

Эффекты плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении андрогенетической алопеции

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

²Трихологический центр здоровья и лечения волос, Санкт-Петербург

Резюме. Представлены результаты клинического и иммуногистохимического исследования эффектов богатой тромбоцитами плазмы на морфологические показатели роста волос, микроциркуляцию и пролиферативную активность клеток волосяных фолликулов у 25 мужчин, страдающих андрогенетической алопецией I–IV стадии по шкале Норвуда – Гамильтона. Все пациенты получали инъекции богатой тромбоцитами плазмы, которую вводили интрадермально по 0,15 мл на одну инъекцию. Курс лечения состоял из 4 процедур с интервалом в 4 недели. Клиническую эффективность оценивали по динамике морфометрических показателей роста волос. Биоптаты кожи для иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах были получены от 8 пациентов, использовали стандартный двухэтапный протокол с демаскировкой антигена. Установлено, что терапия плазмой, богатой тромбоцитами, имеет выраженную клиническую эффективность, состоящую в достоверном ($p=0,000067$) увеличении на 12% плотности волос и среднего диаметра волос ($p=0,001947$), снижении доли vellusных волос на 17% ($p=0,002225$) и доли телогеновых волос на 16% ($p=0,02836$). При иммуногистохимическом исследовании биоптатов кожи головы после лечения значительно увеличились абсолютные и относительные значения площади экспрессии CD34 и β -catenin ($\Delta 287\%$, $p=0,0001$; $\Delta 325\%$, $p=0,0003$ и $\Delta 165\%$, $p=0,0306$; $\Delta 96\%$, $p=0,0018$ соответственно). Таким образом, важными механизмами воздействия плазмы, богатой тромбоцитами, у пациентов, страдающих андрогенетической алопецией, являются улучшение микроциркуляции и пролиферации клеток волосяного фолликула, а также пролонгирование фазы анагена.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, интрадермальные инъекции богатой тромбоцитами плазмы, морфология волос, иммуногистохимическое исследование волос, Beta-catenin, фототрихограмма, микроциркуляция волосяного фолликула, анаген, телоген, vellus.

Введение. Андрогенетическая алопеция (АГА) является одним из самых распространенных типов потери волос. В качестве альтернативной методики стимуляции роста волос используется инъекционное введение плазмы, обогащенной тромбоцитами (богатая тромбоцитами плазма, БоТП), в область алопеции. Основанием для применения БоТП являются результаты исследований, полученных в культуре волосяного фолликула (ВФ) на моделях в пробирке, которые позволяют предполагать, что БоТП продлевает фазу анагена за счет ингибирования апоптоза, повышает микроциркуляцию и пролиферацию клеток волосяного фолликула, в том числе в таких важных регуляторных зонах, как выпуклость наружной волосяной оболочки и дермальный сосочек [12, 13, 15]. В отдельных исследованиях показаны ее эффекты в лечении пациентов, страдающих АГА, проявляющиеся в снижении выпадения волос и увеличении плотности волос [3, 5, 7, 10, 14, 16].

Положительный клинический эффект БоТП предположительно связывают с тромбоцитарными факторами роста. Последние, связываясь с чувствительными к ним рецепторами, активируют сигнальные пути, влияющие на цикл роста волос и пролиферацию клеток ВФ [20]. Сигналы тромбоцитарного фактора роста вовлечены в эпидермально-мезенхимальное

взаимодействие, необходимое для формирования канала волос и роста мезенхимальной ткани [19]. Фактор роста эндотелия сосудов обладает митогенной активностью по отношению к сосудистым эндотелиальным клеткам и является важным медиатором роста ВФ, так как ангиогенез в течение анагеновой фазы роста волос считается одним из важных условий, необходимых для их роста и увеличения фолликула в размерах [11, 23]. Инсулиноподобный фактор роста регулирует митогенез. Фактор роста фибробластов является стимулятором роста клеток широкого спектра действия, фактор роста кератиноцитов стимулирует пролиферацию кератиноцитов. Хотя трансформирующий фактор роста бета-1 и эпидермальный фактор роста оказывают негативное воздействие на рост волос, однако «суммарный» эффект всех факторов роста оказывает положительное влияние на рост волос [8].

Фундаментальную роль в течение всей жизни циклической трансформации ВФ играют сигнальные белки, которые функционируют как биологические переключатели во время различных фаз роста волос, контролируя активную фазу анагена (например β -catenin) [18]. Z.J. Li et al. [13] указывают на то, что БоТП индуцирует пролиферацию клеток дермального сосочка путем активирования сигнальных путей

Wnt/ β -catenin и фактора роста фибробластов 7 (FGF-7). Авторами было показано, что иницирование катагена с последующим переходом в телоген частично происходит в результате специфического ингибирования канонической передачи сигналов Wnt/ β -catenin в кератиноцитах волосяных фолликулов. Следовательно, сигнальный путь Wnt/ β -catenin с реализацией накопления β -катенина в ядре клетки с последующей активацией транскрипции ДНК играет важную роль в развитии ВФ и поддержании цикла роста волос. V. Cervelli et al. [5, 6] на образцах кожи волосистой части головы (ВЧГ), используя антитела к антигену Ki67, установили влияние БоТП на пролиферацию кератиноцитов. Известно, что антиген Ki67 достоверно ассоциирован с фазами клеточного цикла, так как его экспрессия появляется во время G1 фазы, нарастает в течение клеточного цикла и резко уменьшается после митоза. Антиген Ki67 имеет короткий период полужизни, не превышающий 1,5 ч, и не накапливается в покоящихся клетках. Таким образом, при иммуногистохимических исследованиях антитела к антигену Ki67 выявляют пролиферирующие клетки на разных фазах цикла и отражают весь пул делящихся клеток. V. Cervelli et al. [5, 6] после лечения, по сравнению с исходными данными, наблюдали повышение количества базальных кератиноцитов, экспрессирующих антиген Ki67. Сведения об эффектах БоТП на пролиферативную активность клеток ВФ и уровень экспрессии β -catenin как отражении активности сигнальных путей Wnt/ β -catenin получены в пробирке или на животных [12, 13, 15, 18], на образцах кожи ВЧГ исследования не проводились. Кроме того, V. Cervelli et al. [5] оценивали также микроциркуляцию после применения БоТП с использованием антител к CD31 и наблюдали некоторое увеличение количества микрососудов в ВФ.

L.E. Sidney et al. [17] показали, что CD34 связан с пролиферирующими эндотелиальными клетками и проявляется во время фазы анагена, а D. Yilmazer et al. [24] выявили, что плотность сосудов, определяемых с помощью окрашивания CD34, адекватно коррелирует с распределением и интенсивностью экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Ангиогенез во время фазы анагена считается одним из важных факторов, способствующих росту волос и увеличению фолликула в размерах [11, 23]. CD34 преимущественно рассматривается как маркер гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, а также сосудистых эндотелиальных клеток-предшественников и эмбриональных фибробластов. Нециркулирующие взрослые CD34⁺-эндотелиальные клетки расположены в более мелких кровеносных сосудах, в то время как большинство эндотелиальных клеток больших вен и артерий являются CD34⁻. В организме человека CD34⁺ расположены супрабульбарно, а также в коже между волосяными фолликулами, в базальных клетках межфолликулярного эпидермиса. На протяжении волосяного цикла присутствие CD34

проявляется во время фазы анагена, но не во время фаз катагена и телогена [17]. Полагают, что функция CD34 относится только к эпителиальным клеткам, которые пролиферируют, а также имеют отношение к адгезии клеток корневой оболочки к окружающей строме. Человеческие CD34⁺ клетки не находятся в зоне выпуклости с другими стволовыми клетками, а расположены в области ВФ, которая демонстрирует наиболее клоногенную активность.

Исследований по оценке микроциркуляции после применения БоТП с использованием антител к CD34 на образцах кожи нами не найдено. Поэтому изучение предполагаемых механизмов действия БоТП и ее лечебных эффектов у пациентов, страдающих АГА, является актуальным.

Цель исследования. Оценить эффекты плазмы, богатой тромбоцитами, на морфологические показатели роста волос, микроциркуляцию и пролиферативную активность клеток волосяных фолликулов у пациентов, страдающих АГА.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст 30±2,5 года). У 23 (91,3%) пациентов диагностирована II–IV степень тяжести АГА по шкале Гамильтона – Норвуда [4], у 2 пациентов – I степень. Средняя длительность заболевания составляла 3,4±0,97 года. Пациенты не различались по анамнезу и морфометрическим показателям роста волос.

Для получения БоТП от каждого пациента путем венопункции забирали 18 мл крови в 2 пробирки с антикоагулянтом (3,8% цитрат натрия в соотношении 1:9) с последующим двукратным центрифугированием на скорости 1800 и 2500 об/мин (5 и 10 мин соответственно). В качестве БоТП использовали 2 мл нижней части супернатанта из каждой пробирки, который активировали 10% раствором хлористого кальция в соотношении 1:20. В ВЧГ внутрикожно вводили приблизительно по 0,15 мл активированного супернатанта на одну инъекцию. От всех пациентов получено информированное согласие на обследование и лечение. Пациенты хорошо перенесли инъекции БоТП, лишь у двоих (9%) отмечалась незначительная болезненность в местах инъекций, что не являлось поводом для прекращения терапии ни в одном случае.

Клиническую эффективность терапии оценивали по динамике морфометрических показателей роста волос. Трихологическое исследование выполняли с помощью цифровой видеокамеры «Aramo S» фирмы «Aram Huvis Co., Ltd.» (Корея) и компьютерной программы TrichoSciencePro v1.3RUS (Россия). Плотность волос определяли на 1 см², долю vellusных и телогеновых волос – в %, средний диаметр всех волос – в мкм. Точки контроля были помечены татуажной меткой – пигментом «Burgundy ZX-BP-5» фирмы «Biotouch» (Соединенные Штаты Америки – США) – и находились в теменной зоне, приблизительно на 2

см ближе к центру алопеции от границы поредения волос. Непосредственно перед проведением фототрихограммы волосы в области исследования для улучшения контрастности изображения были покрашены черной краской для волос «RefectoCil».

Биоптаты кожи для гистологического исследования были получены от 8 пациентов до и после лечения. Биопсию кожи проводили под местной анестезией 1% раствором лидокаина с эпинефрином для достижения анальгезии и уменьшения кровотечения. Забор материала проводили панчем для биопсии диаметром 4 мм [21, 22]. Кусочки кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH 7,2), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по стандартной методике.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, которые помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина фирмы «Sigma» (Япония).

Для оценки пролиферативной активности клеток ВФ использовали моноклональные антитела к Beta-catenin фирмы «Cell signaling technology», 1:100 (США). Для оценки площади экспрессии CD34 как отражения микроциркуляции и пролиферации клеток ВФ использовали моноклональные антитела к CD34 фирмы «Cell signaling technology», 1:50 (США). Для проведения исследования использовали протокол, рекомендованный производителем.

Цифровая микроскопия и морфометрия включала качественную и количественную оценку результатов иммуногистохимического и иммунофлуоресцентного

исследований на микрофотографиях, полученных с помощью системы фиксации микроскопических изображений, состоящей из микроскопа «Olympus» CX31, цифровой камеры «Olympus» BX46 и программного обеспечения CellSens 47 Entry. Из фотосъемки исключали поля зрения, содержащие дефекты ткани, дефекты окрашивания и артефакты. Фотосъемку производили при увеличении $\times 400$, $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 40$, $\times 20$). Определение количества иммунопозитивных клеток и площади экспрессии исследуемых молекул проводили в 10 рандомизированных полях зрения при увеличении $\times 400$ не менее чем в 3 срезах от каждого образца. Долю занимаемой экспрессии изучаемого маркера рассчитывали с помощью программы ВидеоТест-Морфология 5.0 («Видеотест», Россия) [2].

В каждом срезе оценивали общую площадь препарата, общую площадь экспрессии белка, относительную площадь экспрессии (вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади препарата).

Статистическую обработку и визуализацию результатов осуществляли при помощи языка программирования R и библиотек «Coin» и «Ggplot2». В качестве показателя центра распределения применяли среднеарифметическое, так как распределения соответствуют нормальному по критерию Шапиро – Уилка. Устойчивость оценок отражена при помощи доверительных интервалов при $\gamma=0,95$. Для проверки связи между номинативными (сгруппированными) данными применяли точный критерий

Таблица 1

Динамика показателей роста волос

| Показатель | До лечения | После лечения | Относительные изменения | | |
|------------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|--------------|----------|
| | | | абс. | Δ (%) | p-value |
| Плотность волос на см ² | 381,5 \pm 45,4 | 426,1 \pm 50,1 | 44,6 | 12% | 0,000067 |
| Доля веллусных волос, % | 49,6 \pm 7,3 | 41,0 \pm 7,7 | 8,6 | -17% | 0,002225 |
| Средний диаметр всех волос, мкм | 39,8 \pm 3,5 | 44,4 \pm 4,5 | 4,6 | 12% | 0,001947 |
| Доля телогеновых волос, % | 42 \pm 6,4 | 35,3 \pm 7,0 | -6,8 | -16% | 0,02836 |

Таблица 2

Результаты иммуногистохимического исследования образцов кожи ВЧГ

| Показатель | До лечения | После лечения | Относительные изменения | | p-value |
|--|------------------|------------------|-------------------------|--------------|---------|
| | | | абс. | Δ (%) | |
| CD34 | | | | | |
| Общая площадь, мкм ² | 70883 \pm 8420 | 65630 \pm 7928 | -5253 | -7% | 0,3419 |
| Площадь экспрессии белка, мкм ² | 2513 \pm 919 | 9721 \pm 2413 | 7208 | 287% | 0,0001 |
| Относительная площадь, % | 3,6 \pm 1,20 | 15,4 \pm 4,3 | 11,8 | 325% | 0,0003 |
| β -catenin | | | | | |
| Общая площадь, мкм ² | 24444 \pm 6758 | 28433 \pm 9093 | 3989 | 16% | 0,4625 |
| Площадь экспрессии белка, мкм ² | 2727 \pm 1584 | 7238 \pm 3812 | 4511 | 165% | 0,0306 |
| Относительная площадь, % | 11,3 \pm 4,2 | 22,2 \pm 5,3 | 10,9 | 96% | 0,0018 |

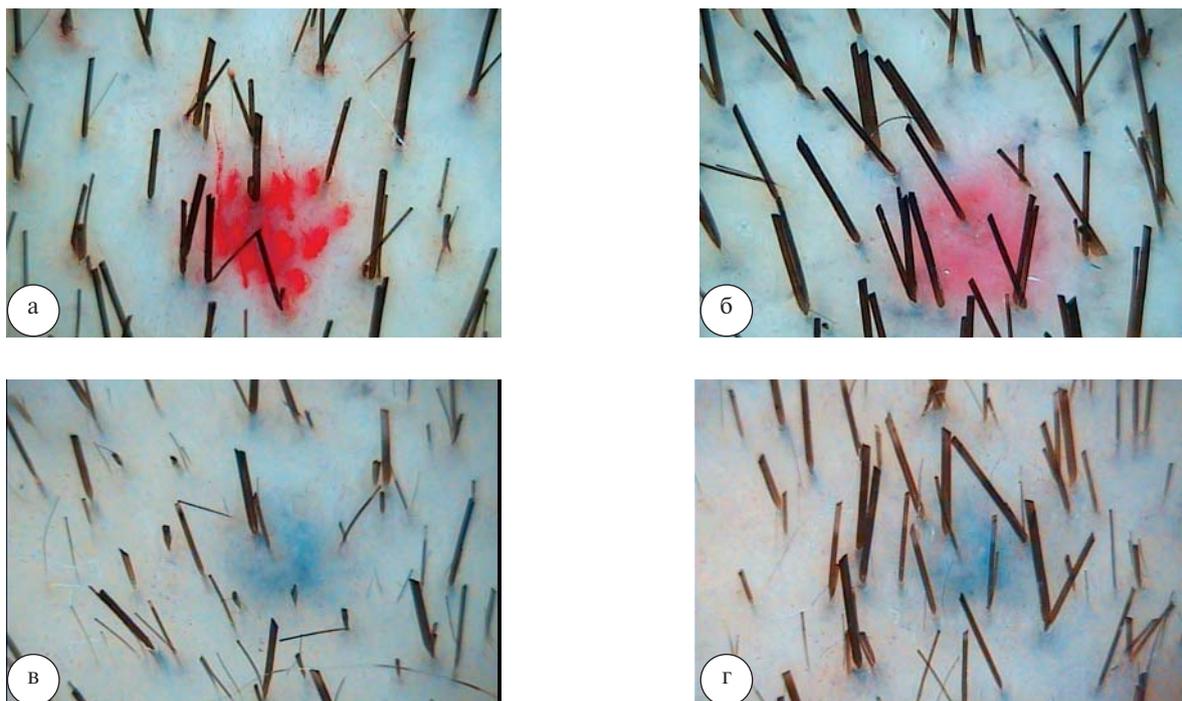


Рис. 1. Фототрихограмма: а, в – до лечения; б, г – через 4 месяца после лечения, ув. $\times 60$.
Наблюдается увеличение плотности и диаметра волос

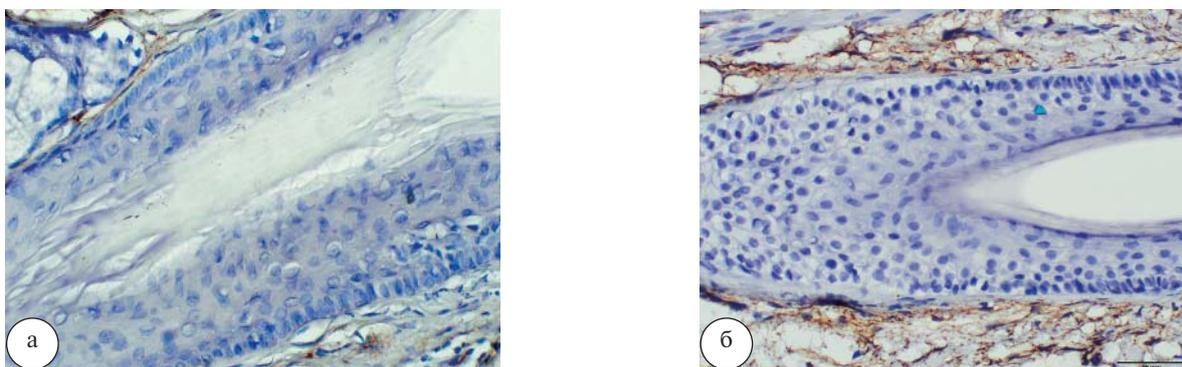


Рис. 2. Экспрессия CD34: а – до лечения; б – после лечения, ув. $\times 400$

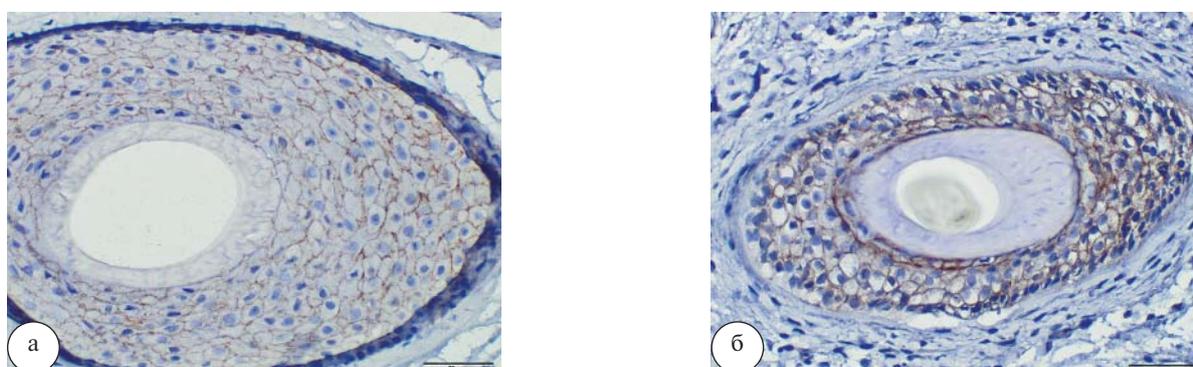


Рис. 3. Экспрессия белка β -катенина: а – до лечения; б – после лечения, ув. $\times 400$

Фишера (строгий аналог критерия хи-квадрат для маленьких выборок). Для проверки связи между количественными данными применяли непараметрический парный t-критерий Уилкоксона. Для всех статистических критериев рассчитывали p-value – вероятность ошибки при отклонении нулевой гипотезы (вероятность ошибки первого рода), $p < 0,05$ считали статистически значимой [1].

Результаты и их обсуждение. В ходе лечения пациентов БоТП отмечена выраженная клиническая эффективность методики, которая состояла в достоверном увеличении плотности и среднего диаметра волос на 12% ($p=0,000067$ и $p=0,001947$ соответственно); снижении доли vellusных волос на 17% ($p=0,002225$), доли телогеновых волос на 16% ($p=0,02836$), таблица 1, рисунок 1.

При иммуногистохимическом исследовании образцов кожи ВЧГ после лечения достоверно увеличилась абсолютные и относительные значения площади экспрессии CD34 ($\Delta 287\%$, $p=0,0001$ и 325% , $p=0,0003$ соответственно), а также абсолютные и относительные значения площади экспрессии β -catenin ($\Delta 165\%$, $p=0,0306$ и $\Delta 96\%$, $p=0,0018$ соответственно), таблица 2, рисунки 2, 3.

Увеличение площади экспрессии CD34 отражает улучшение микроциркуляции и пролиферации клеток ВФ в течение анагена.

Повышение уровня белка β -катенина в образцах кожи ВЧГ после применения БоТП демонстрирует активацию Wnt/ β -catenin-сигнального пути и ассоциировано с усилением пролиферации клеток волосяного матрикса, ростом стержня волоса, формированием эпителия волос и дифференцировкой стволовых клеток ВФ в течение анагена.

Заключение. Увеличение экспрессии белка β -катенина и CD34 на фоне БоТП характеризует улучшение микроциркуляции и пролиферации клеток ВФ, положительно влияющих на качественные и количественные показатели роста волос. Полученные нами результаты клинического и иммуногистохимического исследования согласуются с данными о молекулярных и биологических эффектах БоТП на ВФ, полученными на моделях в пробирке. Клиническими проявлениями являются увеличение плотности волос, продолжительности фазы роста, толщины стержней волос и переход из состояния vellus в терминальное.

Литература

1. Носовский, А.М. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях / А.М. Носовский [и др.] // Росс. мед. журн. – 2013. – № 6. – С. 57–60.
2. ВидеоТест-Морфология 5.0: руководство пользователя. – СПб.: ВидеоТест, 2007. – 85 с.
3. Betsi, E.E. Platelet-rich plasma injection is effective and safe for the treatment of alopecia / E.E. Betsi [et al.] // Eur. J. Plast. Surg. – 2013. – Vol. 36 – P. 407–412.
4. Blume-Peytavi, U. Hair Growth and Disorders / U. Blume-Peytavi, D.A. Whiting, R.M. Trüeb // Springer. – 2008. – 564 p.

5. Cervelli, V. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma Injection on Pattern Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation / V. Cervelli [et al.] // Biomed Res Int. – 2014. – Article ID 760709. – 9 p.
6. Gentile, P. Evaluation of Not-Activated and Activated PRP in Hair Loss Treatment: Role of Growth Factor and Cytokine Concentrations Obtained by Different Collection Systems / P. Gentile [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 408–416.
7. Gkini, M.A. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period / M.A. Gkini [et al.] // J. Cutan. Aesthet. Surg. – 2014. – Vol. 7. – P. 213–219.
8. Greco, J. The effects of autologous platelet rich plasma and various growth factors on non-transplanted miniaturized hair / J. Greco, R. Brandt. // Hair Transplant Forum International. – 2009. – P. 49–50.
9. Kang, J.-S. The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: a preliminary study / J.-S. Kang [et al.] // J. Eur. Ac. Dermatol. and Venereol. – 2014. – Vol. 28 (1). – P. 72–79.
10. Khatu, S.S. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia: Myth or an effective tool / S.S. Khatu [et al.] // J. Cutan. Aesthet. Surg. – 2014. – Vol. 7. – P. 107–110.
11. Kozłowska, U. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle / U. Kozłowska [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – 1998. – Vol. 290 (12). – P. 661–668.
12. Li, W. Subcutaneous injections of platelet-rich plasma into skin flaps modulated proangiogenic gene expression and improve survival rates / W. Li [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2012. – Vol. 129 (4). – P. 858–866.
13. Li, Z.J. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth / Z.J. Li [et al.] // Dermatol Surg. – 2012. – Vol. 38 (7 Pt 1). – P. 1040–1046.
14. Park, K.Y. Letter: Platelet-rich plasma for treating male pattern baldness / K.Y. Park [et al.] // Dermatol. Surg. – 2012. – Vol. 38 (12). – P. 2042–2044.
15. Rinaldi, F. The role of up-stimulation of growth factors in hair transplantation: improve the revascularization of transplanted hair growth mediated by angiogenesis / F. Rinaldi, E. Sorbellini, P. Bezzola // Hair Transplant Forum Int. – 2007. – Vol. 17 (4). – P. 125–127.
16. Sclafani, A.P. Platelet-rich fibrin matrix (PRFM) for androgenic alopecia / A.P. Sclafani // Facial. Plast. Surg. – 2014. – Vol. 30. – P. 219–224.
17. Sidney, L.E. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors / L.E. Sidney [et al.] // Stem Cells. – 2014. – Vol. 32 (6). – P. 1380–1389.
18. Sohn, K.C. Pitx2, a beta-catenin-regulated transcription factor, regulates the differentiation of outer root sheath cells cultured in vitro / K.C. Sohn [et al.] // J. Dermatol. Sci. – 2009. – Vol. 54 (1). – P. 6–11.
19. Takakura, N. Involvement of platelet-derived growth factor receptor-alpha in hair canal formation / N. Takakura [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 1996. – № 107 (5). – P. 770–777.
20. Uebel, C.O. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery / C.O. Uebel [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 118. – P. 1458–1467.
21. Whiting, D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenic alopecia / D.A. Whiting // J. Am. Acad. Dermatol. – 1993. – Vol. 28. – P. 755–763.
22. Whiting, D.A. Hair Growth and Disorders. Histology of the Human Hair Follicle / D. Whiting [et al.] // Springer – Verlag Berlin, Heidelberg, 2008. – P. 107–123.
23. Yano, K. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis / K. Yano [et al.] // J. Clin. Invest. – 2001. – № 107 (4). – P. 409–417.

24. Yilmazer, D. A comparison of the vascular density of VEGF expression with microvascular density determined with CD34 and CD31 staining and conventional prognostic markers in

renal cell carcinoma / D. Yilmazer, Ü. Han, B. Önal // Int. Urol. Nephrol. – 2007. – Vol. 39. – P. 691–698.

E.E. Pakhomova, I.O. Smirnova

Effects of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic alopecia

Abstract. Intradermal injections of platelet-rich plasma is proposed to be an effective treatment for androgenetic alopecia. The mechanisms by which platelet-rich plasma affects the hair follicle are still not well understood. The aim of the study was to evaluate the effect of platelet-rich plasma on the microcirculation and proliferative activity of hair follicle cells. The study included 25 men, all patients received intradermal injections of platelet-rich plasma. To obtain platelet-rich plasma, blood samples were collected from each patient into 2 tubes with an anticoagulant. Centrifugation was carried out twice. An official calcium chloride solution was used as an activator. The course of treatment consisted of 4 procedures with an interval of 4 weeks between each procedure. The clinical efficacy of the therapy was evaluated by the dynamics of morphometric indicators of hair growth. Immunohistochemical examination was performed on vertical paraffin sections. All studies were performed before and after 4 months after treatment. Against the background of treatment with platelet-rich plasma hair density and average hair diameter increased by 12% ($p=0,000067$ and $p=0,001947$ respectively), the share of vellus hair decreased by 17% ($p=0,002225$), and the proportion of telogen hair by 16% ($p=0,02836$). Significant positive changes were absolute and relative values of CD34 expression area ($\Delta 287\%$, $p=0,0001$, and 325% , $p=0,0003$ respectively), and the absolute and relative values of the expression area of β -catenin ($\Delta 165\%$, $p=0,0306$ and $\Delta 96\%$, $p=0,0018$, respectively). Thus, one of the mechanisms by platelet-rich plasma in patients with androgenetic alopecia is the improvement of microcirculation and cell proliferation of the hair follicle.

Key words: androgenetic alopecia, intradermal injections of platelet-rich plasma, morphology of hair, immunohistochemical examination of hair, Beta-catenin, phototrichogram, microcirculation of the hair follicle, anagen, telogen, vellus.

Контактный телефон: +7-921-932-33-41; e-mail: spbciv@mail.ru