та студентів медичних ВУЗів.

А 45 Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих і хронічних дерматозів: Збірник наукових праць. – Х.: ЕСТЕТ ПРІНТ, 2024. – 122 с.

ISBN 978-617-95214-8-5

Редакційна колегія не завжди поділяє думки і погляди авторів.

Відповідальність за зміст, підбір і викладення фактів у статтях несуть автори.

Відповідно до Закону України «Про авторське право і суміжні права» під час використання наукових ідей і матеріалів цього збірника посилання на авторів і видання є обов'язковим.

ISBN 978-617-95214-8-5

ББК 55.83

© Харківський
національний
медичний університет,
2024

БЮДРУК ЗАРОДКІВ ВОЛОСЯНИХ ФОЛІКУЛІВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ ВОЛОССЯ

Дащук А.М., Добржанська Є.І., Дащук А.А.
Харківський національний медичний університет

Ключові слова: бюдрук, регенерація волосся, зародок волосяного фолікула, мікрогелеві кульки, скорочення колагену.

Вступ. Відновлення волосся є перспективним підходом до лікування випадіння волосся. У цій статті ми розглядаємо підхід дослідників для масштабованої та автоматизованої підготовки тканинних трансплантатів із високою індукцією волосся за допомогою біопринтера.

Мета. Вивчити сучасний метод відтворення зародків волосяних фолікулів.

Матеріали та методи. Мишачі ембріони були вилучені з вагітних мишей, невеликі шматочки шкіри спини були зібрані за допомогою пінцета та оброблені 4,8 ОД/мл диспази II протягом 60 хвилин. Після ферментативної обробки пінцетом відокремлювали мезенхімальний та епітеліальний шари. Мезенхімальний шар обробляли 100 ОД/мл колагенази протягом 80 хвилин при 37°C. Епітеліальний шар обробляли 100 ОД/мл колагенази протягом 80 хв, а потім 0,25% трипсину протягом 10 хв при 37°C. Уламки та нероз'єднані тканини видаляли за допомогою клітинного фільтра розміром 40 мкм. Після центрифугування при $180 \times g$ протягом 3 хвилин мезенхімальні та епітеліальні клітини ресуспендували в KG2 і DMEM відповідно. Для експериментів використовували свіжі виділені клітини без пасування в культурі. Для спільного культивування цих клітин дослідники використовували змішане культуральне середовище DMEM і KG2 у співвідношенні 1:1 з додаванням 5% FBS і 0,5% пеніцилін-стрептоміцину (DMEM/KG2).

Приготування мікрогелів для волосся (МДВ). Розчин колагену (кінцева концентрація 2,4 мг/мл) готували шляхом змішування 0,8 мл розчину колагену типу IA, 0,1 мл 10-кратно концентрованого середовища Хема F12 і 0,1 мл розчину буферного розчину для доведення рН до 7,4 відповідно до протокола виробника. Розчин колагену обережно підтримували при низькій температурі, поміщаючи його на лід під час приготування мікрогелю. Мезенхімальні та епітеліальні клітини суспендували окремо в розчині колагену при 5×10^6 клітин/мл. Щільність клітин і об'єм (2 мкл) мікрогелевих кульок були встановлені на основі нашого попереднього дослідження з використанням мезенхімальних мікрогелевих кульок, де 10×10^3 клітин/2-мкл-кульки показали найвищу експресію гена *Versican* і найнижчий фактор, що індукує гіпоксію 1 α експресія генів [16]. Щоб

розрізнити типи клітин, мезенхімальні та епітеліальні клітини були флуоресцентно мічені розчинами для мічення клітин Vybrant DiI та DiO відповідно. Краплі (2 мкл) розчину колагену, що містить мезенхімальні клітини, поміщали за допомогою електромоторної піпетки на зворотний бік кришки культуральної чашки або за допомогою біопринтера на зворотному боці кришки культуральної пластини на льоду. Потім краплі інкубували при 37°C протягом 10 хвилин для гелеутворення. Краплі колагену (2 мкл), що містять епітеліальні клітини, згодом поміщали поруч із краплями колагенового гелю, насиченого мезенхімальними клітинами, та інкубували при 37°C протягом 20 хвилин. Діаметри колагенових гелевих конструкцій, виготовлених за допомогою піпетки та біопринтера, вимірювали за допомогою мікроскопічних зображень і програмного забезпечення для аналізу. Конструкції колагенового гелю суспендували в DMEM/KG2 за допомогою обережного піпетування, а потім культивували на безклітинній тарілці з плоским дном протягом трьох днів. Зміни морфології конструктив у культурі спостерігали за допомогою фазово-контрастного мікроскопа та флуоресцентного мікроскопа. Контрактвані колагенові гелеві конструкції були названі мікрогелями для волосся (МДВ). МДВ культивували в присутності 30 мкМ блебістатину, інгібітора АТФ-ази міозину II, протягом трьох днів, щоб дослідити вплив сил скорочення клітин на їх морфологічні зміни та відповідну експресію трихогенного гена. Зміни в часі зовнішнього вигляду та морфології клітин МДВ спостерігали за допомогою фазово-контрастного мікроскопа і флуоресцентного мікроскопа. Діаметри довгої та короткої осей визначали кількісно за допомогою зображень, МДВ фіксували 4% формальдегідом у PBS після трьох днів культивування, Фарбували родаміном фалоїдином та 4',6-діамідин-2-феніліндол та спостерігали за допомогою конфокального лазерного скануючого мікроскопа.

Здатність МДВ до утворення волосся досліджувалась за допомогою аналізу волоссяних плям [17]. Коротко, 30 МДВ були введені в кишеню, яка була створена хірургічним шляхом на дорсальній шкірі ICR-голих мишей під анестезією. Для порівняння з попереднім підходом дослідників [3] ЗВФ були виготовлені з такою ж кількістю клітин шляхом посіву суміші мезенхімальних (1×10^4 клітин/лунка) та епітеліальних (1×10^4 клітин/лунка) клітин у не-клітинно-адгезивний 96-лунковий планшет і культивували протягом трьох днів. Тридцять ЗВФ були пересаджені в шкіру таким же чином, як і МДВ. Зауважте, що період культивування було встановлено на 3 дні для МДВ та ЗВФ (зародок волоссяного фолікула), оскільки це давало найкращу експресію гена *Versican* та ефективність регенерації волосся, базуючись на попередніх експериментах дослідників для культивування від 1 до 5 днів. Мишей утримували в умовах, вільних

від патогенів, і годували. Трансплантовані ділянки спостерігали за допомогою цифрової камери через три тижні після трансплантації. Скупчення волосяних стрижнів витягували зі шкіри та обробляли 100 ОД/мл колагенази при 37°C протягом принаймні двох годин, а потім кількість волосяних стрижнів визначали кількісно під розсікаючим мікроскопом.

Підготовка МДВ із вставленою напрямною. Апарат, який використовувався для приготування МДВ з направляючою вставкою, складався з полум'я PDMS, вирівняних нейлонових швів і кришки чашки для культур. Внутрішні розміри полум'я становили 3 см в довжину, 3 см в ширину і 5 мм у висоту. Хірургічні шви вирівнювали за допомогою розрізів на полум'ї, виготовлених хірургічним ножом з інтервалами приблизно 6 мм. Потім полум'я за допомогою швів фіксували до кришки. Краплі колагену, що містять два типи клітин (по 2 мкл кожного), поміщали та желатинували за допомогою тих самих процедур, що й для МДВ, але на вирівняних напрямних для швів. Апарат з отриманими МДВ з направляючою вставкою переносили в чашку без клітинного адгезиву та культивували в DMEM/KG2 протягом трьох днів.

Трансплантація МДВ і МДВ з направляючою вставкою. З ICR-голими мишами під анестезією МДВ та МДВ з направляючою вставкою трансплантували окремо в неглибоку колоту рану, підготовлену за допомогою офтальмологічного V-подібного хірургічного ножа 20G. При трансплантації МДВ з направляючою вставкою направляючі для швів фіксували на поверхні шкіри за допомогою хірургічної стрічки. Потім місця трансплантації накривали хірургічною марлею, щоб запобігти зовнішньому силовому навантаженню на напрямні внаслідок рухів тварин. Згодом мишей утримували в умовах, вільних від патогенів, і годували протягом трьох тижнів. Створені волосяні фолікули та стрижні спостерігали за допомогою конфокального лазерного скануючого мікроскопа, цифрової камери та скануючого електронного мікрос.

Аналіз експресії генів. Загальну РНК екстрагували із зразків за допомогою міні-набору RNeas, а комплементарну ДНК синтезували шляхом зворотної транскрипції за допомогою набору кількісних ПЛР, яке проводили за допомогою системи ПЛР у реальному часі StepOnePlus і праймерами для *Alp*, *Lef-1* і *Gapdh*. Аналіз ПЛР-матриці проводили за допомогою сигнального шляху *Wnt muvi Primer Array*®. Експресію 88 генів, пов'язаних із сигнальним шляхом *Wnt*, кількісно визначали згідно з інструкціями виробника. Рівні експресії генів *Alp*, *Lef-1* і *Wnt*, пов'язаних із сигнальним шляхом, були нормалізовані до *Gapdh*. Відносну експресію генів визначали за допомогою методу $2^{-\Delta\Delta C_t}$ і представлено як середнє \pm стандартне відхилення трьох незалежних експериментів.

Гістологічне фарбування. Зразки шкіри з трансплантованих ділянок витягували та фіксували 10% нейтральним буферним розчином формальдегіду протягом ночі при 4°C. Після того, як їх помістили в заморожений блок, зрізи товщиною 8 мкм вирізали та пофарбували гематоксиліном Майєра та Y-розчином еозину. Пофарбовані зразки спостерігали за допомогою мікроскопа «все в одному» (BZ-X810, Keyence).

Результати та їх обговорення. Підготовка МДВ шляхом спонтанного скорочення. Колаген є найбільш поширеним позаклітинним матриксом в організмі, який використовувався *in vitro* для підтримки клітинної адгезії, проліферації та функцій (9). Колагенові покриття, гідрогелі та губки є типовими формами для створення різних моделей тканин, включаючи шкіру [10,11]. Колагенові гелі також використовувалися як біочорнила для 3D біодруку шляхом зшивання за допомогою фізичних, ферментативних і [12,13]. Однак подальше стиснення та деформація колагенових гелів у культурі є проблематичним для тканинної інженерії та регенеративної медицини [14,15]. Попередні експерименти також показали, що насичені клітинами колагенові гелі у формі ляльки та алфавіту значно зменшилися та стали більш ніж утричі меншими протягом трьох днів культивування. Однак результати показали, що їх початкова форма відносно збереглася, а щільність колагену та клітин збільшилася більш ніж у 10 разів за рахунок скорочення. Ці факти надихнули дослідників використовувати скорочення для біофабрикації, щоб усунути технічні перешкоди в 3D-біодруку. Цей підхід може дозволити їм надрукувати об'єкт з розмірами, більшими за необхідний, налаштувати швидкі та масштабовані процеси виготовлення та згодом отримати трансплантати тканини, збагачені колагеном і клітинами. Дослідники продемонстрували цей підхід для підготовки великої кількості ЗВФ-подібних тканинних трансплантатів.

Зміни зовнішнього вигляду МДВ спостерігалися за допомогою фазово-контрастного та флуоресцентного мікроскопів. Мезенхімальні та епітеліальні клітини були флуоресцентно забарвлені розчинами для мічення клітин Vybrant DiI та DiO перед посівом, відповідно (червоні, мезенхімальні клітини; зелені, епітеліальні клітини). МДВ культивували в присутності інгібітора міозину II, блебістатину. Діаметри довгої і короткої осей визначали кількісно в присутності/відсутності блебістатину. Зрізи фарбували розчином H&E (і) і подвійно флуоресцентно фарбували антитілом проти F-актину та 4',6-діамідин-2-феніліндола (червоний - F-актин; синій - ядра). Експресію гена нормалізували до рівнів еталонного гена *Gapdh*. Смужки помилок представляють стандартне відхилення середніх значень, розраховане з трьох незалежних експериментів для кожної умови.

Спочатку дослідники вивчили, чи пов'язане скорочення мікрогелю з експресією трихогенного гена в інкапсульованих клітинах. Міозин-II-опосередковані сили тяги клітин відповідають за скорочення гідрогелю [15,16]. Тому дослідники спеціально інгібували АТФазу міозину II за допомогою блебістатину. Вплив блебістатину значно зменшив скорочення мікрогелю і знизив щільність клітин порівняно з випадком без блебістатину. Спостереження за допомогою конфокальної мікроскопії показало, що сітка F-актину утворилася через сусідні клітини за відсутності блебістатину, тоді як вона була обмежена невеликими агрегатами в епітеліальній області та була фрагментована в мезенхімальній області в присутності блебістатину. Вплив блебістатину також значно знизив рівні експресії *Lef-1*, який є маркером специфічних мезенхімальних та епітеліальних клітин у МДВ під час розвитку волосяних фолікулів [17] і *Alp*, який є маркером клітини дермального сосочка у волосяних фолікулах, але не дермальні фібробласти [18]. Крім того, вплив блебістатину до трансплантації повністю порушив регенерацію волосся, тоді як рясне волосся утворилося без впливу блебістатину через три тижні після трансплантації. Зверніть увагу, що клітини піддавалися впливу блебістатину лише протягом трьох днів у культурі, але він мав значний вплив на утворення волосся через три тижні після трансплантації. Це вказує на те, що підготовка тканинних трансплантатів є фундаментальною в регенеративній медицині, і що утворення МДВ через спонтанне скорочення може бути незамінним у цьому конкретному випадку.

Регенераційна активність МДВ. Активність регенерації волосся МДВ досліджували за допомогою тесту на патчі та порівнювали з нашим попереднім підходом із використанням ЗДФ без колагену як позитивного контролю. Як повідомлялося раніше [3], МДФ були отримані шляхом змішування мезенхімальних і епітеліальних клітин у суспензії та їх посіву в неклітинний адгезивний круглодонний 96-лунковий планшет. Клітини агрегувалися в кожній лунці в перший день культивування, відокремлювалися одна від одної в сукупності та утворювали гантелеподібну ЗВФ-подібну структуру після трьох днів культивування. МДВ та ЗВФ (30 трансплантатів/кишеню) трансплантували в кишеню, яка була створена хірургічним шляхом на шкірі спини голих мишей. Скупчення стрижнів чорного волосся спостерігалося через три тижні після трансплантації на шкірі в місцях трансплантації за обох умов. Стрижні волосся були виділені з кластера шляхом ферментативного розщеплення та підраховані під мікроскопом. Кількість волосся, утворених МДВ, була в 2,4 рази більшою, ніж кількість ЗВФ. Незважаючи на те, що результати перевершили очікування дослідників, оскільки було виявлено, що ЗВФ були тканинними трансплантатами, що сильно індують волосся [3]

механізм, відповідальний за активацію індукції волосся в МДВ неочевидний. У розвитку *in vivo* активація сигнального шляху *Wnt* тісно пов'язана з морфогенезом волоссяного фолікула. Таким чином, дослідники порівняли експресію 88 генів, пов'язаних із передачею сигналів *Wnt*, використовуючи ПЛР-матриці профайлера RT², щоб ідентифікувати диференціально експресовані гени між МДВ та ЗВФ. Як показано, шість генів були значно активовані в МДВ порівняно з генами ЗВФ. *Wnt9b* сильно експресується в ембріональних епітеліальних клітинах у преплакоді, яка є початковою структурою розвитку волоссяного фолікула [20] *Wnt3/4* експресується в ембріональних епітеліальних клітинах [21], а *Wnt3a* експресується як в епітеліальних, так і в мезенхімальних клітинах [22] у плакоді. Посилення регуляції цих генів вказує на те, що МДВ значно посилюють утворення плакод через сигнальний шлях *Wnt* порівняно з ЗВФ. Однак аналіз масиву ПЛР також показав зниження регуляції чотирьох генів. Крім того, дослідники провели RT-PCR аналіз *Lef-*, нижнього гена сигнального шляху *Wnt*, і *Sox9* і *Alp*, які є трихогенними генами. Результати показали, що немає істотних відмінностей між МДВ і ЗВФ. Тому для з'ясування механізмів, що лежать в основі, потрібен більш комплексний аналіз експресії генів. Інша можливість полягає в тому, що після трансплантації колаген полегшує клітинну міграцію та морфогенез і покращує постачання киснем і поживними речовинами з тканин господаря в МДВ.

Масштабна підготовка МДВ. Підходи тканинної інженерії для регенеративної медицини волосся повинні бути масштабованими, щоб підготувати тисячі тканинних трансплантатів, враховуючи, що 1000–3000 фолікулів пересаджують одному пацієнту з андрогенною alopecією (АГА) під час трансплантації волосся [23]. Крім того, однорідність кількості та конфігурації клітин у тканинних трансплантатах може бути тісно пов'язана з активністю, що індуктує волосся. Наприклад, кількість утворених волосків залежить від кількості клітин, що утворюють ЗВФ [23]. Таким чином, у клінічних умовах для регенеративної медицини волосся бажаний масштабований і точний підхід тканинної інженерії. З цією метою дослідники перевірили біопринтер диспенсерного типу для виготовлення МДВ. Подібно до ручного приготування за допомогою піпетки, краплі колагену (2 мкл кожна), що містять мезенхімальні та епітеліальні клітини, автоматично розміщувалися поруч одна з одною за допомогою головки з 24 насадками. Флуоресцентна мікрофотографія при малому збільшенні показала, що пара мікрогелевих кульок розташована в дуже впорядкованому порядку на широкій площі. Біодрук був завершений протягом 2 хвилин для 168 МДВ, тоді як виконання вручну вимагало більше 15 хвилин.

МДВ були автоматично підготовлені за допомогою біопринтера з використанням голівки з 24 соплами. Мезенхімальні та епітеліальні клітини були флуоресцентно пофарбовані розчинами для мічення клітин Vybrant DiI та DiO перед друком відповідно. Надруковані пари мікрогелевих кульок спостерігали за допомогою флуоресцентного мікроскопа.

Мікрогелі для волосся зі вставкою (МДВ з направляючою вставкою). Цікавим питанням щодо трансплантації окремих МДВ або ЗВФ в шкіру голови пацієнтів з андрогенетичною алопецією (АГА) є те, наскільки орієнтація тканинних трансплантатів впливає на ефективність індукції волосся. Таким чином, сторона агрегату мезенхімальних або епітеліальних клітин має бути ближче до поверхні шкіри, що призводить до вищої ефективності індукції волосся. У попередньому дослідженні орієнтація тканинних трансплантатів була неконтрольованою під час трансплантації, і ЗВФ були розміщені в шкірі в довільній орієнтації [3,4,5,6,7]. Інша дослідницька група контролювала орієнтацію за допомогою хірургічного шва, вставленого в ЗВФ [1]. Дослідники трансплантували ЗВФ за допомогою шва таким чином, щоб сторона агрегату епітеліальних клітин була ближче до поверхні шкіри. Шовний матеріал не тільки полегшував обробку ЗВФ за допомогою пінцета під час трансплантації з контрольованою орієнтацією, але також працював як орієнтир для росту та проростання волоссяних стрижнів через шкірний бар'єр. Дослідники показали, що напрямний шов запобігає утворенню епітеліальних кіст і вrostання волосся під шкіру. Однак вплив орієнтації ЗВФ на ефективність утворення волосся ще не досліджено.

У цьому експерименті дослідники підготували МДВ з направляючою вставкою з хірургічним швом і дослідили його вплив на регенерацію волосся, зокрема вплив орієнтації тканинних трансплантатів. Хірургічні шви були розміщені через рівні проміжки в квадратній рамці. Пари крапель колагену, що містять мезенхімальні та епітеліальні клітини, потім поміщали на шви. У подальшому культивуванні кульки мікрогелю стиснулися вздовж швів, тоді як два типи клітин були просторово. МДВ з направляючою вставкою трансплантували або стороною агрегату епітеліальних клітин (прямий напрямок, FWD), або стороною агрегату мезенхімальних клітин (зворотний напрямок, REV) близько до поверхні шкіри, щоб дослідити вплив орієнтації трансплантата на утворення волосся. Частину шовного напрямку поза шкірою фіксували до поверхні шкіри хірургічною стрічкою протягом семи днів до загоєння рани. Для порівняння МДВ без хірургічних швів трансплантували у випадкових орієнтаціях (RDM). Волоссяні фолікули de novo були створені за будь-яких умов через три тижні після трансплантації. Однак при трансплантації RDM і REV спостерігалось менше волосся, що

вирости, ніж при трансплантації FWD. Для кількісного порівняння дослідники визначили ефективність утворення волосся як кількість ділянок утворення волосся, поділену на кількість трансплантованих ділянок. Хоча істотної різниці в ефективності між трьома умовами трансплантації не спостерігалось, ефективність відростання волосся при трансплантації FWD була в 2–3 рази вищою, ніж при трансплантаціях RDM і REV. Результати показують, що ефект шва зумовлений контролем відносного розташування агрегатів мезенхімальних та епітеліальних клітин у шкірі, а не формуванням провідного шляху від трансплантата до поверхні шкіри. Експерименти з використанням МДВ, що складаються з GFP-мічених клітин, показали, що створені волосяні фолікули складаються з клітин трансплантатів. Структура кутикули створених волосяних стрижнів була порівнянна з структурою натурального волосся дорослих мишей.

Напрямний шов покращив ріст волосся, що узгоджується з попереднім звітом [1]. Однак попередній підхід було б важко розширити через трудомісткі та складні процедури. Ці процедури включали не тільки злиття осадів двох типів клітин, але й індивідуальне введення шовного провідника під мікроскопом. У підході дослідників тканинні трансплантати були виготовлені автоматично за допомогою біопринтера. Оскільки положення кульок мікрогелю було зафіксовано швом, можна запобігти злипанню кульок мікрогелю протягом трьох днів культивування. Шви були обрізані до відповідної довжини та пересажені за допомогою пінцета так само, як трансплантація волосся.

Висновки. Спонтанне скорочення завантажених клітинами крапель колагену було використано для приготування МДВ. Підвищена регуляція експресії трихогенних генів була пов'язана зі скороченням мікрогелю та збагаченням щільності колагену та клітин у МДВ. МДВ продемонстрували значно вищу активність утворення волосся *in vivo* порівняно з ЗВФ. Цей підхід можна автоматизувати та розширити у більш уніфікований спосіб, ніж підготовка вручну. Незважаючи на те, що під час трансплантації МДВ спостерігалось вростання волосся під шкіру, МДВ, вставлені за допомогою хірургічних швів, дозволили контролювати орієнтацію трансплантата в шкірі та значно покращили ріст волосся. Подальшою метою було адаптувати цей підхід до клітин, отриманих із фолікулів людського волосся, таких як клітини дермального сосочка та епітеліальні клітини волосяного фолікула. Дослідники вже почали експерименти з використанням клітин волосяних фолікулів пацієнтів з алопецією відповідно до протоколів, затверджених Інституційним етичним комітетом та етичним комітетом. У попередньому експерименті було підтверджено, що колагенові мікрогелеві кульки, що інкапсулюють клітини дермальних сосочків людини, спонтанно скорочувалися протягом трьох днів

культивування, при цьому клітини залишалися життєздатними. Крім того, дослідники підготували МДВ з використанням клітин шкірних сосочків людини та ембріональних епітеліальних клітин миші та показали, що волосяні стрижні утворюються через три тижні після трансплантації на шкірі спини голих мишей. Ці результати демонструють здійсненність такого підходу в клінічних умовах. Однак підхід для вирощування людських епітеліальних і мезенхімальних клітин у культурі зі збереженням здатності до генерації волосся є вирішальним для серії експериментів, які проводяться для визначення застосовності цього підходу в зразках людини. Колаген типу I використовувався лише для приготування МДВ для обох типів клітин у цьому дослідженні, але адаптація композицій позаклітинного матриксу для клітин фолікулів людини з використанням інших типів колагену, ламініну, фібронектину та їх комбінацій може призвести до значно більшої регенерації волосся. Хоча кілька проблем ще належить вирішити, ця стратегія може стати новою платформою для створення тканинних трансплантатів для регенеративної медицини волосся.

Список літератури:

1. K.E. Toyoshima, K. Asakawa, N. Ishibashi, H. Toki, M. Ogawa, T. Hasegawa, T. Irié, T. Tachikawa, A. Sato, A. Takeda, T. Tsuji. Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches *Nat. Commun.*, 3 (2012), p. 784
2. Y.C. Huang, C.C. Chan, W.T. Lin, H.Y. Chiu, R.Y. Tsai, T.H. Tsai, J. Y. Chan, S.J. Lin. Scalable production of controllable dermal papilla spheroids on PVA surfaces and the effects of spheroid size on hair follicle regeneration *Biomaterials*, 34 (2013), pp. 442-451
3. T. Kageyama, C. Yoshimura, D. Myasnikova, K. Kataoka, T. Nittami, S. Maruo, J. Fukuda. Spontaneous hair follicle germ (HFG) formation *in vitro*, enabling the large-scale production of HFGs for regenerative medicine. *Biomaterials*, 154 (2018), pp. 291-300
4. T. Kageyama, A. Nanmo, L. Yan, T. Nittami, J. Fukuda. Effects of platelet-rich plasma on *in vitro* hair follicle germ preparation for hair regenerative medicine. *J. Biosci. Bioeng.*, 130 (2020), pp. 666-671
5. R. Nakajima, Y. Tate, L. Yan, T. Kageyama, J. Fukuda. Impact of adipose-derived stem cells on engineering hair follicle germ-like tissue grafts for hair regenerative medicine. *J. Biosci. Bioeng.*, 131 (2021), pp. 679-685
6. T. Kageyama, Y.S. Chun, J. Fukuda. Hair follicle germs containing vascular endothelial cells for hair regenerative medicine. *Sci. Rep.*, 11 (2021), p. 624
7. T. Kageyama, L. Yan, A. Shimizu, S. Maruo, J. Fukuda. Preparation of hair beads and hair follicle germs for regenerative medicine. *Biomaterials*, 212 (2019), pp. 55-63

8. K. Inoue, H. Kato, T. Sato, A. Osada, N. Aoi, H. Suga, H. Eto, K. Gonda, K. Yoshimura Evaluation of animal models for the hair-inducing capacity of cultured human dermal papilla cells. *Cells Tissues Organs*, 190 (2009), pp. 102-110
9. C. Somaiah, A. Kumar, D. Mawrie, A. Sharma, S.D. Patil, J. Bhattacharyya, R. Swaminathan, B.G. Jaganathan. Collagen promotes higher adhesion, survival and proliferation of mesenchymal stem cells. *PLoS One*, 10 (2015), Article e0145068
10. B.D. Walters, J.P. Stegemann. Strategies for directing the structure and function of three-dimensional collagen biomaterials across length scales. *Acta Biomater.*, 10 (2014), pp. 1488-1501
11. M. Maher, M. Castilho, Z. Yue, V. Glattauer, T.C. Hughes, J.A.M. Ramshaw, G.G. Wallace. Shaping collagen for engineering hard tissues: towards a printomics approach. *Acta Biomater.*, 131 (2021), pp. 41-61
12. S. Singh, D. Choudhury, F. Yu, V. Mironov, M.W. Naing. *In situ* bioprinting - bioprinting from benchside to bedside? *Acta Biomater.*, 101 (2020), pp. 14-25
13. L. Zhang, G. Yang, B.N. Johnson, X. Jia. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. *Acta Biomater.*, 84 (2019), pp. 16-33
14. C.F. Marques, G.S. Diogo, S. Pina, J.M. Oliveira, T.H. Silva, R.L. Reis. Collagen-based biinks for hard tissue engineering applications: a comprehensive review. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 30 (2019), p. 32,
15. V. Irawan, T.C. Sung, A. Higuchi, T. Ikoma. Collagen scaffolds in cartilage tissue engineering and relevant approaches for future development. *Tissue Eng. Regen. Med.*, 15 (2018), pp. 673-697,
16. Z.A. Liu, L.A. van Grunsven, E. Van Rossen, B. Schroyen, J.P. Timmermans, A. Geerts, H. Reynaert. Blebbistatin inhibits contraction and accelerates migration in mouse hepatic stellate cells. *Br. J. Pharmacol.*, 159 (2010), pp. 304-315,
17. P. Zhou, C. Byrne, J. Jacobs, E. Fuchs. Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev.*, 9 (1995), pp. 700-713
18. W.C. Weinberg, L.V. Goodman, C. George, D.L. Morgan, S. Ledbetter, S.H. Yuspa, U. Lichti. Reconstitution of hair follicle development *in vivo*: determination of follicle formation, hair growth, and hair quality by dermal cells. *J. Invest. Dermatol.*, 100 (1993), pp. 229-236,
19. T. Andl, S.T. Reddy, T. Gaddapara, S.E. Millar. WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev. Cell.*, 2 (2002), pp. 643-653
20. R. Morita, N. Sanzen, H. Sasaki, T. Hayashi, M. Umeda, M. Yoshimura, T. Yamamoto, T. Shibata, T. Abe, H. Kiyonari, Y. Furuta, I. Nikaido, H. Fujiwara. Tracing the origin of hair follicle stem cells. *Nature*, 594 (2021), pp. 547-552

21.S. Reddy, T. Andl, A. Bagasra, M.M. Lu, D.J. Epstein, E.E. Morrisey, S.E. Millar. Characterization of Wnt gene expression in developing and postnatal hair follicles and identification of Wnt5a as a target of Sonic hedgehog in hair follicle morphogenesis. *Mech. Dev.*, 107 (2001), pp. 69-82

22.R. Sennett, Z.C. Wang, A. Rezza, L. Grisanti, N. Roitershtein, C. Sichiо, K.W. Mok, N.J. Heitman, C. Clavel, AMa'ayan, M. Rendl. An integrated transcriptome atlas of embryonic hair follicle progenitors, their niche, and the developing skin. *Dev. Cell.*, 34 (2015), pp. 577-591

23. Relevant Research, Inc. International Society of Hair Restoration Surgery: 2020 Practice Census Results. International Society of Hair Restoration Surgery, Relevant research, Inc. (2020)

БІОДРУК ЗАРОДКІВ ВОЛОСЯНИХ ФОЛІКУЛІВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ ВОЛОССЯ

Дащук А.М., Добржанська Є.І., Дащук А.А.

Відновлення волосся є перспективним підходом до лікування випадіння волосся. У цій статті ми розглядаємо підхід дослідників для масштабованої та автоматизованої підготовки тканинних трансплантатів із високою індукцією волосся за допомогою біопринтера.

BIOPRINTING OF HAIR FOLLICLE EMBRYOS FOR REGENERATIVE HAIR MEDICINE

Dashchuk A.M., Dobrzhanska E.I., Dashchuk A.A.

Hair restoration is a promising approach to treating hair loss. In this article, we review the researchers' approach for the scalable and automated preparation of tissue grafts with high hair induction using a bioprinter.

Зміст:

I. Загальні відомості

Капустник В.А., Дащук А.М.

**ДО 150-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ
ПРОФЕСОРА ЛЕОНІДА АДРІАНОВИЧА СОБОЛЄВА** 3

II. Шкірні хвороби

Гладких Н.О., Поліон Н.М., Дюдюн А.Д., Титов Г.І.

**МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СКЛАД СЛИЗОВИХ
СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ДІВЧАТОК І
ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ** 7

Дащук А.М., Добржанська Є.І., Дащук А.А.

**БІОДРУК ЗАРОДКІВ ВОЛОСЯНИХ ФОЛІКУЛІВ ДЛЯ
РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ ВОЛОССЯ** 12

Добржанська Є.І., Дащук А.А.

**ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ОЗНАКИ
ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ** 23

Добржанська Є.І., Дащук А.А.

**ГЕРПЕС ПРОСТИЙ І ТИПУ: ОГЛЯД
ПИТАНЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ** 26

*Дюдюн А.Д., Поліон Н.М., Титов Г.І., Гладких Н.О.,
Степура В.П.*

**ОЦІНЦІ ЗАГАЛЬНОЇ ВТОМИ У ПАЦІЄНТІВ
ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ** 28

Календа М.Є, Ал Ріфаї Самер Юсеф Мохд, Стрюков В.В.

**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЧНИХ
ПАЦІЄНТІВ В УМОВАХ КРИЗ** 31

Литинська Т.О., Бех Л.М., Демченко О.В., Пасічник К.О.

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ПЕРЕБІГУ ВАРИКОЗНОЇ ЕКЗЕМИ.
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ** 36

Манвелова К.А.

**ЧЕРВОНИЙ ПЛЕСКАТИЙ ЛИШАЙ: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ,
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ.
ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ** 44

<i>Матвеїва Л.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОВЕРХНЕВИХ ВАСКУЛІТІВ ШКІРИ	62
<i>Поліон Н.М., Дюдюк А.Д., Титов Г.І., Гладких Н.О., Степура В.П.</i> АДЕКВАТНЕ ТА ЦІЛЕСПРЯМОВАНЕ ВИКОРИСТОВУВАННЯ ЛАЗЕРНОГО СЕРЕДОВИЩА В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ ДЕРМАТОЛОГА	65
<i>Прохач А.В.</i> ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИСПЛАСТИЧНИХ НЕВУСІВ	71
<i>Рижкова Н.О., Штиров І.М., Вінніков А.В.</i> ІНГІБОРИ ЯНУС-КІНАЗ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ ПСОРИАЗУ ТА ПСОРИАТИЧНОЇ АРТРОПАТІЇ	73
<i>Федоренко О.Є., Степаненко В.І., Іванов С.В., Коляденко К.В., Коновалова Т.С.</i> МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ І КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ШКІРИ	79
<i>III. Венеричні хвороби</i> <i>Кравченко В.Г., Степаненко В.І., Кравченко А.В.</i> ЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНОЇ ТА ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ У ЗАПОБІГАННІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ІПСШ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ	104
<i>Погребняк Л.А., Акімова В.В., Стрюков В.В.</i> ЩОДО ПИТАННЯ УРАЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА ВТОРИННИЙ СИФІЛІС	111
<i>Стрюков В.В., Календа М.Є., Ал Ріфаї Самер Юсеф Мохд</i> БАЛАНОПОСТИТ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ	115
ЗМІСТ	119

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ І ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

ЗБІРНИК НАУКОВИХ ПРАЦЬ
ЗА МАТЕРІАЛАМИ НАУКОВОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

присвяченої 150- річчю з дня народження
професора Л.А.Соболева
(українською та англійською мовами)

Редактор *Дацук А. М.*
Комп'ютерна верстка *Плотнікова С. О.*

Формат 60x84 1/16.
Папір офсетний. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 7,03
Наклад 300 прим. Зам.ЕП-3105241

Видавництво «ЕСТЕТ ПРІНТ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК №6381 від 3.09.18 р.

Віддруковано в друкарні ТОВ «ЕСТЕТ ПРІНТ»
61093, м. Харків, вул. Рилєєва, 60
Тел.: (050) 831-58-36