



Протеогликаны – новые возможности терапии алопеции



Актуальность проблемы алопеции связана не только с возрастанием ее распространенности, отсутствием ясной картины патогенеза, но и недостаточной эффективностью лечения. Одному из наиболее перспективных современных направлений в трихологии – заместительной терапии протеогликанами – было посвящено выступление профессора кафедры дерматовенерологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, д.м.н. Елены Александровны АРАВИЙСКОЙ на сессии «Новое в терапии», организованной компанией «Гленмарк» в рамках конгресса Русского общества исследования волос (Санкт-Петербург, 22 июня 2019 г.). В своем выступлении докладчик на примере препарата Нуркрин продемонстрировала роль протеогликанов в нормализации цикла роста волос.

По мнению профессора Е.А. Аравийской, для того чтобы понять, что такое протеогликаны, нужно вспомнить особенности строения дермы. Дерма представлена двумя слоями, нечетко отграниченными друг от друга: сосочковым и сетчатым. Сосочковый слой образован рыхлой соединительной тканью, сетчатый – плотной неоформленной волокнистой. В состав дермы входят разные клеточные элементы, межклеточный матрикс, волокна. Межклеточный матрикс (основное вещество) имеет аморфное строение и обладает низкой электронной плотностью. Он состоит из белков (коллагена и эластина), гликозаминогликанов (ГАГ), гликопротеинов и протеогликанов¹.

В межклеточном матриксе происходит сборка коллагеновых волокон из коллагена. Коллаген представляет собой комплекс из 11 белков. Он является основой соединительной ткани и обеспечивает ее прочность, а также эластичность. У взрослых преобладает коллаген 1-го типа, у детей – 3-го типа.

Эластин – основной структурный протеин эластических волокон (2–3% сухого веса кожи). Он синтезируется фибробластами и эндотелиальными клетками. Эластические волокна, которые образуются в межклеточном пространстве из эластина, связываются с коллагеновыми волокнами и гиалуроновой кислотой, создавая трехмерную структуру кожи. Гиалуроновая кислота – несulfатированный ГАГ, который синте-

зируется энзимным комплексом плазматических мембран. В семейство ГАГ также входят sulfатированные ГАГ, которые синтезируются в комплексе Гольджи фибробластов. Биологическая роль ГАГ заключается во взаимодействии с молекулами коллагена, удержании воды и др.¹

Все гликопротеины объединяют под одним названием «гликоконъюгаты»². Гликоконъюгаты – это белки, содержащие углеводный компонент, ковалентно присоединенный к полипептидной основе. Содержание углеводов в этих белках может варьироваться от 1 до 85%.

Биохимическая разница между гликопротеинами и протеогликанами заключается в доле углеводного компонента: у гликопротеинов она малая, у протеогликанов – большая. У гликопротеинов

¹ Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Ястребов В.В. Строение и функции кожи и слизистых оболочек // Дерматовенерология / под ред. Е.В. Соколовского. СПб.: СпецЛит, 2017. С. 14–22.

² Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. М.: Лаборатория знаний, 2018



Конгресс Русского общества исследования волос

доля углеводов в среднем составляет 15–20%. Они не содержат урсонных кислот, их углеводные цепи короткие. Спектр функций гликопротеинов довольно широкий – от структурной, защитной, рецепторной, гормональной до ферментативной и транспортной. У протеогликанов на долю углеводов приходится 80–85%. Протеогликаны отличаются наличием урсонных кислот (в частности, глюконовой кислоты, глюкозамина, галактозамина), длинными углеводными цепями. Связь с белком происходит через серин и аспарагин².

Согласно классическим представлениям, функциями протеогликанов являются заполнение межклеточного пространства, удержание воды, образование коллагеновых волокон, обеспечение связи между поверхностью клеток и компонентами межклеточного матрикса.

В настоящее время установлено, что у человека в соединительной ткани насчитывается более тысячи разных видов протеогликанов. Протеогликаны связываются с рядом других белков, в том числе с факторами роста. Это приводит к локализации факторов роста на специфических участках тканей и защите их от деградации внеклеточными протеазами^{3,4}.

С возрастом состав протеогликанов изменяется. Как следствие, содержание свободной воды в дерме повышается.

Далее профессор Е.А. Аравийская кратко охарактеризовала строение волоса. Волос состоит из стержня, выступающего над кожей, и кор-

ня, расположенного в волосяном фолликуле, погруженном внутрь дермы и подкожной жировой клетчатки. Волосяной фолликул окружен соединительнотканной волосяной сумкой.

Согласно результатам исследований, волосяной фолликул является резервуаром стволовых клеток эпидермиса (bulge)^{1,4}. Фолликул подвержен циклическим изменениям. Реорганизация волосяного фолликула происходит в результате серии индукционных взаимодействий между клетками мезенхимы и эпителия. Мезенхимные клетки в сосочках волоса инициируют его рост.

Важная роль в индуцировании разных фаз жизни волосяного фолликула отводится таким факторам, как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), фактор роста фибробластов 7 (EGF-7), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Факторы роста подразделяют на анагенпромотирующие и апоптозпромотирующие⁵. Среди анагенпромотирующих особое внимание уделяется Wnt. Данное название образовалось в результате объединения названий двух генов – Wg + Int. Ген Wg (wingless) открыт у дрозофилы, мутация в гене подавляет развитие крыльев. Ген Int – гомологичный ген позвоночных, связан с развитием раковых опухолей.

Wnt – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, который регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток^{6,7}. Активация сигнального пу-

ти Wnt необходима для развития волосяного фолликула.

В ряде исследований была показана роль лиганда Wnt-7, одного из компонентов сигнального пути, в формировании новых фолликулов. Так, в экспериментальных исследованиях у мышей выявлена гиперэкспрессия Wnt-7. Как следствие, увеличение в два раза площади, на которой формировались новые волосяные фолликулы. При срыве Wnt-сигнализации отмечалась задержка волосяного фолликула в фазе телогена и, как следствие, прекращение роста волос⁷⁻⁹. Поэтому активаторы Wnt-сигнализации могут рассматриваться как потенциальные средства против алопеции. Роль протеогликанов в регуляции процесса роста волоса разнообразна. Протеогликаны формируют определенную микросреду в волосяном фолликуле с резервуаром факторов роста, способствующих поддержанию гомеостаза и контролю регенерации волосяных фолликулов¹⁰.

В регулировании цикла развития волосяного фолликула участвуют такие специфические протеогликаны, как версикан, декорин, синдекан. Версикан способен увеличивать или подавлять биологическую активность секретируемых факторов роста. Синдекан регулирует Wnt-сигнальный путь. Декорин – ряд факторов роста волоса^{3,4}.

Версикан участвует в фазе анагена. Установлено, что пик содержания версикана приходится именно на эту фазу. Во время катагена и телогена его уровень значительно уменьшается¹¹. Результаты

³ Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. и др. Физиология волосяных фолликулов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18. № 3. С. 51–54.

⁴ Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // *Physiol. Rev.* 2001. Vol. 81. № 1. P. 449–494.

⁵ Messenger A.G. Hair through the female life cycle // *Br. J. Dermatol.* 2011. Vol. 165. Suppl. 3. P. 2–6.

⁶ Yang Y. Wnt signaling in development and disease // *Cell Biosci.* 2012. Vol. 2. № 1. P. 14.

⁷ Lie D.C., Colamarino S.A., Song H.J. et al. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis // *Nature.* 2005. Vol. 437. № 7063. P. 1370–1375.

⁸ Chen D., Jarrell A., Guo C. et al. Dermal β -catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation // *Development.* 2012. Vol. 139. № 8. P. 1522–1533.

⁹ Ito M., Yang Z., Andl T. et al. Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding // *Nature.* 2007. Vol. 447. № 7142. P. 316–320.

¹⁰ Rahmani M., Wong B.W., Ang L. et al. Versican: signaling to transcriptional control pathways // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006. Vol. 84. № 1. P. 77–92.

¹¹ Westgate G.E., Messenger A.G., Watson L.P., Gibson W.T. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin // *J. Invest. Dermatol.* 1991. Vol. 96. № 2. P. 191–195.



последних исследований свидетельствуют, что селективная активация промотора версикана во время развития волосяного фолликула может стимулировать его переход в фазу анагена. Даже одна цепочка версикана способна стимулировать анагеновую фазу¹².

Декорин регулирует трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF), IGF-1 HGF и является сигнальной молекулой для всех известных участников жизненного цикла волосяного фолликула, а также действует как индуктор фазы анагена⁴. Установлено, что декорин высоко экспрессируется в области bulge. С возрастом его экспрессия в области bulge снижается, и одновременно уменьшается уровень KRT⁺-стволовых клеток. Следовательно, декорин – это важный регулятор активности стволовых клеток¹³.

Семейство синдеканов, в частности синдекан 1, также регулирует активность фазы анагена, его активность снижается по мере инволюции фолликула⁴. Уровень протеогликанов может снижаться не только с возрастом, но и под воздействием факторов экспозомы, таких как стресс¹⁴.

Нарушение регуляции роста волоса может быть связано с удлинением фазы телогена, укорочением фазы анагена, наличием аутоиммунного воспаления и т.д. Поэтому для лечения алопеции нужны универсальные средства, позволяющие нормализовать естественный цикл роста волос.

Заместительная терапия протеогликанами – это перспективный

и современный подход к решению проблемы выпадения волос.

Нуркрин – универсальное средство нового поколения для заместительной терапии разных форм алопеции, способствующее нормализации естественного цикла роста волос. Благодаря курсовому приему продукта Нуркрин волосяные фолликулы, находящиеся в фазе телогена, получают структурные компоненты, необходимые для инициации фазы роста. Как следствие, нормализуется соотношение волосяных фолликулов, находящихся в фазах анагена и телогена, интенсивность выпадения волос снижается. Кроме того, увеличение продолжительности фазы роста позволяет сохранить активные фолликулы. Это приводит к восстановлению роста здоровых волос¹¹.

Продукты Нуркрин производятся в Европе (в Дании), разработаны как для женщин, так и для мужчин. Продукты Нуркрин широко применяются по всему миру и высоко ценятся профессионалами в сфере восстановления волос, с 2018 г. введены в практику российских специалистов.

Восстановление естественного цикла роста волоса обычно происходит в течение шести месяцев. В связи с этим рекомендуется проводить курсовой прием Нуркрина в течение указанного периода.

В состав Нуркрина входит уникальный комплекс Марилекс (фракционированный рыбный экстракт со специфическими лектикановыми протеогликанами). Комплекс содержит компоненты,

структурно связанные с гидратированным матриксом кожи и волосяных фолликулов. Он богат версиканом, декорином и синдеканом, которые являются составными компонентами кожного сосочка и уникальными стимуляторами роста волосяного фолликула. Таким образом, Марилекс содержит компоненты, стимулирующие цикл роста волосяного фолликула. Помимо этого в состав Нуркрина входят биотин и витамин С, обеспечивающие корни волос питательными веществами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано преимущество продукта Нуркрин перед плацебо. Так, после шестимесячной терапии Нуркрином количество волос у пациентов увеличилось на 35,7%, плацебо – только на 1,5%¹⁵.

Результаты клинических исследований подтвердили биодоступность протеогликанов, входящих в состав Нуркрина. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что прием специфических протеогликанов, входящих в состав Нуркрина, может привести к улучшению функции и оптимизации жизненного цикла волосяных фолликулов^{16, 17}.

«Протеогликаны – важные компоненты межклеточного матрикса дермы, регулирующие цикл роста волос. Поэтому при выпадении волос можно использовать препарат Нуркрин в качестве универсальной заместительной терапии», – подчеркнула профессор Е.А. Аравийская в заключение. ●

¹² Kishimoto J., Ehama R., Wu L. et al. Selective activation of the versican promoter by epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 13. P. 7336–7341.

¹³ Miyachi K., Yamada T., Kawagishi-Hotta M. et al. Extracellular proteoglycan decorin maintains human hair follicle stem cells // J. Dermatol. 2018. Vol. 45. № 12. P. 1403–1410.

¹⁴ Thom E. Stress and the hair growth cycle: cortisol-induced hair growth disruption // J. Drugs Dermatol. 2016. Vol. 15. № 8. P. 1001–1004.

¹⁵ Thom E., Wadstein J., Thom E.W., Kingsley D.H. Treatment of hair thinning and hair ageing with specific lectican and leucine proteoglycans. A review // J. Appl. Cosmetol. 2014. Vol. 32. P. 105–115.

¹⁶ Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. 2002. Vol. 10. № 10. P. 768–777.

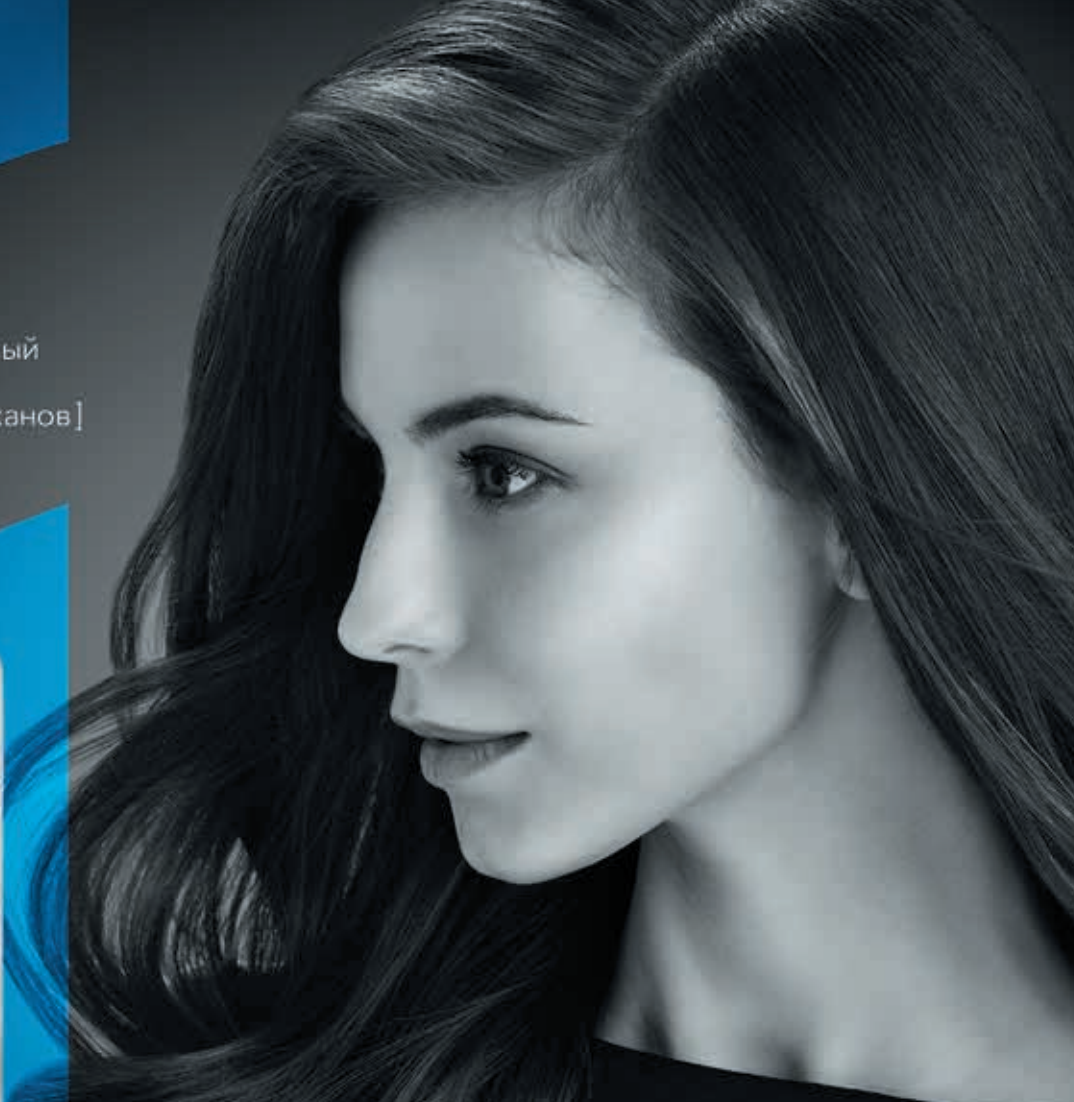
¹⁷ Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. 2003. Vol. 11. № 6. P. 433–441.



Эксклюзивный комплекс [протеогликанов]



Реклама



Nourkrin®

with MARILEX

Более 80% потребителей отметили снижение выпадения и рост новых волос¹

¹ Среди участников опроса. Кингсли Генри Д., Том Э. Косметические лечебные средства для волос улучшают качество жизни у женщин с выпадением волос по женскому типу. Журнал прикладной косметологии, № 30, апрель/июнь 2012, стр. 49-59.

² Золотая медаль Всемирного общества трихологии.

³ Сделано в Европе.

RUS-036-NUR-05-19 - KV

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

 **glenmark**

ООО «ГЛЕНМАРК ИМПЭКС» РОССИЯ, 115114, МОСКВА, УЛ. ЛЕТНИКОВСКАЯ, Д. 2, СТР. 3,
БИЗНЕС-ЦЕНТР «ВИВАЛЬДИ ПЛАЗА», 2 ЭТАЖ, ТЕЛЕФОН / ФАКС: +7 (499) 951-00-00 ДОБ. 7702/7703
WWW.GLENMARKPHARMA.COM WWW.GLENMARK-PHARMA.RU