

Дерматолог 2016 · 07:170–173
УДК 591.169.1

Е. Егоров¹, Ю. Овчаренко²

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук

² Кафедра общей и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина (ХНУ)

Satura[®] Rosta. Изучение механизмов антистарения.

Для субпопуляций фолликулярных клеток характерны процессы, провоцирующие старение в целом, например: окислительное повреждение, сокращение длины теломер, возрастные дефициты, связанные с повреждением ядерной/митохондриальной ДНК и восстановлением, а также возрастные сокращения энергоснабжения клеток. Наиболее распространенная форма потери волос - андрогенетическая алоpecia (АГА) является сложным полигенным состоянием, которая поражает до 80% мужчин и 50% женщин в течение их жизни [1]. Исходя из высокой распространенности этого заболевания, некоторые эксперты рассматривают АГА как органоспецифическое ускоренное старение с повышенной чувствительностью фибробластов волосяных фолликулов к окислительному стрессу [2]. Процесс развивается с годами и может рассматриваться, как сегментарное преждевременное старение. В коже, волосяных фолликулах (ВФ), как и других органах увеличивается доля клеток, несущих только структурную функцию, образуются швы, перетяжки, рубцы, происходит склероз – усиленное развитие компонентов соединительной ткани, что ведет к ослаблению специфических функций [3].

При четко выраженной генетической составляющей АГА, в понимании основных элементов метаболизма участвующих андрогенов достигнуты значительные успехи. Ключевая роль отведена превращению тестостерона в дигидротестостерон в дермальном сосочке (ДС), тогда как регулируемые

андрогенами факторы, вырабатываемые клетками ДС, предположительно, влияют на рост других компонентов ВФ [4]. И хотя АГА не относится к воспалительному типу облысения, ранние гистологические изменения представляют собой неспецифическую очаговую периваскулярную базофильную дегенерацию в нижней трети соединительно-тканной оболочки с последующим образованием слабого или умеренного околофолликулярного лимфоцитарного инфильтрата на уровне сального протока. При дальнейшем прогрессировании состояния могут образовываться многочисленные гигантские клетки [5,6]. Причастность микроскопического фолликулярного воспаления к патогенезу АГА была выявлена в ходе нескольких независимых исследований [7, 8, 9]. Ранние исследования ссылались на воспалительный инфильтрат из активированных Т-клеток и макрофагов в верхней трети ВФ, сопровождаемый разрастанием фолликулярной дермальной оболочки, состоящей из коллагеновых пучков (перифолликулярный фиброз) на участках с активным прогрессирующим облысением [7]. Анализ горизонтальных срезов биопсий кожи головы в основном показал умеренный перифолликулярный фиброз, состоящий из рыхлых concentрических слоев коллагена, который следует отличать от рубцовой алопеции [9].

Воспаление рассматривается как многоэтапный процесс, начинающийся с первичного события. Присутствие перифолликулярного инфильтрата в верхней части фолликула вблизи устья предполагает, что основное запускающее воспаление событие может произойти возле него. Однако, сами кератиноциты могут реагировать на химический стресс, оказываемый раздражителями, загрязняющими ве-

ществами и УФ-облучением, путем выработки активных форм кислорода и оксида азота и выброса внутриклеточно IL-1-а. Было показано, что и сам по себе этот провоспалительный цитокин ингибирует рост отдельных ВФ при культивировании [10]. Кроме того, соседние фибробласты также полностью готовы к реагированию на такой провоспалительный сигнал. В результате, при сохранении возбудителей появляется стойкое воспаление, сопровождаемое видоизменением соединительной ткани, в котором активную роль играют коллагеназы, такие как матриксные металлопротеиназы (также транскрипционно управляемые провоспалительными цитокинами). Коллагеназы предположительно участвуют в изменении тканей при перифолликулярном фиброзе [8].

Стоит отметить, что нормальный клеточный гомеостаз подразумевает замену стареющих клеток молодыми. Отвечают за эти процессы определенные воспалительные реакции. Такого рода воспалительный процесс клинически незначителен, чтобы имелись какие-либо внешние проявления. С возрастом или при повреждении требуется все большая замена клеток, происходит усиление воспалительных процессов. Сами стареющие и поврежденные клетки начинают выделять ряд цито- и хемокинов, для подготовки процесса замены. Описан, так называемый секреторный стареющий фенотип (SASP) [11,12]. Клетки, главным образом, разрушают внеклеточный матрикс, их окружающий. Процесс во многом напоминает апоптоз, однако реализуется крайне медленно. С течением времени стареющих клеток становится больше, происходят провоспалительные изменения ткани, которые сопровождаются повышением концентрации активных форм кис-

лорода (главным образом, свободных радикалов), которые, в свою очередь ускоряют старение, внося повреждение в клеточные макромолекулы и мембранные структуры. Поскольку одной из функций соединительной ткани является поддержание гомеостаза, то клетки соединительной ткани вовлекаются в процессы репарации тканей и оказываются в наиболее неблагоприятных условиях. Формирование склеротических изменений имеет своей целью восстановление нормального гомеостаза, однако механизм, который в молодости был хорошо отлажен, при увеличении объема работы становится анти-адаптивным. Известно, что «благородные клетки» (по Мечникову) при наступлении неблагоприятных условий гибнут, в то время как клетки соединительной ткани и иммунной системы, в том числе фагоциты, жертвуют собой для поддержания гомеостаза организма.

В результате старения или травмы, в организме увеличивается количество стареющих клеток соединительной ткани, которые сами становятся источниками дальнейшего развития воспаления и сопутствующего ему повреждения. Таким образом, со временем развивается склероз. Это само по себе снижает возможности всех транспортных систем, уменьшает подвижность, приводит к нарушению разнообразных регуляций – реализуется экстенсивный путь развития, уменьшается потребление и производство энергии, сокращается мощность организма, замедляется кругооборот всех молекул и клеток, в результате чего происходит дальнейшее накопление стареющих клеток и старых, химически измененных молекул внеклеточного матрикса.

Рост волоса – достаточно интенсивный процесс, вовлекающий различные клетки, которые помимо огромных энергетических затрат, должны обладать хорошей подвижностью. По энергетике у роста волоса нет аналогов во взрослом организме. Безусловно, старение должно сказываться на таких интенсивных процессах в первую очередь.

ВФ представляет собой подлинный гистологический меланж нескольких типов клеток (эпителиальных, мезенхимальных и нейроэктодермальных), функционирующих одновременно на всех этапах их существования, – на-

Резюме

Дерматолог 2016 · 07:170–173

Е. Егоров, Ю. Овчаренко **Satura® Rosta. Изучение механизмов антистарения.**

Резюме

В представленном миниобзоре обсуждаются результаты исследования, проведенные с целью изучения механизмов действия средства для стимуляции роста волос Satura® Rosta. Одной из предпочтительных гипотез является действие, направленное на селективную гибель стареющих и поврежденных клеток. Вполне доказанным действием является усиление процессов аутофагии. Обсуждаются возможные механизмы, связанные с изменением работы генов под влиянием Satura® Rosta.

Ключевые слова

аутофагия · волосы · облысение · клетки человека · "Satura® Rosta" · регенерация.

Є. Єгоров, Ю. Овчаренко **Satura® Rosta. Вивчення механізмів антистаріння.**

Резюме

У представленому мініогляді обговорюються результати дослідження, що проводилося з метою вивчення механізмів дії засобу для стимуляції росту волосся Satura® Rosta. Однією з кращих гіпотез є дія, спрямована на селективну загибель пошкоджених клітин і клітин, що старіють. Цілком підтвердженою дією є посилення процесів аутофагії. Обговорюються можливі механізми, пов'язані зі зміною роботи генів під впливом Satura® Rosta.

Ключові слова

аутофагії · волосся · облісіння · клітини людини · "Satura® Rosta" · регенерація.

Y. Yegorov, Y. Ovcharenko **Satura® Rosta. The study of anti-aging mechanisms.**

Abstract

In the present mini-review, we describe the investigations of the mechanisms of action of the remedy for stimulating of hair growth Satura® Rosta. One of the preferred hypotheses is an action directed to selective destruction of aging and damaged cells. It is proved that remedy increases autophagy processes. Possible mechanisms of influence of Satura® Rosta on gene transcription are discussed.

Keywords

autophagy · hair · baldness · human cells · "Satura® Rosta" · regeneration.

пример, стволовые клетки, транзиторные клетки и окончательно дифференцированные клетки [5]. Кроме того, уникальность ВФ состоит в том, что он придерживается строго отрегулированного сценария множественных пожизненных циклов клеточного рождения, пролиферации, дифференцировки и смерти. Эффективный эволюционный отбор обеспечил жесткое программирование ВФ против значительной, связанной со старением потерей функциональности даже после 12 и более десятилетий жизни. Однако, образующиеся в процессе склероза (фиброза) неделящиеся соединительно-тканые клетки в силу ряда особенностей подвержены старению в большей мере, чем другие клетки. В то время как эпителиальные клетки обновляются в каждом волосяном цикле, компоненты оболочки фолликула остаются неизменными. А также, известно, что оболочка фолликула играет роль непосредственного микроокружения для стволовых клеток волоса.

Работа любых стволовых клеток во многом определяется их микроокружением (нишей), которая передает сигналы на деление (неделение) стволовой клетке. Известно, что в процессе старения угасание функций стволовых клеток во многом определяется старением их ниши. Так происходит при гемопоэзе, при возрастной потере мышечной массы. Мы полагаем, что для многих вариантов потери волос существенным патогенетическим механизмом является старение клеток соединительнотканного компонента фолликулов.

Примечателен факт, что аутофагия часто рассматривается как механизм гибели клеток у млекопитающих, однако он является, по сути, механизмом поддержания гомеостаза. Аутофагией называют различные процессы, ведущие к доставке цитоплазматического материала к лизосомам. Различают макроаутофагию (собственно аутофагия), микроаутофагию и аутофагию, опосредованную шаперонами. Аутофагия является главным механизмом деградации долгоживущих белков и единственным механизмом деградации поврежденных органелл. В настоящее время полагают, что аутофагия играет существенную роль в защите от инфекций, в развитии аутоиммунных и воспалительных процессов [13]. А также представляет интерес возмож-

ная роль активации процесса аутофагии в стимуляции и регенерации, в связи с чем, аутофагия является актуальной терапевтической мишенью омоложения [14,15,16].

Антивозрастная медицина занимается поиском и применением методов лечения, направленных на изменение, ослабление или замедление прогрессирующих с возрастом патологических процессов. До сих пор влияние окислительного стресса, воспалительного компонента и формирующегося фиброза не были рассмотрены в протоколах лечения АГА. Тщательный анализ молекулярных элементов управления обусловленной иммунной системой физиологической дегенерации волосяного фолликула путем апоптоз-опосредованной гибели органа, поможет понять, как остановить прогрессирование некоторых форм постоянного облысения, которые при использовании современных методов лечения могут быть приостановлены только частично. Известно, что избирательная гибель стареющих клеток уменьшает проявление признаков, ассоциированных со старением (14). Это относится и к дальнейшим исследованиям АГА с воспалительными процессами и фиброзом, что обусловило наш исследовательский интерес к изучению эффективности применения препарата **Satura® Rosta** в терапии анти-старения волос. Первоначальные результаты исследования препарата **Satura® Rosta** in vitro выявили усиление процессов аутофагии [16,17]. Эти результаты стали основой для дальнейшего изучения препарата **Satura® Rosta** на лабораторных животных, подтвердившие безопасность использования и отсутствие побочных действий, а также показавшие выраженный эффект реверсирования роста волос у мышинных моделей с инволюционной потерей волос, а в некоторых случаях репигментацию волоса [18]. Проведенные впоследствии исследования морфологических изменений у больных с АГА выявило увеличение плотности и диаметра терминальных волос. При изучении транскриптомного анализа действия **Satura® Rosta** наблюдались процессы реорганизации ткани, увеличении скорости обмена белка и ремоделирования внеклеточного матрикса [14,18].

Препарат "**Satura® Rosta**" с 1989 года производится компаниями GZ Laboratories LTD (UK) и Propico LTD

(Russia), предназначен для стимуляции роста волос. Препарат имеет сертификаты эффективности и соответствия санитарно-гигиеническим нормам для косметических препаратов в России, США, Великобритании, Израиле и других странах. Состав препарата является запатентованной формулой на основе экстрактов глубоководных морских водорослей, ламинарии и фитогормонов.

Материалы и методы

Транскриптомный анализ. Транскриптом представляет собой совокупность всех матричных РНК (транскриптов) по которым синтезируются белки. Таким образом, транскриптом определяет, как работают гены, а работа генов определяет судьбу клеток и организмов. Транскриптомный анализ проводили с помощью секвенатора «IlluminaHiSeq 2000», используя базы данных ThomsonReuters и программу MetaCore™.

Обсуждение полученных результатов

Анализ данных в программе MetaCore показал, что наиболее значимыми, обогащенными дифференциально экспрессируемыми генами, клеточными процессами являются процессы, связанные с размножением клеток, перестройка (ремоделинг) внеклеточного матрикса и эпителио-мезенхимный переход (увеличение клеточной подвижности). Среди метаболических путей наиболее заметна стимуляция N-ацил-сфингозин фосфатного пути.

Более подробный анализ показал, что действие **Satura® Rosta** проявляется в реорганизации ткани, увеличении скорости обмена белка и ремоделировании внеклеточного матрикса. Обращает на себя внимание увеличение скорости образования новых митохондрий, изменение интенсивности сопряжения окислительного фосфорилирования и производства АТФ.

По нашему мнению, процессы перестройки были сопряжены с проявлением ряда воспалительных и противовоспалительных признаков. То есть, с одной стороны происходит увеличение устойчивости клеток к апоптозу при повышении контроля над внутриклеточными процессами, с другой стороны наблюдается торможение

хемокиновой сигнализации. Также, наблюдались изменения в транспорте и синтезе различных липидов, в том числе стероидов, что, видимо, снижает андрогеновый сигналинг. Отмечались изменения спектра синтезируемых простогландинов. Было обнаружено, что применение препарата **Satura® Rosta** усиливает работу генов кератинов, которые производят белки, являющиеся основными компонентами волоса и ногтей (кератины 40, 81, 16, 18, 19, 33В, 38, 34, 14 и 15). Зафиксировано увеличение синтеза их матричных РНК более чем в 5 раз.

Несмотря на торможение хемокинового сигналинга применение препарата **Satura® Rosta** способно увеличивать цитокиновый сигналинг. Препарат снижает активность пептидаз, что ведет к увеличению срока жизни различных пептидных гормонов и факторов роста, включая инсулин, эритропоэтин и колониестимулирующие факторы роста. Подобное действие может снижать уровень глюкозы и способствовать процессам заживления ран.

Обнаружен противовоспалительный эффект препарата **Satura® Rosta**, который, видимо, состоит в том, что в воспалительный процесс слабее вовлекаются клетки иммунной системы (хоминг, хемотаксис). Инфламмасома, IL1 и циклооксигеназа 2 могут быть повышены, но описанные процессы ограничиваются только межклеточными отношениями, ремоделингом матрикса и т.п. В этом случае воспаление способствует перестройке ткани, а деструктивные процессы не развиваются.

По нашим наблюдениям действие **Satura® Rosta** усиливает процессы аутофагии. Усиление аутофагии способно вызвать постепенное самопереваривание стареющих и поврежденных клеток, подверженных окислительному стрессу и очистить умеренно стареющие клетки от поврежденных белков и органелл, тем самым улучшить их функции, ускорить обмен белков. В свою очередь индукция аутофагии приводит к высвобождению высокоэнергетических продуктов, способных ускорить метаболизм соседних клеток. Этот процесс может способствовать восстановлению подкожной жировой клетчатки – депо питательных веществ и энергии, что является обязательным условием для роста волоса. В дополнение к действию **Satura® Rosta** на волосяные фолликулы подобное действие

потенцирует регенерацию кожи.

Резюме

Опираясь на полученные результаты, использование препарата **Satura® Rosta** приводит к уменьшению содержания стареющих клеток кожи, перестройке структуры кожи и фолликула, интенсификации обменных процессов, ускорению процессов ранозаживления, стимуляции роста волос и их возможную репигментацию.

Адрес для корреспонденции



Егор Евгенийевич Егоров

ведущий научный сотрудник, д.б.н., проф.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Российская Федерация,

119991, Москва, ул. Вавилова, д.32.

Литература

1. Трихология / А. Злотогорский, Д. Шапиро [и др.]; под ред. А. Литуса; пер. с англ. Ю. Овчаренко. – К.: Рудь, 2013. – 160 с., ил.
2. Trüeb R.M. Hormone und Haarwachstum // Hautarzt. — 2010. — 61:487–95.
3. Trueb R.M. Aging of hair // J Cosmet Dermatol. – 2005. – 4: 60–72.
4. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. Br J Dermatol 2011; 164: 5–15.
5. Ralph M. Trüeb, Desmond J. Tobin (Eds.) Aging Hair — Springer, 2010. — 270 p.
6. Sperling LC, Lupton GP (1995) Histopathology of nonscarring alopecia. J Cutan Pathol:97–114
7. Jaworsky C, Kligman AM, Murphy GF (1992) Characterisation of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implication for pathogenesis. Br J Dermatol 127: 239–246
8. Mahe YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, Seint-Leger D, Bernard BA (2000) Androgenetic alopecia and microinflammation. Int J Dermatol 39: 576–584
9. Whiting DA (1993) Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol 28:755–763
10. Philpott MP, Sander DA, Bowen J, Kealey T (1996) Effects of interleukins, colony stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata Br J Dermatol 135:942–948
11. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Munoz DP, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. PLoS Biol. 2008;6:2853–68.
12. Parrinello S, Coppé JP, Krtočila A, Campisi J. Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation. J. Cell Sci. 2005;118:485–96.

13. Peracchio C, Alabiso O, Valente G, Isidoro C (September 2012). "Involvement of autophagy in ovarian cancer: a working hypothesis". J Ovarian Res. 5 (1): 22
14. Zhu Y., Tchkonja T., Pirtskhalava T., et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. Aging Cell, 2015, 14, 644–658.
15. Vishnyakova, K.S., Rozinova V.N. and Yegorov Y.E. Satura Rosta preparation restores hair growth and promotes adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells. International Journal of Innovations in Bio-Sciences, 2013, 3 (2), 10–16.
16. Вишнякова Х. С., Попов К. В., Воротеяк Е. А., Файзуллин Р. Р., Артюхов А. С., Егоров Е. Е. Возможная роль активации аутофагии в стимуляции регенерации. Молекулярная биология, 2013, 47, 5, 796–805.
17. Вишнякова Х.С., Попов К.В., Размахаев Г.С., Егоров Е.Е. Аутофагическая регенерация? Материалы первого национального конгресса по регенеративной медицине. стр.52, М., 2013 – 325 с. © «МЕДИ Экспо», 2013, ISBN 978-5-906484-05-5.
18. Вишнякова Х. С., Веткова Л. Г., Алипер А. М., Жаворонков А. А., Снежжина А. В., Кудрявцева А. В., Попов К. В., Егоров Е. Е. Действие средства для стимуляции роста волос направлено, вероятно, против старения волосяных фолликулов: эксперименты на мышах и транскриптомный анализ. Успехи геронтологии, 2014, 27, номер 4, 631–636.