

ОРГАНОГЕНЕЗ КОЖИ И ДИСМОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА ЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2018.10.4.23

УДК 616.594.14–007.15

Поступила 22.12.2017 г.

© **Н.В. Яглова**, д.м.н., зав. лабораторией развития эндокринной системы¹;
С.С. Обернихин, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы¹;
Д.А. Цомартова, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии²;
 научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы¹;
М.Ю. Иванова, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии²;
Н.Л. Карташкина, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии²;
Е.В. Черешнева, к.м.н., старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии²

¹НИИ морфологии человека, ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418;²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991

Изучение гистогенеза эпидермиса и дермы, в том числе и его эпигенетической регуляции — активно развивающаяся область гистологии и эмбриологии, поскольку позволяет прояснить механизмы патогенеза ряда заболеваний кожи с неизвестной этиологией.

Wnt-сигналинг является ключевым регулятором основных морфогенетических процессов — пролиферации и дифференцировки клеток кожи. Трансдукция Wnt-сигналинга осуществляется каноническими и неканоническими путями. Нарушения Wnt-сигналинга в пренатальном и постнатальном развитии приводят к различным заболеваниям кожи и волос как дегенеративного, так и опухолевого характера.

Особенностью нарушений эпигенетической регуляции органогенеза кожи во внутриутробном периоде может быть отдаленность их клинических проявлений в постнатальном развитии.

Важной задачей является выявление факторов, нарушающих регуляцию морфогенетических процессов. Доказана роль активации иммунной системы матери в ранние сроки беременности в развитии транзиторной алопеции потомства у мышей. Установлена связь между нарушениями гистогенеза эпидермиса и дермы и алопецией. Показана возможность формирования регионарных дисморфогенетических изменений, что указывает на необходимость изучения темпов и особенностей развития кожи различных частей тела.

Ключевые слова: кожа; волосяной фолликул; Wnt-сигналинг; β -катенин; морфогенез; заболевания кожи; опухоли кожи; алопеция.

Как цитировать: Yaglova N.V., Obernihikh S.S., Tsomartova D.A., Ivanova M.J., Kartashkina N.L., Cheresheva E.V. Skin organogenesis and dysmorphogenetic factors in skin diseases (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 195–202, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.23>

English

Skin Organogenesis and Dysmorphogenetic Factors in Skin Diseases (Review)

N.V. Yaglova, MD, DSc, Head of the Laboratory of Endocrine System Development¹;
S.S. Obernihikh, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Endocrine System Development¹;
D.A. Tsomartova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology²;
 Researcher, Laboratory of Endocrine System Development¹;
M.J. Ivanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology²;
N.L. Kartashkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology²;
E.V. Cheresheva, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Histology, Cytology and Embryology²

¹Research Institute of Human Morphology, 3 Tsurupa St., Moscow, 117418, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Для контактов: Яглова Наталья Валентиновна, e-mail: yaglova@mail.ru

The study of the epidermis and derma histogenesis, including its epigenetic regulation, is an actively developing field of histology and embryology. The results of the study can elucidate the mechanisms of pathogenesis of some skin diseases of unknown etiology. Wnt signaling is a key regulator of the main morphogenetic processes — cell proliferation and differentiation. Downstream of Wnt signaling is carried out by canonical and non-canonical pathways. Impairments of Wnt signaling in prenatal and postnatal development lead to degenerative and tumor diseases of the skin and hair.

Clinical manifestations of the prenatal disorders of skin development epigenetic regulation in the period may appear long after the birth. Identification of factors that disturb the regulation of morphogenetic processes is an important task for investigators. It was found out that activation of the mother's immune system in the early pregnancy resulted in the development of transient alopecia in the offspring of mice. There was the correlation established between the disorders of epidermal and dermal histogenesis and alopecia as well as the development of regional dysmorphogenetic changes in the skin, which indicate the need to study the rates and features of skin development in various parts of the body.

Key words: skin; hair follicle; Wnt signaling; β -catenin; morphogenesis; skin diseases; skin tumors; alopecia.

Введение

Среди заболеваний кожи и ее придатков большую часть составляют нозологии с неизвестной этиологией и недостаточно изученным патогенезом [1–7]. Достижения современной эмбриологии, гистологии и молекулярной биологии вносят существенный вклад в понимание механизмов гистогенеза эпидермиса и дермы и позволяют целенаправленно изучать роль эпигенетических механизмов регуляции морфогенетических процессов, нарушение которых лежит в основе развития ряда заболеваний кожи [8, 9]. Регуляция внутриклеточных сигнальных путей, которые управляют различными процессами морфогенеза, такими как пролиферация, дифференцировка, миграция и апикально-базальная поляризация клеток эпидермиса, определяется секретируемыми Wnt-белками, в первую очередь β -катенином, являющимся активатором канонического Wnt-сигналинга [10–15].

Роль Wnt-сигналинга в пренатальном развитии кожи

Известно, что после гаструляции поверхность эмбриона представлена одним слоем эктодермы, которая в дальнейшем формирует нервную трубку и кожную эктодерму [16]. При отсутствии сигнала фактора роста фибробластов клетки эктодермы начинают экспрессировать костные морфогенетические белки и детерминируются для образования эпидермиса. И наоборот, развитие нервной системы возникает тогда, когда эктодерма способна принимать и преобразовывать сигналы, активирующие фактор роста фибробластов, которые затем ингибируют костные морфогенетические белки [17–21]. Активность костных морфогенетических белков играет решающую роль в формировании пограничной зоны между кожной эктодермой и нейроэктодермой [22]. Ключевым регулятором дивергенции является Wnt-сигналинг, который блокирует способность эктодермы реагировать на фактор роста фибробластов.

Трансдукция Wnt-сигналинга происходит каноническим и неканоническим путями [23–30]. Некано-

ническая трансдукция Wnt-сигналинга происходит через G-белки, такие как Rho/Rac, контролируемые полярность клеток путем ремоделирования актинового цитоскелета или путем изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция [24, 31]. В каноническом Wnt-пути ключевым транскрипционным коактиватором и трансмиттером внеклеточного сигнала, активирующего гены-мишени, является β -катенин. Транскрипционный активатор β -катенин стабилизируется при стимуляции Wnt, после чего проникает в ядро, связывается с фактором TCF/LEF1 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor 1) и обеспечивает активацию Wnt-чувствительных генов-мишеней [11–13].

Существует несколько различных белков Wnt и рецепторов у позвоночных, и их экспрессия в пространстве и времени регулируется во время развития [10, 32]. По всей вероятности, один белок Wnt активирует комбинацию нескольких сигнальных каскадов, которые могут действовать независимо или совместно. Добавление большего количества уровней сложности, кофакторов, секретируемых антагонистов и корецепторов передачи сигналов Wnt модулирует как канонические, так и неканонические действия. Известно, что неканонические пути Wnt обладают способностью ингибировать сигнальную связь, зависящую от β -катенина, однако механизм, лежащий в основе этого торможения, остается неясным. Предлагаемые объяснения включают конкуренцию Wnt-лигандов для связывания с их рецепторами [33], подавление β -катенина с помощью E3-убиквитин лигазы Siah2 [34] или ингибирование транскрипционной активности Wnt/ β -катенин-сигналинга через TAK1-NLK(TGF- β activated kinase 1-nemo-like kinase)-опосредованное фосфорилирование T-клеточных факторов [35].

На ранних стадиях развития кожи между эмбриональным эпидермисом и дермой возникают динамические перекрестные сигналы. Связь между тканями обуславливает формирование базальной мембраны, стратификацию эпидермиса и индукцию волосных фолликулов (ВФ) [36]. Клетки дифференцируются в кератиноциты и образуют базальный слой эмбрионального эпидермиса. Кератиноциты во вновь образованном эмбриональном базальном слое заменяют

экспрессию кератина типов 8/18 на кератины типов 5/14 [37]. На начальном этапе эпидермальной стратификации базальные клетки образуют переходный слой, называемый перидермой, который защищает их от постоянного воздействия амниотической жидкости [38]. Следующий слой эпидермиса, образовавшийся между базальным слоем и перидермой, называется промежуточным слоем, развитие которого связано с асимметричным делением эпидермальных базальных клеток [39]. На молекулярном уровне процесс эпидермальной стратификации организуется несколькими регуляторами транскрипции и сигнальными путями [40–42]. Когда программа стратификации завершена, эпидермис состоит из внутреннего слоя базальных клеток с пролиферативным потенциалом и супрабазальными слоями дифференцированных клеток.

Роль Wnt-сигналинга в формировании и развитии волосяного фолликула

Морфогенез ВФ включает в себя три основных этапа: формирование плакоды волос, органогенез и цитодифференцировку [43, 44]. Последовательные события во время морфогенеза регулируются сигналами, передаваемыми между дермой и эпидермисом [45, 46]. Среди этих сигналов путь Wnt считается основным регулятором.

Перед образованием плакоды кожные фибробласты получают Wnt-сигналы от эпидермиса, который вызывает агрегацию эпидермальных базальных клеток, что и приводит к образованию плакод [47–50]. Примечательно, что паттерны индукции ВФ зависят от конкуренции между медленно диффундирующими Wnt-лигандами и более быстрыми диффузными ингибиторами Wnt [51].

После начальной индукции развивающаяся плакода продуцирует лиганды Wnt для индукции подстилающих фибробластов с образованием дермального конденсата [52]. Одновременно плакода непрерывно растет, внедряясь в слой дермы в виде инвагинаций, а затем соединяется с дермальным конденсатом, образуя первую структуру органогенеза ВФ — первичный волосяной росток. Эпидермальные клетки продолжают проникать в дерму и формируют многослойную удлиненную колонку, называемую волосяным тяжем. Между тем дермальный конденсат становится сферическим дермальным сосочком. Волосяной тяж утолщается в нижнем конце, чтобы сформировать волосяную луковицу. Когда первичный фолликул врастает в волосяной тяж, визуализируются различные эпидермальные слои, которые приводят к появлению волосяного стержня. Как только рост ВФ достигает подкожного слоя, запускается программа цитодифференцировки. На этом этапе дермальный сосочек сначала становится тоньше и полностью закрывается и начинает формироваться сальная железа в верхней части ВФ. Наконец полностью сформированный воло-

сяной вал выступает на поверхности кожи, а ВФ достигает максимальной длины [43]. Разные этапы развития ВФ легко распознать по их морфологическим и биохимическим различиям [53].

Внутри каждого зрелого ВФ имеются семь concentрических колец из терминально дифференцированных клеток, которые являются производными клеточного матрикса. Каждое кольцо обладает характерной ультраструктурой. Передача Wnt/ β -катенин-сигналинга сначала регулируется равномерно в верхнем слое дермы, а затем фокально как в волосистой плакоде, так и в подстилающем дермальном конденсате [54–57]. Когда сигнализация Wnt/ β -катенин отключается, образование ВФ блокируется [58–60]. Избыточная экспрессия стабильной формы β -катенина или LEF1 индуцирует образование ВФ *de novo* [61, 62].

Wnt-сигналинг в волосяных фолликулах в постнатальном периоде развития

В постнатальной коже зрелые ВФ подвергаются вторичным циклам роста [63]. Подобно морфогенезу ВФ инициирование новой фазы роста и, как следствие, пролиферация, дифференцировка и регресс фолликула связаны с широкими взаимодействиями между дермальными и эпидермальными клетками [64]. В многочисленных исследованиях [65–72] высказано предположение, что те же сигнальные пути, которые активны во время эмбриогенеза ВФ, повторно используются при циклических процессах, происходящих в постнатальном ВФ. В частности, показано, что Wnt/ β -катенин-сигналинг играет решающую роль на нескольких этапах цикла развития волос, начиная с самых ранних — этапа перехода от покоя к росту и дифференцировке ВФ.

В постнатальном периоде эпидермис непрерывно регенерирует за счет пролиферации базальных клеток межфолликулярного эпидермиса (МЭ). Этот пул клеток МЭ дает начало клеткам, которые будут дифференцироваться в супрабазальные клетки, мигрируя в вышележащие слои. Во время этого процесса число эпидермальных клеток остается постоянным, так как количество вновь генерированных клеток точно компенсирует количество клеток, которые дифференцируются или погибают [73].

Чтобы объяснить, как стволовые клетки базального слоя пополняют клетки МЭ, предложено две модели — иерархическая и стохастическая [74]. Иерархическая модель предполагает, что медленный цикл стволовых клеток, происходящий в каждой эпидермальной пролиферативной единице МЭ, генерирует короткоживущие транзитно-амплифицирующие клетки, которые впоследствии дают начало дифференцированным клеткам. Стохастическая модель заключается в том, что прародители базального слоя МЭ имеют равный потенциал для генерации дочерних клеток, которые остаются в качестве предшественников или дифференцируются в супрабазальные клетки [75].

В развивающемся эпидермисе высокий уровень

передачи сигналов Wnt/ β -катенин необходим для индукции ВФ. Ослабление таких сигналов от эпидермиса ухудшает образование ВФ, но не влияет на целостность МЭ [76]. Примечательно, что утрата β -катенина в МЭ даже вызывает его гиперпролиферацию [77]. Тем не менее исследования трассировки клеточных линий показывают наличие сигнальной активности Wnt/ β -катенина в базальных клетках эпидермиса гладкой кожи. Когда β -катенин истощается в этих клетках, пролиферативная способность эпидермиса резко снижается [78, 79]. Разные результаты пролиферации эпидермиса могут быть частично объяснены фундаментальными различиями между эпидермисом волосистой и гладкой кожи, поскольку считается, что эпидермальная гиперпролиферация волосистой части кожи может частично быть результатом воспалительного ответа на распад ВФ [80].

Роль нарушений Wnt/ β -катенин-сигналинга в патогенезе заболеваний кожи

Учитывая важную роль передачи сигналов Wnt/ β -катенина в развитии кожи и гомеостазе, легко понять, что нарушения активности сигнальных путей могут приводить к порокам развития и заболеваниям [81–84]. Избыточная активация передачи этих сигналов приводит к различным опухолям у трансгенных мышей. В волосяном фолликуле конститутивная экспрессия стабилизированного β -катенина приводит к образованию пиломатриком, которые представляют собой плотно упакованные доброкачественные опухоли с центром из клеток волосяного тяжа, окруженных клетками матрикса, или трихофолликулом, которые регрессируют, когда

активация пути прекращается [82]. Многие человеческие пиломатрикомы также содержат мутации, стабилизирующие β -катенин [85]. Напротив, когда Wnt/ β -катенин-сигналинг у трансгенных мышей подавляется, опухоли сальных желез развиваются с более высокой частотой [59, 86]. Это происходит и в опухолях человека, так как треть из них содержит мутации, которые также блокируют связывание β -катенина [87].

Исследования показали, что неблагоприятные условия внешней среды во время беременности могут отрицательно влиять на развитие и функционирование различных органов потомства. Эти проявления могут иметь отдаленные последствия и даже закрепляться как наследственный признак [88–90]. Нарушения экспрессии β -катенина в пренатальном и постнатальном развитии обуславливают дисморфогенетические нарушения и могут служить основой патогенеза ряда заболеваний (см. рисунок). Так, снижение функции β -катенина в эмбриональном периоде развития может привести к снижению пролиферации эпителиоцитов волосяной луковицы [77], нарушению регенерации ВФ [91] и снижению пролиферации кератиноцитов гладкой кожи [52, 87]. И наоборот, восстановление функции β -катенина в эмбриональном периоде приводит в постнатальном периоде к раннему переходу в анаген [92, 93], гиперплазии и формированию кист ВФ [56].

Врожденные дефекты ВФ достаточно редки и обычно вызываются мутациями в генах, кодирующих кератины и другие структурные белки [94]. К приобретенным дефектам относятся алопеции, которые могут иметь как воспалительную, так и невоспалительную этиологию [44, 95, 96]. Воспалительная алопеция может быть результатом бактериальной инфекции, дер-



Дисморфогенетические последствия нарушений канонического Wnt/ β -катенин-сигналинга в эпидермисе и волосяных фолликулах мыши

матофитии, укусов внешних паразитов, аутоиммунных заболеваний, травм или воздействия токсинов (например, ртути, таллия или йода). Причинами невоспалительных заболеваний, которые ведут к выпадению волос, служат дефицит питательных веществ, эндокринные нарушения, роды, анемия и прием цитостатических препаратов [97].

Одной из важных задач является установление конкретных факторов, способных изменять эпигенетическую регуляцию в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза человека. Выявлено [98], что краткосрочная активация иммунной системы матери на ранних сроках беременности приводит к возникновению транзиторной, передающейся по наследству алопеции у потомства и что нарушения развития кожи и ее производных обусловлены действием цитокинов, продуцируемых клетками иммунной системы матери. Исследования показали, что на 17-е сутки постнатального развития у потомства начиналось выпадение волос в области спины и брюха, которое в течение нескольких суток приводило к полной утрате шерстного покрова в данных областях. При гистологическом исследовании кожи в этих зонах выявлено образование кистозно-расширенных ВФ, содержащих изломанные стержни волос, а также уменьшение количества ВФ, замедление формирования соединительнотканых компонентов дермы, пониженное количество клеток в дерме, повышение содержания нейтрофилов в дерме при развитии алопеции. На голове и лапах шерстный покров сохранялся, и в этих участках строение дермы характеризовалось более высоким содержанием аморфного компонента межклеточного матрикса. Восстановление шерстного покрова у таких животных происходило параллельно с увеличением толщины дермы и содержания в ней аморфного компонента межклеточного матрикса, что подтверждает патогенетическую роль незрелости дермы в нарушении роста волос [99, 100].

Наиболее вероятным механизмом снижения количества ВФ в коже потомства при активации иммунной системы материнского организма является нарушение Wnt-сигналов, обеспечивающих закладку ВФ. Отсутствие изменений в коже головы указывает на регионарные различия регуляции гистогенеза кожного покрова. Имеются данные, что при наличии общих этапов формирования эпидермиса и дермы увеличение толщины и количества слоев эпидермиса кожи головы происходит быстрее, чем кожи туловища вследствие разных темпов течения основных морфогенетических процессов — пролиферации и апоптоза [101, 102]. Следовательно, и нарушения транскрипционной регуляции морфогенетических процессов в коже эмбриона могут носить не универсальный, а локальный характер.

Заключение

Исследования регуляции морфогенетических процессов в коже указывают на важную роль эпигене-

тической регуляции как морфогенетического, так и дисморфогенетического факторов. Нарушения канонического Wnt-сигналинга во внутриутробном периоде могут лежать в основе патогенеза различных заболеваний кожи и ее придатков опухолевого и неопухолевого характера. Результаты многочисленных работ показывают, что особенностью нарушений эпигенетической регуляции органогенеза кожи во внутриутробном периоде может быть отдаленность их клинических проявлений в постнатальном развитии. Эти данные указывают на необходимость дальнейших поисков причин нарушения регуляции и учета их в анамнезе пациентов в качестве возможных этиологических факторов ряда заболеваний кожи.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась какими-либо источниками.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Moretta G., De Luca E.V., Di Stefani A. Management of refractory pityriasis rubra pilaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017; 10: 451–457, <https://doi.org/10.2147/ccid.s124351>.
2. Govoni M., Bortoluzzi A., Rossi D., Modena V. How I treat patients with adult onset Still's disease in clinical practice. *Autoimmun Rev* 2017; 16(10): 1016–1023, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.017>.
3. Pereira M.P., Ständer S. Chronic pruritus: current and emerging treatment options. *Drugs* 2017; 77(9): 999–1007, <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0746-9>.
4. van Geel N., Speeckaert R. Segmental vitiligo. *Dermatol Clin* 2017; 35(2): 145–150, <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.005>.
5. Takeshita J., Grewal S., Langan S.M., Mehta N.N., Ogdie A., Van Voorhees A.S., Gelfand J.M. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(3): 377–390, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>.
6. Perera E., Yip L., Sinclair R. Alopecia areata. *Curr Probl Dermatol* 2015; 47: 67–75, <https://doi.org/10.1159/000369406>.
7. Redler S., Messenger A.G., Betz R.C. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Exp Dermatol* 2017; 26(6): 510–517, <https://doi.org/10.1111/exd.13373>.
8. Miranda B.H., Charlesworth M.R., Tobin D.J., Sharpe D.T., Randall V.A. Androgens trigger different growth responses in genetically identical human hair follicles in organ culture that reflect their epigenetic diversity in life. *FASEB J* 2018; 32(2): 795–806, <https://doi.org/10.1096/fj.201700260rr>.
9. Wilms C., Kroeger C.M., Hainzl A., Banik I., Bruno C., Krikki I., Farsam V., Wlaschek M., Gatzka M.V. MYSM1/2A-DUB is an epigenetic regulator in human melanoma and contributes to tumor cell growth. *Oncotarget* 2017; 8(40): 67287–67299, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18617>.
10. Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20: 781–810, <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126>.
11. Nusse R. Wnt signaling and stem cell control. *Cell Research* 2008; 18(5): 523–527, <https://doi.org/10.1038/cr.2008.47>.

12. Clevers H., Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149(6): 1192–1205, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>.
13. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006; 127(3): 469–480, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.10.018>.
14. van Amerongen R., Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development* 2009; 136(19): 3205–3214, <https://doi.org/10.1242/dev.033910>.
15. Polakis P. The many ways of Wnt in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(1): 45–51, <https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.12.007>.
16. Hardy M.H. The secret life of the hair follicle. *Trends Genet* 1992; 8(1): 55–61, [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(92\)90044-5](https://doi.org/10.1016/0168-9525(92)90044-5).
17. Stern C. Neural induction: old problem, new findings, yet more questions. *Development* 2005; 132(9): 2007–2021, <https://doi.org/10.1242/dev.01794>.
18. Wilson S.I., Rydström A., Trimborn T., Willert K., Nusse R., Jessell T.M., Edlund T. The status of Wnt signalling regulates neural and epidermal fates in the chick embryo. *Nature* 2001; 411: 325–330, <https://doi.org/10.1038/35077115>.
19. Harland R. Neural induction. *Curr Opin Genet Dev* 2000; 10(4): 357–362, [https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(00\)00096-4](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(00)00096-4).
20. Kobiela K., Stokes N., de la Cruz J., Polak L., Fuchs E. Loss of a quiescent niche but not follicle stem cells in the absence of bone morphogenetic protein signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(24): 10063–10068, <https://doi.org/10.1073/pnas.0703004104>.
21. Fuchs E. Scratching the surface of skin development. *Nature* 2007; 445(7130): 834–842, <https://doi.org/10.1038/nature05659>.
22. Streit A. Early development of the cranial sensory nervous system: from a common field to individual placodes. *Dev Biol* 2004; 276(1): 1–15, <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.08.037>.
23. Angers S., Moon R.T. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(7): 468–477, <https://doi.org/10.1038/nrm2717>.
24. Seifert J.R.K., Mlodzik M. Frizzled/PCP signalling: a conserved mechanism regulating cell polarity and directed motility. *Nat Rev Genet* 2007; 8(2): 126–138, <https://doi.org/10.1038/nrg2042>.
25. Wang J., Sinha T., Wynshaw-Boris A. Wnt signaling in mammalian development: lessons from mouse genetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(5): a007963, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007963>.
26. Bayly R., Axelrod J.D. Pointing in the right direction: new developments in the field of planar cell polarity. *Nat Rev Genet* 2011; 12(6): 385–391, <https://doi.org/10.1038/nrg2956>.
27. Stoick-Cooper C.L., Moon R.T., Weidinger G. Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine. *Genes Dev* 2007; 21(11): 1292–1315, <https://doi.org/10.1101/gad.1540507>.
28. Zallen J.A. Planar polarity and tissue morphogenesis. *Cell* 2007; 129(6): 1051–1106, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.050>.
29. Lai S.L., Chien A.J., Moon R.T. Wnt/Fz signaling and the cytoskeleton: potential roles in tumorigenesis. *Cell Res* 2009; 19(5): 532–545, <https://doi.org/10.1038/cr.2009.41>.
30. Simons M., Mlodzik M. Planar cell polarity signaling: from fly development to human disease. *Annu Rev Genet* 2008; 42: 517–540, <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807.091432>.
31. Kohn A.D., Moon R.T. Wnt and calcium signaling: β -catenin-independent pathways. *Cell Calcium* 2005; 38(3–4): 439–446, <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2005.06.022>.
32. Komiya Y., Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4(2): 68–75, <https://doi.org/10.4161/org.4.2.5851>.
33. Grumolato L., Liu G., Mong P., Mudbhary R., Biswas R., Arroyave R., Vijayakumar S., Economides A.N., Aaronson S.A. Canonical and noncanonical Wnts use a common mechanism to activate completely unrelated coreceptors. *Genes Dev* 2010; 24(22): 2517–2530, <https://doi.org/10.1101/gad.1957710>.
34. Topol L., Jiang X., Choi H., Garrett-Beal L., Carolan P.J., Yang Y. Wnt-5a inhibits the canonical Wnt pathway by promoting GSK-3-independent beta-catenin degradation. *J Cell Biol* 2003; 162(1): 899–908, <https://doi.org/10.1083/jcb.200303158>.
35. Ishitani T., Ninomiya-Tsuji J., Nagai S., Nishita M., Meneghini M., Barker N., Waterman M., Bowerman B., Clevers H., Shibuya H., Matsumoto K. The TAK1-NLK-MAPK-related pathway antagonizes signalling between beta-catenin and transcription factor TCF. *Nature* 1999; 399(6738): 798–802, <https://doi.org/10.1038/21674>.
36. Candi E., Schmidt R., Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6(4): 328–340, <https://doi.org/10.1038/nrm1619>.
37. Byrne C., Tainsky M., Fuchs E. Programming gene expression in developing epidermis. *Development* 1994; 120(9): 2369–2383.
38. M'Boneko V., Merker H.J. Development and morphology of the periderm of mouse embryos (days 9–12 of gestation). *Acta Anat* 1988; 133(4): 325–336, <https://doi.org/10.1159/000146662>.
39. Lechler T., Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin. *Nature* 2005; 437(7056): 275–280, <https://doi.org/10.1038/nature03922>.
40. Koster M.I., Roop D.R. Mechanisms regulating epithelial stratification. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23(1): 93–113, <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123357>.
41. Fuchs E., Raghavan S. Getting under the skin of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Genet* 2002; 3(3): 199–209, <https://doi.org/10.1038/nrg758>.
42. Liu S., Zhang H., Duan E. Epidermal development in mammals: key regulators, signals from beneath, and stem cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14(6): 10869–10895, <https://doi.org/10.3390/ijms140610869>.
43. Schmidt-Ullrich R., Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *Bioessays* 2005; 27(3): 247–261, <https://doi.org/10.1002/bies.20184>.
44. Paus R., Müller-Röver S., Van Der Veen C., Maurer M., Eichmüller S., Ling G., Hofmann U., Foitzik K., Mecklenburg L., Handjiski B. Comprehensive guide for the recognition and classification of distinct stages of hair follicle morphogenesis. *J Invest Dermatol* 1999; 113(4): 523–532, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00740.x>.
45. Zhu X.J., Liu Y., Dai Z.M., Zhang X., Yang X., Li Y., Qiu M., Fu J., Hsu W., Chen Y., Zhang Z. BMP-FGF signaling axis mediates Wnt-induced epidermal stratification in developing mammalian skin. *PLoS Genet* 2014; 10(10): e1004687, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004687>.
46. Popp T., Steinritz D., Breit A., Deppe J., Egea V., Schmidt A., Gudermann T., Weber C., Ries C. Wnt5a/beta-catenin signaling drives calcium-induced differentiation of

- human primary keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2014; 134(8): 2183–2191, <https://doi.org/10.1038/jid.2014.149>.
47. Hu B., Lefort K., Qiu W., Nguyen B.C., Rajaram R.D., Castillo E., He F., Chen Y., Angel P., Briskin C., Dotto G.P. Control of hair follicle cell fate by underlying mesenchyme through a CSL-Wnt5a-FoxN1 regulatory axis. *Genes Dev* 2010; 24(14): 1519–1532, <https://doi.org/10.1101/gad.1886910>.
48. Guo N., Hawkins C., Nathans J. Frizzled6 controls hair patterning in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(25): 9277–9281, <https://doi.org/10.1073/pnas.0402802101>.
49. Devenport D., Fuchs E. Planar polarization in embryonic epidermis orchestrates global asymmetric morphogenesis of hair follicles. *Nat Cell Biol* 2008; 10(11): 1257–1268, <https://doi.org/10.1038/ncb1784>.
50. Devenport D., Oristian D., Heller E., Fuchs E. Mitotic internalization of planar cell polarity proteins preserves tissue polarity. *Nat Cell Biol* 2011; 13(8): 893–902, <https://doi.org/10.1038/ncb2284>.
51. Sick S., Reinker S., Timmer J., Schlake T. WNT and DKK determine hair follicle spacing through a reaction-diffusion mechanism. *Science* 2006; 314(5804): 1447–1450, <https://doi.org/10.1126/science.1130088>.
52. Chen D., Jarrell A., Guo C., Lang R., Atit R. Dermal beta-catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation. *Development* 2012; 139(8): 1522–1533, <https://doi.org/10.1242/dev.076463>.
53. Müller-Röver S., Handjiski B., van der Veen C., Eichmüller S., Foitzik K., McKay I.A., Stenn K.S., Paus R. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages. *J Invest Dermatol* 2001; 117(1): 3–15, <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01377.x>.
54. Cui C.Y., Kunisada M., Piao Y., Childress V., Ko M.S., Schlessinger D. Dkk4 and Eda regulate distinctive developmental mechanisms for subtypes of mouse hair. *PLoS One* 5(4): e10009, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010009>.
55. Millar S.E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol* 2002; 118(2): 216–225, <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01670.x>.
56. DasGupta R., Fuchs E. Multiple roles for activated LEF/TCF transcription complexes during hair follicle development and differentiation. *Development* 1999; 126(20): 4557–4568.
57. Zhou P., Byrne C., Jacobs J., Fuchs E. Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev* 1995; 9(6): 700–713, <https://doi.org/10.1101/gad.9.6.700>.
58. Huelsken J., Vogel R., Erdmann B., Cotsarelis G., Birchmeier W. Beta-catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell* 2001; 105(4): 533–545, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00336-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00336-1).
59. Niemann C., Owens D.M., Hülsken J., Birchmeier W., Watt F.M. Expression of DeltaN_{Lef1} in mouse epidermis results in differentiation of hair follicles into squamous epidermal cysts and formation of skin tumours. *Development* 2002; 129(1): 95–109.
60. Andl T., Reddy S.T., Gaddapara T., Millar S.E. Wnt signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* 2002; 2(5): 643–653, [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00167-3](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00167-3).
61. Gat U., DasGupta R., Degenstein L., Millar S.E. De novo hair follicle morphogenesis and hair tumors in mice expressing a truncated beta-catenin in skin. *Cell* 1998; 95(5): 605–614, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81631-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81631-1).
62. Lo Celso C., Prowse D.M., Watt F.M. Transient activation of beta-catenin signalling in adult mouse epidermis is sufficient to induce new hair follicles but continuous activation is required to maintain hair follicle tumours. *Development* 2004; 131(8): 1787–1799, <https://doi.org/10.1242/dev.01052>.
63. Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R., Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol* 2009; 19(3): R132–R142, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.12.005>.
64. Ahtiainen L., Uski I., Thesleff I., Mikkola M. Early epithelial signaling center governs tooth budding morphogenesis. *J Cell Biol* 2016; 214(6): 753–767, <https://doi.org/10.1083/jcb.201512074>.
65. Hsu Y.C., Li L., Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nat Med* 2014; 20(8): 847–856, <https://doi.org/10.1038/nm.3643>.
66. Braun K.M., Watt F.M. Epidermal label-retaining cells: background and recent applications. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9(3): 196–201, <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2004.09313.x>.
67. Mascré G., Dekoninck S., Drogat B., Youssef K.K., Broheé S., Sotiropoulou P.A., Simons B.D., Blanpain C. Distinct contribution of stem and progenitor cells to epidermal maintenance. *Nature* 2012; 489(7415): 257–262, <https://doi.org/10.1038/nature11393>.
68. Sada A., Jacob F., Leung E., Wang S., White B.S., Shalloway D., Tumber T. Defining the cellular lineage hierarchy in the interfollicular epidermis of adult skin. *Nat Cell Biol* 2016; 18(6): 619–631, <https://doi.org/10.1038/ncb3359>.
69. Rompolas P., Mesa K.R., Kawaguchi K., Park S., Gonzalez D., Brown S., Boucher J., Klein A.M., Greco V. Spatiotemporal coordination of stem cell commitment during epidermal homeostasis. *Science* 2016; 352(6292): 1471–1474, <https://doi.org/10.1126/science.aaf7012>.
70. Roy E., Neufeld Z., Cerone L., Wong H.Y., Hodgson S., Livet J., Khosrotehrani K. Bimodal behaviour of interfollicular epidermal progenitors regulated by hair follicle position and cycling. *EMBO J* 2016; 35(24): 2658–2670, <https://doi.org/10.15252/embj.201693806>.
71. Merrill B.J., Gat U., DasGupta R., Fuchs E. Tcf3 and Lef1 regulate lineage differentiation of multipotent stem cells in skin. *Genes Dev* 2001; 15(13): 1688–1705, <https://doi.org/10.1101/gad.891401>.
72. Barrott J.J., Cash G.M., Smith A.P., Barrow J.R., Murtaugh L.C. Deletion of mouse Porcn blocks Wnt ligand secretion and reveals an ectodermal etiology of human focal dermal hypoplasia/Goltz syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(31): 12752–12757, <https://doi.org/10.1073/pnas.1006437108>.
73. Blanpain C., Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(3): 207–217, <https://doi.org/10.1038/nrm2636>.
74. Singh R., Chen C., Phelps R.G., Elston D.M. Stem cells in the skin and their role in oncogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(5): 542–549, <https://doi.org/10.1111/jdv.12248>.
75. Clayton E., Doupe D.P., Klein A.M., Winton D.J., Simons B.D., Jones P.H. A single type of progenitor cell maintains normal epidermis. *Nature* 2007; 446(7132): 185–189, <https://doi.org/10.1038/nature05574>.
76. MacDonald B.T., Tamai K., He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell* 2009; 17(1): 9–26, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.016>.
77. Choi Y.S., Zhang Y., Xu M., Yang Y., Ito M., Peng T.,

- Cui Z., Nagy A., Hadjantonakis A.K., Lang R.A., Cotsarelis G., Andl T., Morrisey E.E., Millar S.E. Distinct functions for Wnt/beta-catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell Stem Cell* 2013; 13(6): 720–733, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.10.003>.
78. Lim X., Tan S.H., Koh W.L., Chau R.M., Yan K.S., Kuo C.J., van Amerongen R., Klein A.M., Nusse R. Interfollicular epidermal stem cells self-renew via autocrine Wnt signaling. *Science* 2013; 342(6163): 1226–1230, <https://doi.org/10.1126/science.1239730>.
79. Augustin I., Gross J., Baumann D., Korn C., Kerr G., Grigoryan T., Mauch C., Birchmeier W., Boutros M. Loss of epidermal Evi/Wls results in a phenotype resembling psoriasiform dermatitis. *J Exp Med* 2013; 210(9): 1761–1777, <https://doi.org/10.1084/jem.20121871>.
80. Watt F.M., Collins C.A. Role of beta-catenin in epidermal stem cell expansion, lineage selection, and cancer. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 2008; 73: 503–512, <https://doi.org/10.1101/sqb.2008.73.011>.
81. Klaus A., Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(5): 387–398, <https://doi.org/10.1038/nrc2389>.
82. Kalinin A., Marekov L.N., Steinert P.M. Assembly of the epidermal cornified cell envelope. *J Cell Sci* 2001; 114(Pt 17): 3069–3070.
83. Senoo M., Pinto F., Crum C.P., McKeon F. p63 is essential for the proliferative potential of stem cells in stratified epithelia. *Cell* 2007; 129(3): 523–536, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.045>.
84. Holland J.D., Klaus A., Garratt A.N., Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25(2): 254–264, <https://doi.org/10.1016/j.ccb.2013.01.004>.
85. Chan E.F., Gat U., McNiff J.M., Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in β -catenin. *Nat Genet* 1999; 21(4): 410–413, <https://doi.org/10.1038/7747>.
86. Owens D.M., Watt F.M. Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 444–451, <https://doi.org/10.1038/nrc1096>.
87. Takeda H., Lyle S., Lazar A.J.F., Zouboulis C.C., Smyth I., Watt F.M. Human sebaceous tumors harbor inactivating mutations in LEF1. *Nat Med* 2006; 12(4): 395–397, <https://doi.org/10.1038/nm1386>.
88. Veltri A., Lang C., Lien W.-H. Concise review: Wnt signaling pathways in skin development and epidermal stem cells. *Stem Cells* 2018; 36(1): 22–35, <https://doi.org/10.1002/stem.2723>.
89. Watt F.M. Stem cell fate and patterning in mammalian epidermis. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11(4): 410–417, [https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(00\)00211-2](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(00)00211-2).
90. Adaimy L., Chouery E., Megarbane H., Mroueh S., Delague V., Nicolas E., Belguith H., de Mazancourt P., Megarbane A. Mutation in WNT10A is associated with an autosomal recessive ectodermal dysplasia: the odontonycho-dermal dysplasia. *Am J Hum Genet* 2007; 81(4): 821–828, <https://doi.org/10.1086/520064>.
91. Liu F., Thirumangalathu S., Gallant N.M., Yang S.H., Stoick-Cooper C.L., Reddy S.T., Andl T., Taketo M.M., Dlugosz A.A., Moon R.T., Barlow L.A., Millar S.E. Wnt-beta-catenin signaling initiates taste papilla development. *Nat Genet* 2007; 39(1): 106–112, <https://doi.org/10.1038/ng1932>.
92. Enshell-Seiffers D., Lindon C., Kashiwagi M., Morgan B.A. β -catenin activity in the dermal papilla regulates morphogenesis and regeneration of hair. *Dev Cell* 2010; 18(4): 633–642, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.01.016>.
93. Lowry W.E., Blanpain C., Nowak J.A., Guasch G., Lewis L., Fuchs E. Defining the impact of beta-catenin/Tcf transactivation on epithelial stem cells. *Genes Dev* 2005; 19(13): 1596–1611, <https://doi.org/10.1101/gad.1324905>.
94. Van Mater D., Kolligs F.T., Dlugosz A.A., Fearon E.R. Transient activation of beta-catenin signaling in cutaneous keratinocytes is sufficient to trigger the active growth phase of the hair cycle in mice. *Genes Dev* 2003; 17(10): 1219–1224, <https://doi.org/10.1101/gad.1076103>.
95. Yoon J.S., Choi M., Shin C.Y., Paik S.H., Kim K.H., Kwon O. Development of a model for chemotherapy-induced alopecia: profiling of histological changes in human hair follicles after chemotherapy. *J Invest Dermatol* 2016; 136(3): 584–592, <https://doi.org/10.1038/jid.2015.358>.
96. Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012; 366(16): 1515–1525, <https://doi.org/10.1056/nejmra1103442>.
97. MacLean K.J., Tidman M.J. Alopecia areata: more than skin deep. *Practitioner* 2013; 257(1764): 29–32.
98. Mitsiadis T., Barrandon O., Rochat A., Barrandon Y., De Bari C. Stem cell niches in mammals. *Exp Cell Res* 2007; 313(16): 3377–3385, <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2007.07.027>.
99. Обернихин С.С., Яглова Н.В. Очаговая алопеция у потомства мышей как следствие активации иммунной системы материнского организма на ранних сроках беременности. *Фундаментальные исследования* 2013; 12(2): 273–278. Obernikhin S.S., Yaglova N.V. Spontaneous alopecia areata in offspring of murine dams exposed to immunostimulation in early pregnancy. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; 12(2): 273–278.
100. Yaglova N.V., Obernikhin S.S. Inherited alopecia areata in mice as a result of adoptive transfer of in vivo mitogen-activated splenic cells to females during early period of gestation. *Bull Exp Biol Med* 2015; 159(2): 285–288, <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2943-4>.
101. Яглова Н.В., Обернихин С.С. Развитие кожи и ее производных у потомства самок мышей, перенесших активацию иммунной системы на ранних сроках беременности. *Клиническая и экспериментальная морфология* 2014; 2(10): 50–57. Yaglova N.V., Obernikhin S.S. Development of the skin and appendages of in offspring of murine dams exposed to immunostimulation in early pregnancy. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya* 2014; 2(10): 50–57.
102. Шаповалова Е.Ю., Бойко Т.А., Барановский Ю.Г., Коломоец Т.А., Каракулькина О.А. Пролiferативная и апоптотическая активность клеток разных участков кожи у человека в процессе раннего эмбрионального гистогенеза. *Международный научно-исследовательский журнал* 2015; 7–5(38): 71–74. Shapovalova Ye.Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G., Kolomoietz T.A., Karakul'kina O.A. Cell proliferative and apoptosis activity in different areas of human skin in early embryonic histogenesis. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2015; 7–5(38): 71–74.
103. Шаповалова Е.Ю., Бойко Т.А., Барановский Ю.Г., Каракулькина О.А. Пренатальные гистогенетические предпосылки региональных различий развития кожи у человека. *Морфология* 2016; 149(3): 235. Shapovalova Ye.Yu., Boyko T.A., Baranovskiy Yu.G., Karakul'kina O.A. Prenatal histogenetic prerequisites of regional differences in human skin development. *Morfologia* 2016; 149(3): 235.