



# Специфические протеогликаны волосяных фолликулов – новая парадигма в трихологии

В рамках XVI Научно-практической конференции ассоциации «Профессиональное общество трихологов» прозвучали доклады при поддержке компании «Гленмарк». Ведущие специалисты в области дерматологии и трихологии обсудили актуальные вопросы применения продукта на основе специфических протеогликанов в составе комплексной терапии алопеции различного генеза. По мнению экспертов, заместительная протеогликановая терапия продуктом Нуркрин® – перспективный и эффективный подход к решению проблемы выпадения волос как у мужчин, так и у женщин.

## Новые тренды в трихологии

Президент ассоциации «Профессиональное общество трихологов», д.м.н. Аида Гусейхановна ГАДЖИГОРОЕВА отметила, что внедрение в клиническую практику микроскопических методов диагностики многократно улучшило точность определения заболеваний кожи и волос. В частности, трихоскопия позволяет быстро, без применения инвазивных методов поставить правильный диагноз и назначить правильную терапию.

Кроме того, А.Г. Гаджигороева обратила внимание аудитории на то, что в современной клинической практике рутинным методом лечения уже стала аутологичная сигнальная стимуляция роста волос с использованием плазмы, обогащенной тромбоцитами (Platelet-Rich Plasma – PRP). Факторы роста, высвобождаемые тромбоцитами после их активации, способствуют пролиферации, делению и стимуляции обменных процессов в клетках волосяного фолликула, что приводит к усилению роста волос.

Терапевтические эффекты аутологичной сигнальной стимуляции роста волос зависят не только от целостности и жизнеспособности тромбоцитов при их активации, но и от комбинации компонентов и факторов роста.

Данный метод терапии не позволяет создать фолликул *de novo*. Однако он способствует восстановлению функциональности фолликула.

Обогащенную тромбоцитами плазму можно назначать при алопециях разной этиологии как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими видами лечения<sup>1</sup>.

Еще одним современным направлением в трихологии является аутологичная стромально-васкулярная активация роста волос. Суть этого метода заключается в выделении фракции стромально-васкулярных клеток человека путем механического центрифугирования образца пункционного биоптата из кожи головы (без культивации) с последующей инъекцией этих клеток в лысеющие зоны скальпа.

Этот метод доказал свою эффективность в сочетании с другими методами лечения.

При алопециях разного вида перспективной также считается заместительная терапия протеогликанами.

Протеогликаны – компоненты клеточной мембраны. Они формируют гликокаликс, или внеклеточный матрикс, – обогащенную углеводами периферическую зону внешнего поверхностного покрытия мембраны большинства эукариотических клеток. Помимо протеогликанов в состав гликокаликса входят гликопротеины и гликолипиды.

С гликокаликсом на поверхности клеток связываются компоненты матрикса, которые в свою очередь связаны с липидами и протеинами клеточной мембраны, что и образует индивидуальный клеточный поверхностный слой. Эти структуры важны для передачи информации внутрь и изнутри клетки.

Результаты исследований свидетельствуют, что протеогликаны и остатки их гликанов способны регулировать развитие волосяного фолликула<sup>2</sup> (рис. 1).

Ключевыми фолликулярными протеогликанами являются версикан,

<sup>1</sup> Ehrenfest D.M.D., Bielecki T., Mishra A. et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes // Curr. Pharm. Biotechnol. 2012. Vol. 13. № 7. P. 1131–1137.

<sup>2</sup> Inui S., Itami S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer // Exp. Dermatol. 2014. Vol. 23. № 8. P. 547–548.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

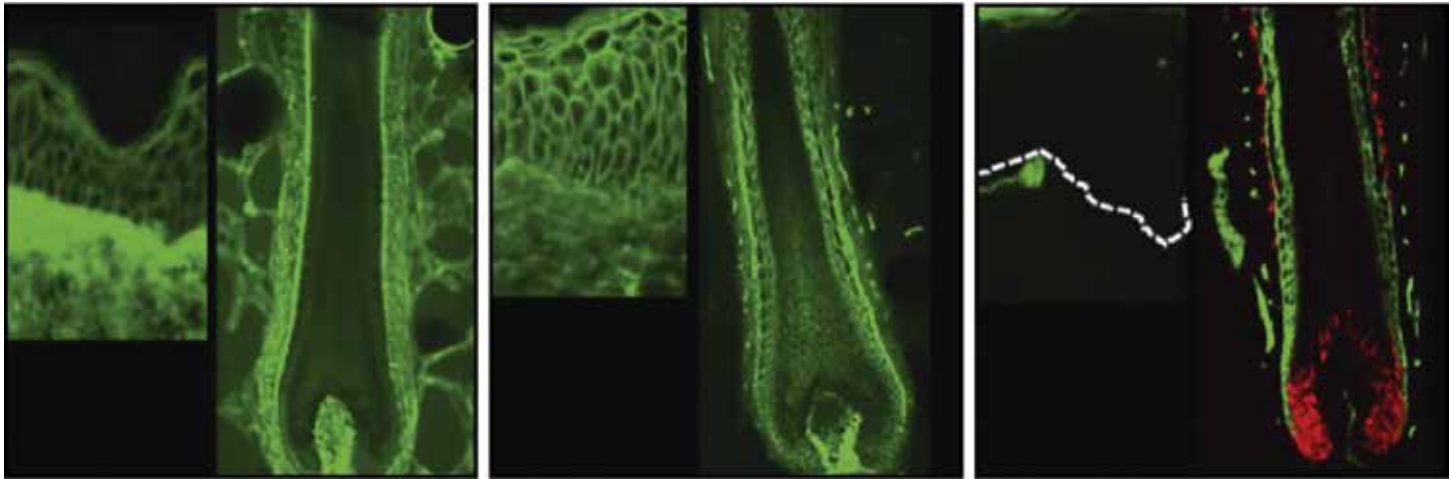


Рис. 1. Флуоресцентная микроскопическая картина распределения протеогликанов в волосяном фолликуле и дермальном сосочке

декорин и синдекан. Версикан экспрессируется в каждом сосочке, а также проксимальных частях оболочки соединительной ткани фолликула и активно проявляется в момент анагенового роста волосяного фолликула. Декорин идентифицируется в каждом сосочке и фолликулярной выпуклости. Он функционирует как компонент ниши стволовых клеток. Снижение его синтеза связано со старением волос<sup>3</sup>. Синдекан 1 специфичен для эпителиальных частей волосяного фолликула, наружных и внутренних корневых оболочек. Данный протеогликан ассоциируется с фазой анагена<sup>4</sup>.

Открытие роли протеогликанов в регуляции цикла роста волос привело к разработке продукта Нуркрин, содержащего эксклюзивный комплекс MARILEX®. В комплекс MARILEX® входят специфические протеогликаны (версикан, декорин, синдекан 1), которые по форме, размеру, соотношению, молекулярной массе, боковым цепям гликозаминогликана и биологической функциональности имитируют протео-

гликаны волосяных фолликулов. Таким образом, продукт Нуркрин является природным источником ключевых протеогликанов и может использоваться для заместительной протеогликановой терапии при разных видах выпадения волос.

Далее А.Г. Гаджигороева проанализировала новые подходы к лечению андрогенетической и гнездовой алопеции. В частности, выступающая подчеркнула целесообразность применения при андрогенетической алопеции миноксидила в капсулах, так как доказана его эффективность для поддержания и стимулирования роста волосяных фолликулов. Однако при использовании препарата отмечаются такие побочные реакции, как отек ног, выпадение волос, гипертрихоз тела, усиление роста волос на подбородке<sup>5</sup>.

Новой терапевтической опцией для пациентов с андрогенетической алопецией является раствор для наружного применения на основе класкотерона – прямого ингибитора связывания тестостерона с местными рецептора-

ми андрогенов волосяного фолликула. Исследования его эффективности при лечении андрогенетической алопеции продолжаются.

В отличие от андрогенетической алопеции гнездовая алопеция проявляется очаговой или более обширной потерей волос, вплоть до полного исчезновения по всему кожному покрову. Иногда в патологический процесс вовлекаются ногти, что свидетельствует о тяжелой форме болезни. Этиология заболевания до сих пор неизвестна. Однако ряд авторов не исключают возможность аутоиммунной природы патологии. На данный момент времени получены доказательства патогенной роли интерферона  $\gamma$ , Th-1 и -2, интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13, ИЛ-23/Th-17, Th9-/ИЛ-9. Кроме того, установлено снижение уровня кератинов в волосах на разных хронологических стадиях гнездовой алопеции. Текущие клинические испытания с использованием узконаправленной терапии позволили уточнить роль каждого цитокинового пути в формировании фенотипа заболевания<sup>6</sup>.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Malgouries S., Thibaut S., Bernard B.A. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 158. № 2. P. 234–242.

<sup>5</sup> Pirmez R., Salas-Callo C.I. Very-low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia: A study with quantitative trichoscopic documentation // J. Am. Acad. Dermatol. 2020. Vol. 82. № 1. P. e21–e22.

<sup>6</sup> Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. A novel therapeutic paradigm for patients with extensive alopecia areata // Expert. Opin. Biol. Ther. 2016. Vol. 16. № 8. P. 1005–1014.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

В патогенезе гнездой алопеции также подтверждена роль янус-киназа (JAK). Они участвуют в активации и циркуляции провоспалительных цитокинов. Так, интерферон  $\gamma$  через рецептор на фолликулярной эпителиальной клетке стимулирует

секрецию ИЛ-15 через JAK-1 и JAK-2. В свою очередь ИЛ-15 связывается с рецепторами на поверхности Т-клетки и через JAK-1 и JAK-3 стимулирует секрецию интерферона  $\gamma$ . Ингибиторы JAK разрывают этот порочный круг на двух участках

и прерывают циркуляцию патогенных цитокинов.

На сегодняшний день разработаны и проходят клинические испытания таргетные препараты на основе ингибиторов JAK для лечения гнездой алопеции.

### Патогенетическая целесообразность использования заместительной протеогликановой терапии у пациентов с алопецией

Следующий доклад А.Г. Гаджигороевой был посвящен патогенетической целесообразности использования заместительной терапии у пациентов с разными видами алопеции. Выступающая подчеркнула, что протеогликанов играют важную структурную, функциональную и регуляторную роль в цикле развития волосяного фолликула, контролируя связь мезенхимы и эпителия для модуляции морфогенов, факторов роста, нуклеопептидов и других веществ и обеспечивая нормаль-

ный баланс сигнальных молекул. Волосяные фолликулы экспрессируют уникальный состав протеогликанов, который отличается от состава дермального окружения. При этом распределение специализированных протеогликанов значительно меняется в течение цикла роста волоса<sup>7,8</sup>. Как правило, они экспрессируются в фазе анагена (рис. 2). Их активность снижается в фазе катагена и утрачивается в фазе телогена.

Как уже отмечалось, среди протеогликанов ключевое значение имеют версикан, декорин и синдекан 1.

Версикан максимально представлен в зрелых волосяных фолликулах. Наибольшая экспрессия данного протеогликана отмечается в фазе анагена. Она постепенно уменьшается в фазе катагена и полностью утрачивается в фазе телогена. В зоне bulge экспрессия версикана постоянна.

Экспрессия версикана в волосяном сосочке снижается по мере взросления организма, что предполагает ее мощную связь с развитием сенильной алопеции<sup>9</sup>.

При андрогенетической алопеции экспрессия версикана уменьшена в пушковых волосах вследствие действия андрогенов. Исследования на клеточных моделях показали, что принудительная экспрессия молекул версикана частично восстанавливает ин-

дуктивность клеток дермального сосочка во время реконструкции молекул кожи *in vitro*, что демонстрирует ключевую роль версикана в росте волос и *in vivo*, и *in vitro*, а именно инициирование регенерации волос в ответ на сигнал, идущий от клеток дермального сосочка до стволовых клеток фолликула.

Синдекан 1 регулирует сигналы адгезии, миграции и роста посредством растворимых лигандов внеклеточного матрикса. Он служит низкоаффинным рецептором для большого количества факторов роста, защищая их от разрушения. Кроме того, данный протеогликан модулирует Wnt-сигнальный каскад, который признан основополагающим в анагеном росте фолликула<sup>10</sup>.

Синдекан 1 участвует в регулировании различных циклических процессов, происходящих в волосяном фолликуле, как с помощью рецепторных, так и с помощью пострецепторных механизмов.

Декорин экспрессируется в сальной железе и волосяном фолликуле, высоко экспрессирован в зоне bulge. Декорин блокирует действие разных эпидермальных факторов роста с отрицательными эффектами в отношении волосяного фолликула. Так, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , который помимо ингибирования роста волоса может активировать местный синтез андрогенов, угнетает эпидермальный фактор роста, который также участвует в реализации

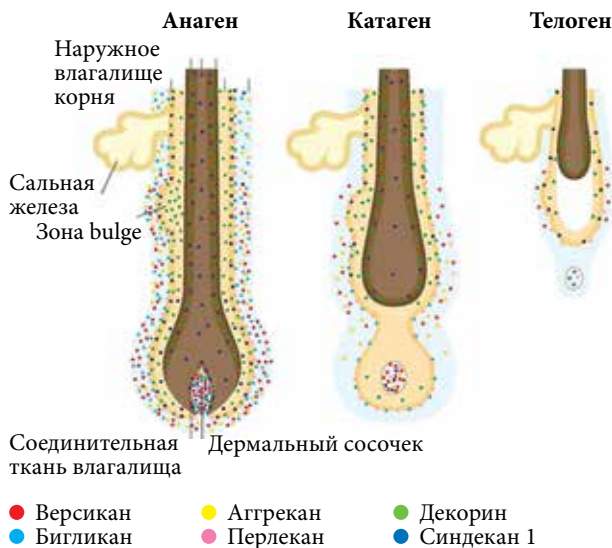


Рис. 2. Представленность фолликулярных протеогликанов в разных фазах роста волос

<sup>7</sup> Soma T., Tajima M., Kishimoto J. Hair cycle-specific expression of versican in human hair follicles // J. Dermatol. Sci. 2005. Vol. 39. № 3. P. 147–154.

<sup>8</sup> Maniopoulos E., Bonovas S., Sitaras N. Isolation and quantification of glycosaminoglycans from human hair shaft // Ann. Dermatol. 2016. Vol. 28. № 5. P. 533–539.

<sup>9</sup> Jo S.J., Kim J.Y., Jang S. et al. Decrease of versican levels in the follicular dermal papilla is a remarkable aging-associated change of human hair follicles // J. Dermatol. Sci. 2016. Vol. 84. № 3. P. 354–357.

<sup>10</sup> Contreras H.R. Syndecans in the diagnosis and prognosis of prostate cancer // Rev. Med. Chil. 2010. Vol. 138. № 1. P. 95–101.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

процессов при андрогенетической алопеции<sup>11</sup>.

С возрастом снижается экспрессия декорина, а также KRT15-позитивных стволовых клеток волосяного фолликула. Уменьшение их количества считается причиной старческой алопеции. В ряде исследований установлено, что декорин функционирует как компонент ниши стволовых клеток, а дефицит стволовых клеток в волосяном фолликуле, вызванный снижением экспрессии декорина, может быть причиной возрастного выпадения волос<sup>12</sup>.

Экзогенное введение декорина ускоряет наступление фазы анагена и задерживает переход фолликула в фазу катагена.

Согласно современным представлениям, наиболее значимыми факторами развития андрогенетической алопеции являются 5- $\alpha$ -редуктаза и дигидротестостерон. Однако у женщин эффект андрогенов не может быть признан единственным этиологическим фактором, поскольку этот тип потери волос отмечается и у лиц с синдромом полной нечувствительности к андрогенам<sup>13</sup>. В патогенезе андрогенетической алопеции у женщин большая роль отводится 17- $\beta$ -эстрадиолу и пролактину<sup>14</sup>. При андрогенетической алопеции активация андрогеновых рецепторов приводит к блокаде Wnt- $\beta$ -катенин-сигнального пути. Усиливается выработка трансформирующего фактора роста  $\beta$ , который инициирует фазу катагена и процессы фиброобразования. Про-

теогликаны (синдекан 1, бигликан, декорин) стимулируют Wnt- $\beta$ -катенин-сигнальный путь<sup>15</sup>.

Таким образом, медиатором индуцированной половыми гормонами дисфункции дермального сосочка при андрогенетической алопеции является снижение синтеза протеогликанов клетками волосяного фолликула.

Как отметила А.Г. Гаджигороева, применение продукта Нуркрин с запатентованным комплексом MARILEX® в качестве заместительной протеогликановой терапии доказало эффективность не только при андрогенетической алопеции, но и при других типах выпадения волос. Рекомендованная схема приема средства: по одной таблетке два раза в день в течение четырех – шести месяцев.

Далее выступающая представила пример использования продукта Нуркрин в комплексной терапии андрогенетической алопеции. Пациент с андрогенетической алопецией получал лечение миноксидилом 5% два раза в день наружно в сочетании с введением обогащенной тромбоцитами плазмы и приемом продукта Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение пяти месяцев. Данная терапия предотвращала выпадение волос и способствовала возобновлению их роста. Такой комплексный подход привел к нормализации цикла роста волос уже через три месяца лечения.

Заместительную терапию протеогликанов можно применять и при телогеновой алопеции. Эф-

фекты протеогликанов могут быть направлены на индукцию фазы анагена с отсрочением фазы телогена. Они могут использоваться для профилактики стрессовой или лекарственной телогеновой алопеции и, возможно, лечения синдрома короткого анагена.

Данные исследований подтвердили связь между развитием сенильной алопеции и снижением уровня протеогликанов. Версикан и декорин участвуют в регуляции синтеза коллагена. С возрастом уменьшается не только синтез протеогликанов, но и их качество. Сокращение синтеза протеогликанов может быть обусловлено возраст-ассоциированным снижением уровня эстрогенов.

С концентрацией протеогликанов связывают не только процесс старения, но и процесс истончения капилляров<sup>9</sup>. Заместительная терапия протеогликанов, в частности версиканом и декорином, замедляла процесс старения капилляров, обусловленный внешними и внутренними механизмами<sup>16</sup>.

Протеогликаны также используют для проведения регенеративных медицинских процедур. Установлено, что версикан стимулирует выработку эластина, способствует ангиогенезу. Повышенная экспрессия синдекана активирует миграцию кератиноцитов и эндотелиальных клеток. Декорин рассматривается в качестве терапевтической опции для предотвращения патологического рубцевания в регенеративной медицине<sup>17,18</sup>.

<sup>11</sup> Paus R., Langan E.A., Vidali S. et al. Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives // Trends Mol. Med. 2014. Vol. 20. № 10. P. 559–570.

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Cousen P., Messenger A. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome // Br. J. Dermatol. 2010. Vol. 162. № 5. P. 1135–1137.

<sup>14</sup> Langan E.A., Paus R. Female pattern hair loss: beyond an androgenic aetiology? // Br. J. Dermatol. 2010. Vol. 163. № 5. P. 1140–1141.

<sup>15</sup> Pataki C.A., Couchman J.R., Brabek J. Wnt signaling cascades and the roles of syndecan proteoglycans // J. Histochem. Cytochem. 2015. Vol. 63. № 7. P. 465–480.

<sup>16</sup> Erling T., Wadstein J., Thom W., Kingsley D. Treatment of hair thinning and hair ageing with specific lectican and leucine proteoglycans. A review // J. Appl. Cosmetol. 2014. Vol. 32. № 1. P. 105–115.

<sup>17</sup> Ghatak S., Maytin E.V., Mack J.A. et al. Roles of proteoglycans and glycosaminoglycans in wound healing and fibrosis // Int. J. Cell. Biol. 2015.

<sup>18</sup> Walimbe T., Panitch A. Proteoglycans in biomedicine: resurgence of an underexploited class of ECM molecules // Front. Pharmacol. 2020. Vol. 10. ID 1661.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

В заключение А.Г. Гаджигороева отметил, что использование продукта Нуркрин в составе комплексной терапии целесообразно при андро-

генетической алопеции (мужской и женский тип), сенильной алопеции, алопеции, вызванной ишемией. Кроме того, он эффективен

в сочетании с регенеративными методами лечения (пересадка волос, стромально-васкулярная активация роста волос).

### Протеогликаны как биологически активные вещества

Как отметил профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Александр Сергеевич ДУХАНИН, протеогликаны – сложные протеины, на 5–10% состоящие из белка с высокой степенью гликозилирования и на 90–95% – из углеводов. Протеогликаны представляют собой сердцевинный белок, декорированный углеводными цепочками, или гликозаминогликанами. Гликозаминогликаны представлены гепарансульфатом, дерматансульфатом, хондроитин сульфатом. Гиалуроновая кислота также относится к гликозаминогликанам с высокой молекулярной массой (> 1000 кДа), но отличается от них отсутствием сульфатирования<sup>19</sup>. В зависимости от строения и функций выделяют четыре основных класса протеогликанов: внутриклеточные, поверхностные (трансмембранные), перичеллюлярные и внеклеточные<sup>20</sup>. В жизнеобеспечении волоса фолликула наиболее значимую роль играют такие протеогликаны, как версикан, декорин и синдекан. Версикан и декорин являются внеклеточными протеогликанами, тогда как синдекан I – трансмембранным протеогликаном. Синдеканы, ассоциированные с мембраной, служат низкоаффинными рецепторами большого количества факторов роста, за-

щищающими их от разрушения, в частности эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов. Наряду с буферной протективной активностью синдеканы активируют факторы роста за счет контроля их димеризации. Доказано, что синдеканы модулируют Wnt-сигнальный каскад. Таким образом, реализуется двухуровневый механизм регуляции цикла развития волоса фолликула: рецепторный и пострецепторный. Следует отметить, что синдекан I преимущественно определяется в эпителиальных клетках волоса фолликула. Трехдоменная структура (G1–G3) версикана обеспечивает одновременную реализацию нескольких задач. Версикан индуцирует фазу анагена за счет концевой домена, который содержит повторы пептидной последовательности, подобной эпидермальному фактору роста. Наличие домена G1 обуславливает его способность регулировать клеточную адгезию и участвовать в межклеточном взаимодействии фибробластов и эпителия. Максимальные уровни версикана определяются в фазе анагена в богатых протеогликанами мезенхимальных частях фолликула – дермальном сосочке. Декорин – небольшая по меркам внеклеточных протеогликанов и высоколабильная молекула. Связываясь с интегриновыми рецепторами, декорин влияет на проведение сигнального пути инсулиноподобного фактора роста, тем самым способствуя индукции

анагена. Блокируя трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , который является индуктором апоптоза и катагена, декорин оказывает выраженное антиапоптотическое воздействие и обеспечивает поддержание фазы анагена.

По словам докладчика, распад протеогликанов происходит в межклеточном матриксе соединительной ткани под действием ферментов, прежде всего протеиназ и гликозидаз. В проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта протеогликаны устойчивы к действию гидролаз, но чувствительны к бактериальным ферментам толстой кишки<sup>20</sup>. Что отличает природные биоактивные молекулы, к которым относятся протеогликаны, от ксенобиотиков? Ксенобиотики (ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы, PPAR- $\gamma$ , ингибиторы JAK и др.) представляют собой чужеродные для организма химические соединения, имеющие точный механизм и мишень действия. В отличие от ксенобиотиков биоактивные протеогликаны обладают плеiotропными эффектами: участвуют в активации сигнальных путей и обеспечении связи между поверхностью клеток и компонентами межклеточного матрикса. Они способны влиять сразу на несколько мишеней.

Ксенобиотики обладают заданной биодоступностью и механизмами простой диффузии. В норме их физиологическая концентрация в плазме крови должна быть равна нулю. Установлено, что на пике максимальных концентраций они способны оказывать токсическое воздействие. В отличие от ксенобиотиков биоактивные протео-

<sup>19</sup> Couchman J.R., Pataki C.A. An introduction to proteoglycans and their localization // J. Histochem. Cytochem. 2012. Vol. 60. № 12. P. 885–897.

<sup>20</sup> Iozzo R.V., Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans // Matrix Biol. 2015. Vol. 42. P. 11–55.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

### Ксенобиотики vs биоактивные протеогликаны

Вещество	Фармакокинетика	Фармакодинамика
Ксенобиотики	$C_{max}$ , $T_{max}$ , $T_{1/2}$	Эффективность равна плазменным концентрациям свободной формы
	Заданная биодоступность, механизмы простой диффузии, молекулярная масса < 500 Да	Токсическое/побочное действие развивается на пике максимальных концентраций
Биоактивные протеогликаны	Усвоение, поглощение, биологическое $T_{1/2}$ , межиндивидуальная вариабельность, регулируемая биодоступность Природные механизмы транспорта, депонирования – механизмы сопровождения/эскорта	Включение в метаболические реакции, восполнение дефицита, действие не ограничивается временем приема Плейотропный характер действия, одновременное влияние на разные звенья патогенеза

гликаны активно усваиваются и поглощаются организмом. Они характеризуются регулируемой биодоступностью (таблица). Биодоступность протеогликанов обусловлена природными механизмами депонирования. Поэтому действие протеогликанов не ограничивается временем их приема. Регуляторные протеогликаны оказывают анагенстимулирующий, анагенподдерживающий, анти-апоптотический, противовоспалительный и иммунопротективный эффекты<sup>21</sup>.

Далее профессор А.С. Духанин подробно описал так называемую дорожную карту фармацевтического продукта Нуркрин с активным комплексом MARILEX<sup>22</sup>. Она включает четыре этапа: фармацевтический, фармакокинетический, фармакодинамический и терапевтический.

На первом этапе происходит переход действующего вещества в растворимую форму. Поскольку протеогликаны, входящие в продукт Нуркрин, являются высокогидрофильными, заряженными и сульфатированными молекулами, они легко высвобождаются из матрицы таблетки.

На втором этапе происходит всасывание и абсорбция высвобо-

дившихся молекул с помощью эндоцитоза на уровне тощей и подвздошной кишки. При этом после однократного применения протеогликанов примерно 50% подвергается эндоцитозу. При длительном курсовом применении активность эндоцитоза приближается к максимальным значениям. Протеогликаны поступают в энтероциты, затем в лимфатические сосуды и возвращаются в кровеносное русло через грудной лимфатический проток, минуя печень<sup>23</sup>.

Функциональная роль протеогликанов в регуляции цикла роста волосяного фолликула продемонстрирована на третьем этапе. Речь, в частности, идет об индукции и поддержании анагена, а также модификации иммунного ответа. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации фолликулярных протеогликанов в результате различных вмешательств, например заместительной протеогликановой терапии продуктом Нуркрин, может усиливать пролиферацию и выживаемость основных популяций фолликулярных клеток и таким образом нивелировать патологические изменения механизмов инициации и поддержания анагена. Кроме того, доказаны

противовоспалительные и иммунорегуляторные свойства протеогликанов.

Прямой противовоспалительный эффект терапии протеогликанами, выделенными из хрящей глубоководных рыб, был подтвержден в нескольких экспериментальных моделях. Проксимальный отдел фолликула в фазе анагена является иммунологически привилегированной областью. Он защищен от распознавания иммунной системой, последующей инициации воспалительного ответа.

В эксперименте *in vitro* показано, что повышение экспрессии версикана обеспечивает защиту от индуцированного перекисью водорода апоптоза. В клетках, экспрессировавших версикан, отмечалось усиление адгезии и жизнеспособности в ответ на окислительный стресс по сравнению с контрольными образцами. Эта функция критична для поддержания жизнеспособности активных фолликулярных клеток в течение фазы анагена.

Кроме того, по данным исследований, при длительном приеме специфические протеогликаны можно рассматривать в качестве потенциальных пребиотиков. Так, в исследовании *in vivo*

<sup>21</sup> Духанин А.С. Критерии ответственного выбора витаминно-минерального комплекса для прегравидарной подготовки, ведения беременности и в период лактации: клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты // Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2017. № 2. С. 109–115.

<sup>22</sup> Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Д.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М.: Медицина, 2000.

<sup>23</sup> Trevaskis N.L., Kaminskas L.M., Porter C.J.H. From sewer to saviour – targeting the lymphatic system to promote drug exposure and activity // Nat. Rev. Drug. Discov. 2015. Vol. 14. № 11. P. 781–803.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

протеогликаны хряща лосося вызывали достоверное повышение популяции сахаролитических бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты из сложных гликанов. Данный класс жирных кислот относится к эффективным про-

тивовоспалительным средствам, защищающим кишечный барьер и регулирующим иммунную систему<sup>24</sup>.

Подводя итог, профессор А.С. Духанин подчеркнул, что заместительная терапия протеогликанами является одним из

перспективных направлений современной трихологии. Использование уникального продукта Нуркрин с натуральным и биодоступным комплексом MARILEX® можно рассматривать в качестве оптимальной базовой терапии разных видов алопеции.

### Предварительные результаты изучения эффективности применения комплекса MARILEX у пациентов с некоторыми видами алопеции: опыт двух столиц

В заключительной части симпозиума специалисты из Москвы и Санкт-Петербурга представили предварительные результаты исследования эффективности заместительной протеогликановой терапии продуктом Нуркрин с запатентованным комплексом MARILEX® в лечении разных видов алопеции. Клиническим опытом применения заместительной протеогликановой терапии в клинике «Институт красивых волос» (Москва) поделились А.Г. Гаджигороева и Юлия Юрьевна РОМАНОВА, младший научный сотрудник Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии, врач-дерматолог. Как отметила А.Г. Гаджигороева, протеогликаны – сложные биологически активные молекулы, которые контролируют связь мезенхимы и эпителия для модуляции морфогенов, факторов роста, нуклеотидов и других компонентов в цикле роста волос, обеспечивая таким образом нормальный баланс сигнальных молекул. В активный комплекс MARILEX®, входящий в состав продукта Нуркрин, включены основные фолликулярные протеогликаны: версикан, декорин и синдекан 1. Их эффекты направлены на иницирование и поддержание фазы

анагена, поддержание ниши стволовых клеток, цитопротекцию при ишемии или гипоксемии, потенцирование выработки коллагена, эластина, ангиогенеза и др.

Ю.Ю. Романова представила данные наблюдения больных, включенных в исследование эффективности комплекса MARILEX® (Нуркрин) при различных видах алопеции. В нем приняли участие 40 пациентов с андрогенетической алопецией, острым постковидным выпадением волос, хроническим телогеновым выпадением волос и сенильной алопецией. Наиболее многочисленную группу составили пациентки – 27 мужчин и женщин. Всем пациентам проводилась комплексная терапия с применением комплекса MARILEX® (Нуркрин). В одной группе к Нуркрину добавляли топический миноксидил 5% и PRP-терапию (n=4) или миноксидил 5% (n=4). В двух других группах – топический косметический лосьон (n=5) или метод аутологичной стромально-васкулярной активации роста волос Regenera Activa (n=8).

В течение трех месяцев на фоне комплексной терапии был получен положительный эффект. Так, у пациента с андрогенетической алопецией, который получал продукт Нуркрин, топический косме-

тический лосьон со стемоксидином в сочетании с PRP-терапией (три процедуры в месяц), отмечена тенденция к нормализации цикла роста волосных фолликулов.

По словам А.Г. Гаджигороевой, протеогликаны играют ключевую роль в регенерации кожи и волос. Версикан стимулирует выработку эластина, способствует ангиогенезу. Повышенная экспрессия синдеканов 1 и 4 в ранах активирует миграцию кератиноцитов и эндотелиальных клеток в зону регенерации. В свою очередь декорин рассматривается как терапевтическая опция для предотвращения патологического рубцевания в регенеративной медицине.

Далее Ю.Ю. Романова акцентировала внимание аудитории на вопросах сочетания PRP-терапии с применением протеогликанов и их роли в процессе регенерации. Она отметила, что, несмотря на широкую распространенность в трихологии PRP-терапии, механизм действия данного метода в отношении регенерации мало изучен. Потенциал PRP-терапии отдельно и в сочетании с декорином (ингибитором трансформирующего фактора роста β) оценивали на клетках-предшественниках мышц (миобластах) – изменение темпов пролиферации миобластов, метаболической активности, цитокинового профиля и экспрессии миогенных регуляторных факторов<sup>25</sup>.

Результаты конфокальной микроскопии подтвердили способность

<sup>24</sup> Wadstein J., Thom E., Gadzhigoroeva A. Integral roles of specific proteoglycans in hair growth and hair loss: mechanisms behind the bioactivity of proteoglycan replacement therapy with Nourkrin® with Marilex® in pattern hair loss and telogen effluvium // Dermatol. Res. Pract. 2020. Vol. 2020. ID 8125081.

<sup>25</sup> Kelc R., Trapecar M., Gradisnik L. et al. Platelet-rich plasma, especially when combined with a TGF-β inhibitor promotes proliferation, viability and myogenic differentiation of myoblasts in vitro // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 2. P. e0117302.



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

PRP-терапии и декорина стимулировать образование миофибрилл. Доказано, что PRP-терапия подавляет способствующие фиброзу цитокины, увеличивает жизнеспособность и пролиферацию клеток, а также экспрессию миогенных регуляторных факторов и способствует миогенной дифференцировке. При этом при сочетании с декорином наблюдается синергический эффект. Эти результаты свидетельствуют о том, что PRP-терапия может не только предотвращать фиброз, но и стимулировать мышечную активность, особенно в сочетании с ингибитором трансформирующего фактора роста  $\beta$ .

Данные реальной клинической практики подтверждают результаты исследований. В ходе наблюдения за пациентом с андрогенетической алопецией, получавшим Regenera Activa и Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение четырех месяцев, установлено значительное улучшение роста волос. Подобный комплексный подход оказался эффективным в плане предотвращения выпадения волос и возобновления их роста.

В группу наблюдения также вошли восемь женщин с хроническим телогеновым выпадением волос. Им проводили комплексную терапию: продукт Нуркрин + косметический стимулятор роста волос ( $n = 4$ ), Нуркрин + PRP-терапия ( $n = 1$ ), а также монотерапию продуктом Нуркрин ( $n = 3$ ). Как отметила Ю.Ю. Романова, у пациентов с хроническим телогеновым выпадением волос часто не удается выявить причины патологии. Хроническое идиопатическое телогеновое выпадение волос встречается у 30% пациентов и характеризуется доброкачественным, но невротизирующим течением (часто сопровождается повышенной тревогой, страхом облысения, сенестопатией по типу триходинии). Перед определением тактики лечения проводят дифференциальную диагностику

с начальными проявлениями андрогенетической алопеции, хроническим старением волос, психогенным выпадением волос и другими заболеваниями.

Для лечения идиопатического хронического телогенового выпадения волос используют топический миноксидил, препараты, содержащие цистеин, тиамин. На сегодняшний день рассматривается возможность применения протеогликанов как терапевтической опции для поддержания фазы анагена волосяного фолликула.

Докладчик привела клинический случай пациентки 30 лет с хроническим идиопатическим телогеновым выпадением волос. Больная указывала на выпадение волос в течение более трех лет. По этому поводу принимала биоактивные добавки. Неоднократно проходила обследование и консультировалась с врачами, но без особого успеха. После обращения в клинику пациентке была назначена PRP-терапия (две процедуры в месяц) и заместительная протеогликановая терапия продуктом Нуркрин. Через два месяца комплексной терапии у женщины зафиксировано снижение интенсивности выпадения волос.

Другая пациентка с хроническим идиопатическим телогеновым выпадением волос и повышенной тревожностью в отношении своего состояния получала терапию миноксидилом в течение шести месяцев в сочетании с заместительной протеогликановой терапией. После отмены терапии миноксидилом на фоне продолжавшейся в течение шести месяцев заместительной терапии протеогликанами жалобы на выпадение волос не предъявлялись. Кроме того, больная отмечала значительное улучшение состояния волос.

По словам Ю.Ю. Романовой, заместительную протеогликановую терапию можно рассматривать как перспективный и патогенетически обоснованный метод лечения у пациентов с сенильной алопецией. Установлено, что с возрастом

уменьшается потенциал к регенерации клеток, появляются признаки фиброза. Снижается не только синтез протеогликанов, но и их качество.

У пациентки 67 лет с сенильной алопецией, фиброзом и выраженным истончением волос применение в течение шести месяцев комплексной терапии продуктом Нуркрин и миноксидилом способствовало снижению выраженности морфологических изменений, нормализации концентрации протеогликанов в волосяных фолликулах и восстановлению естественного цикла роста волос.

Кроме того, получены данные о роли протеогликанов в выживании клеток в условиях гипоксии. Установлено, что гипоксия и микрососудистая недостаточность – патогенетические звенья постковидной потери волос, андрогенетической и ишемической алопеции. В условиях гипоксии замедляется рост волос, истончаются стержни волос, снижается густота волос и изменяется процентное соотношение фазы анагена. Декорин оказывает выраженный цитопротективный эффект при ишемии. По мнению Ю.Ю. Романовой, данные реальной клинической практики свидетельствуют, что заместительная терапия протеогликанами может быть востребована при лечении ишемической алопеции.

В заключение докладчики обсудили особенности лечения пациентов с острым постковидным выпадением волос. В клиническом примере, представленном А.Г. Гаджигоревой, пациентка с острым постковидным выпадением волос в течение четырех месяцев получала комплексное лечение топическим миноксидилом 5%, PRP и продуктом Нуркрин. За два месяца до терапии пациентка перенесла коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме с устойчивым повышением температуры тела до 39 °С. Комплексная терапия нормализовала цикл роста волос.



XVI Научно-практическая конференция ассоциации  
«Профессиональное общество трихологов»

Важно, что регуляция перехода фазы телогена в фазу анагена продолжалась и по окончании заместительной протеогликановой терапии (Нуркрин с комплексом MARILEX®).

Далее данные по эффективности применения заместительной протеогликановой терапии продуктом Нуркрин с запатентованным комплексом MARILEX® в лечении разных типов алопеции представили эксперты из Санкт-Петербурга. Как отметил в начале своего выступления президент Союза трихологов, руководитель учебно-медицинского центра «Наутилус» (Санкт-Петербург) Спартак Фанилович КАЮМОВ, Нуркрин – уникальный продукт нового поколения для нормализации и поддержания естественного цикла роста волос. Состав продуктов линии Нуркрин разработан как для женщин, так и для мужчин. В состав Нуркрина для мужчин входит эксклюзивный комплекс MARILEX®, являющийся источником специфических протеогликанов, участвующих в формировании и поддержании жизненного цикла волосяных фолликулов кожи головы, витамин С в дозе 30 мг (экстракт ацеролы), биотин в дозе 15 мкг и пажитник сенной. В отличие от мужской формулы в составе Нуркрина для женщин витамин С содержится в дозе 20 мг, при этом отсутствует пажитник.

Пажитник сенной (*trigonella foenum-graecum*) – однолетнее растение семейства бобовых. Пажитник с давних времен широко применяется в кулинарии, входит в состав популярных приправ (карри, хмели-сунели). Кроме того, доказаны его лекарственные эффекты – антигликемический и антигипоксический. Согласно данным клинических исследований, экстракт пажитника подавляет активность фермента 5-α-редуктазы у мужчин.

Далее докладчик представил ряд наблюдений из собственной клинической практики. В пер-

вом клиническом случае пациента 45 лет с хроническим телогеновым выпадением волос, обусловленным стрессовым фактором, в течение трех месяцев получала монотерапию Нуркрином. Данные фототрихограммы (обязательное трихологическое исследование при диагностике и лечении заболеваний волос) свидетельствовали об увеличении плотности роста волос в теменной зоне на 39,7%. В ходе наблюдения также были получены данные об изменении соотношения телогеновых и анагеновых волос. После лечения продуктом Нуркрин количество анагеновых волос у пациентки увеличилось с 68 до 96%. При этом пропорционально уменьшилось количество волос в фазе телогена – с 32 до 4%. Это подтверждает важную роль специфических протеогликанов в регуляции перехода волосяных фолликулов из фазы телогена в фазу анагена.

Как известно, многие здоровые женщины приходят на прием к трихологу с жалобами на выпадение и ломкость волос. В таких случаях также целесообразно назначение протеогликанового комплекса.

Нуркрин можно применять для поддерживающей терапии и профилактики потери волос в любом возрасте. У практически здоровой пациентки 46 лет с жалобами на ухудшение качества и повышенное выпадение волос применение в течение шести месяцев монотерапии продуктом Нуркрин способствовало увеличению плотности роста волос в теменной зоне на 25%. Кроме того, через шесть месяцев от начала терапии число анагеновых волос повысилось с 88 до 91%. Уже через три месяца использования Нуркрина уровень телогеновых волос снизился до 4%, а через шесть месяцев – до 9%. Важно, что через девять месяцев по окончании курса лечения Нуркрином при контрольном исследовании количество волос осталось большим, чем на старте

лечения, – 208,5 против 187,5 см<sup>2</sup>, что говорит об эффекте накопления.

Положительная динамика на фоне лечения продуктом Нуркрин была отмечена у пациентки с андрогенной алопецией и постковидным выпадением волос. После трех месяцев заместительной протеогликановой терапии фототрихограмма подтвердила снижение процента волос, находившихся в фазе телогена, в теменной и затылочной зонах – с 33 до 19 и с 40 до 24% соответственно. Лечение данной пациентки продолжается.

По словам С.Ф. Каюмова, монотерапия Нуркрином андрогенетической алопеции у мужчин также продемонстрировала преимущества в отношении улучшения плотности роста волос.

Пациент 33 лет в течение шести месяцев использовал 5%-ный лосьон миноксидила. Параллельно на шесть месяцев ему был назначен продукт Нуркрин. Через два месяца после отмены обоих препаратов контрольное обследование показало только незначительное снижение плотности роста волос. Более того, через 11 месяцев после отмены комбинированной терапии миноксидилом и Нуркрином плотность роста волос не изменилась. Полученные результаты позволили сделать вывод, что применение продукта Нуркрин способствует поддержанию и сохранению эффекта проводимой терапии.

По словам преподавателя школы трихологии «Наутилус», врача-дерматовенеролога первой категории Натальи Владимировны ПУШКИНОЙ, при диагностике и лечении алопеций используются такие информативные методы, как фототрихограмма, макросъемка и трихоскопия. Эксперт также рассказала о собственном опыте применения заместительной протеогликановой терапии с применением продукта Нуркрин.

Пациентке 47 лет с острым телогеновым постковидным выпадением



## XVI Научно-практическая конференция ассоциации «Профессиональное общество трихологов»

нием волос был рекомендован Нуркрин по две таблетки в день в течение шести месяцев. На фоне лечения плотность роста волос возросла с 134 до 192 см<sup>2</sup>. По окончании курса лечения цикл роста волос приблизился к норме, увеличилось количество волос.

У многих переболевших COVID-19 наблюдается увеличенное, а иногда паталогическое выпадение волос. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности применения продукта Нуркрин у пациентов с неконтролируемым постковидным выпадением волос.

Механизм развития постковидной алопеции имеет много общего с патогенезом гнездовой алопеции. Гнездовая алопеция – заболевание анагеновых фолликулов. Воспалительный инфильтрат атакует преимущественно пигмент-продуцирующие волосяные фолликулы III и IV фаз анагена. Воспаление прерывает фазу анагена, в том числе из-за фактора некроза опухоли – потенциального ингибитора пролиферации. Происходит дезорганизация фолликулярных меланоцитов и нарушение дифференцировки и кератинизации.

Пациентка с диагнозом «гнездовая алопеция» получала Нуркрин по одной таблетке два раза в день в течение трех месяцев. После курса терапии количество волос увеличилось, зоны облысения сократились, нормализовался цикл роста волос, появились пигментированные волосы.

Как отметила Н.В. Пушкина, наблюдение за пациентами с тяжелыми формами гнездовой алопеции также подтверждает эффективность заместительной терапии продуктом Нуркрин. Так, у пациентки с тяжелой формой гнездовой алопеции и неэффективностью стандартных методов лечения назначение длительной монотерапии Нуркрином привело к значительному улучшению состояния: началось зарастание в зонах облысения, количество волос увеличилось.

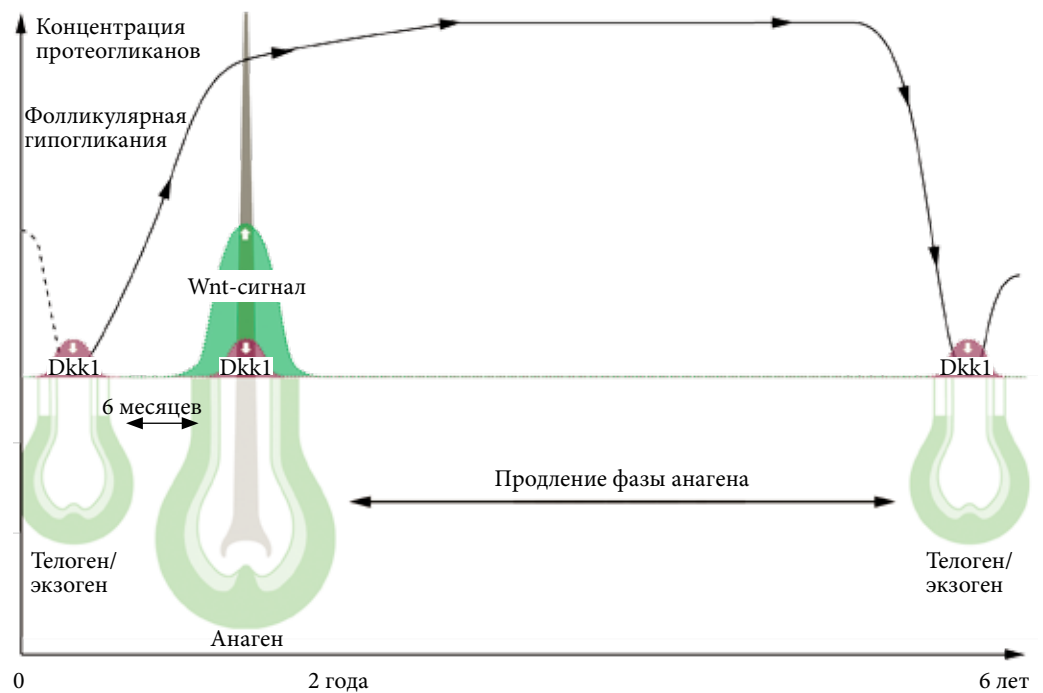


Рис. 3. Результаты заместительной терапии протеогликанами

Заканчивая свое выступление, докладчик привел пример ведения пациента 27 лет с андрогенетической алопецией, которому был назначен Нуркрин по одной таблетке два раза в день после еды в течение трех с половиной месяцев. На фоне лечения значительно увеличилась плотность роста волос. По данным трихоскопии, показатели плотности роста волос достигли 138 см<sup>2</sup> против исходных 84 см<sup>2</sup>. При этом отмечено появление юных волос. Таким образом, результаты наблюдений в реальной клинической практике позволяют утверждать, что заместительная терапия протеогликанами может быть востребована при лечении различных видов выпадения волос (рис. 3). Подводя итог дискуссии, эксперты пришли к следующим выводам:

- для уточнения эффективности терапии алопеции перед началом лечения и далее в динамике рекомендовано проводить фототрихограмму и делать обзорное фото пациентов;
- терапия специфичными протеогликанами проводится с целью

коррекции дефицита протеогликанов и протеогликановой дистрофии, большую роль в этом играет накопительный эффект лечения;

- при использовании комплекса специфичных протеогликанов наблюдается увеличение продолжительности фазы анагена, однако в комбинированной терапии трудно определить механизм стимуляции, который срабатывает в первую очередь;
- рекомендуется регулярно повторять курсы заместительной протеогликановой терапии один раз в год для контроля и сохранения достаточного уровня протеогликанов в волосяном фолликуле;
- отдельные наблюдения свидетельствуют, что применение продукта Нуркрин способствует снижению эффекта отмены, который наблюдается у пациентов после прекращения применения миноксидила, однако для подтверждения этого факта требуются дальнейшие исследования. ☺