PRiME

INTERNATIONAL JOURNAL OF AESTHETIC AND ANTI-AGEING MEDICINE

Treating female hormonal HAIR LOSS with polynucleotides

informa

ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИНУКЛИОТИДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНСКОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ АЛОПЕЦИИ

Торелло Лотти, Роберто Джианфальдони, Серена Джианфальдони и Андреа Наннипиери обсуждают результаты своих исследований по лечению андрогенного выпадения волос у женщин и их значение для лечения данного состояния в дальнейшем.

Торелло Лотти, Доктор медицины,
Заведующий кафедры дерматологии Римского университета "Т. Маркони", Рим, Италия: **РОБЕРТО ДЖИАНФАЛЬДОНИ, СЕРЕНА ДЖИАНФАЛЬДОНИ, АНДРЕА НАННИПИЕРИ,** Отделение дерматологии, больница Санта-Кьяра, Пиза, Италия:

email: professor@torellolottl.lt

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА
Андрогеннная алопеция поленуклеотиды полидезоксирибонуклеотиды, трихограмма, дерматоскопия

КРАТКИЙ ОБЗОР
Андрогеная алопеция у женщин - это заболевание, поражающее 40-50% женского населения планеты[1], которое может начать развиваться на любом возрастном этапе от полового созревания и до менопаузы. Оно может возникать из-за ряда различных механизмов. По сути, это заболевание вызвано недостатком эстрогена и принимает форму прогрессирующего истончения волос. В этом исследовании авторы предложили изучить терапевтический эффект препаратов на основе полидезоксирибонуклеотидов. На протяжении установленных стандартом 4 месяцев женщинам с гормонозависимой алопецией данный препарат вводился путем интрадермальной инфильтрации. Результаты были оценены с помощью фотодокументации, испытаний на устойчивость, трихограмм, **испытания на вымывание** и дерматоскопии для подсчета среднего количества волос и диаметров стержней волос до начала исследований и через 30, 60 и 120 дней использования средства. Результаты для всех пациентов были весьма хорошими, побочных эффектов не наблюдалось. Авторы проекта обнаружили, что все пациенты, в целом, были удовлетворены результатами, и по мере их улучшения это чувство возрастало.

Показатели испытания на устойчивость постепенно нормализовались, трихограммах было зафиксировано восстановление соотношение анаген-телоген с увеличением количества волос в фазе анагена. Количество выпадающих волос уменьшилось (испытание на вымывание) следовательно, волосы стали гуще, а структурные размеры стержней увеличились (дерматоскопия). заключительное мнение авторов таково: достигнутые результаты подтверждает трофическое воздействие,оказываемое полинуклеотидами на фолликулы волосистой части головы у женщин, страдающих алопецией.

ЖЕНСКОЕ ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБЛЫСЕНИЕ (андрогенная алопеция у женщин; АГА) поражает примерно 40-50% всех женщин, часто имеет значительные психологические последствия в дополнение к функцианальным и эстетическим.

Данное нарушение может начать развиваться в любом возрасте в период от полового созревания до самой старости; в тот период, когда происходят изменения в балансе эстрогена и прогестерона[2] К возможным факторам провоцирующим данные нарушения относятся: начало или прекращение приема контрацептивов, предродовые и послеродовые изменения, беременность, стресс, нарушение питания.

Женская гормональная алопеция

у женщин выделяют три различных модели АГА

- самым характерным является истончение и распространение на центральной волосистой части кожи головы при нарушении фронтальной линии роста волос (модель рождественской елки)
- диффузное истончение области макушки при сохранении лобной линии роста волос (модель Людвига); выделяют тип I , II, I II соответственно, в зависимости от степени выпадения волос. *(Таблица 1)* →

Таблица 1

АГА

модель Людвига

тип I

Ранняя стадия, при правильном уходе легко скрыть проблему. Первый тип подразумевает незначительную потерю волос, не имеет показаний к пересадке волос.

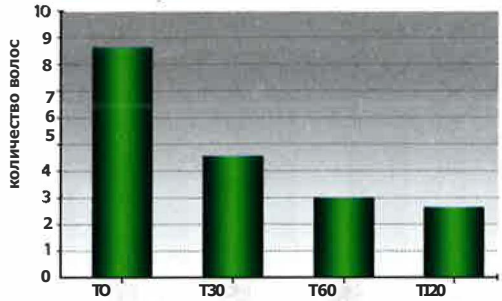
тип II

Выпадение волос становится заметным вдоль прямого пробора. Снижается густота волос,снижается густота волос. трансплантация возможна при условии здорового роста волос в затылочной и теменной части.

тип III

Кожа головы видна полностью или частично. Происходит общее истончение волос.

Рисунок 1
испытания на устойчивость



Результаты проверок на устойчивость при базовом техническом обслуживании) и изменения (1 месяц T30) - (2 месяца T60) - (4 месяца T120)

- Реже наблюдается модель Гамильтона: истончение, связанное с битемпоральными залысинами.Наблюдается появление полностью

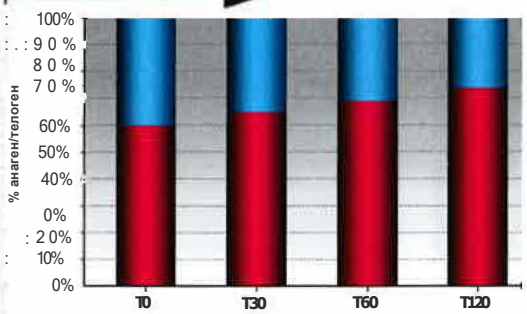
облысевших очагов в теменной зоне головы[3], часто при наблюдении за кожей головы выявляются участки с истонченными волосками. Наличие пустых фолликул обусловлено асинхронностью между выпадением волос и появлением на их месте новых волосков. На начальных стадиях замена все-таки происходит, но, как правило, спустя достаточно длительный период времени, результат - недостаточное количество волосков

в фазе роста (анагена), которая длится меньше, чем обычно (более короткие и тонкие волосы), и все большее количество волосков входит в фазу телогена, которая также длится в течение более длительного периода времени (т.е. алопеция) [4,5] Фактическое облысение встречается редко,

Хорошо известно, что полинуклеотиды обладают трофическим действием, стимулирующим пролиферацию клеток, на ряд различных типов клеточных ядер, включая фибробласты и адипоциты.

но почти всегда наблюдаются участки алопеции, расположенные в виде мозаики, в которых количество волос меньше, а нормальная структура менее пропорцианально смешана с мелкими волосками (пушок)[6,7].

Рисунок 2 трихограмма



Результаты трихограммы - базовый уровень (T0) и изменение через 1 месяц (T30) 2 месяца (T60), 4 месяца (T120)

В основе женского АГА лежит отсутствие эстрогена или нарушение в выработке данного гормона, с прогрессирующей миниатюризацией волосков (сосочка, матрикса и стержня), так что по всей коже головы мы наблюдаем рост только истонченных волос (особенно в теменной и лобной зонах). При нормальном менструальном цикле и фертильности уровень андрогена в крови не повышается, отсутствуют признаки телагеновой алопеции, мы наблюдаем клиническую картину гипотрихоза.

Полинуклеотиды

Возможные стратегии лечения направлены, с одной стороны, на снижение действия гормонов на волосяные фолликулы, с другой стороны, на стимуляцию клеточной пролиферации и роста волос.

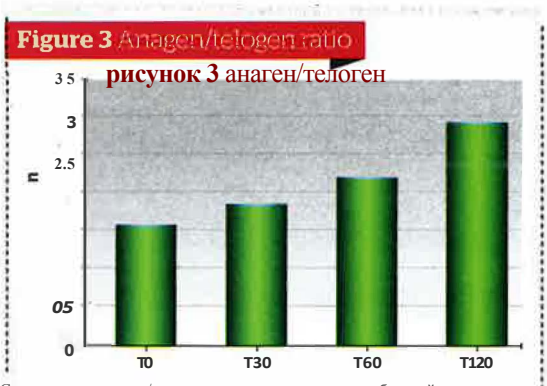
Хорошо известно, что полинуклеотиды (ПН) обладают трофическим эффектом, стимулирующим пролиферацию клеток ряда различных типов клеточных ядер, включая фибробласты и адипоциты[8,10]. S10 - ПН - фракции ДНК с низким молекулярным весом естественного происхождения, получены методом экстракции из спермы форели с использованием высокотемпературной очистки и стерилизации. Без взаимодействия пептидов или фармакологически-активных белков. Этот состав содержит смесь дезоксирибонуклеотида полимеров с длиной цепи от 50 до 2000bp также может быть источником пурина и пиримидина дезоксинуклеозидов/эоксирибонуклеотидов и оснований. Трофический эффект ПН, по-видимому, опосредован стимуляцией пуринергических рецепторов

А2 (аденозиновых рецепторов), что способствует метаболической активности клеток. Кроме того, нуклеотиды способствуют метаболическому ·реутилизационному пути, а не традиционному ·синтезу ex novo, начиная с аминокислотного [8,11]

Поскольку пуринергические рецепторы также есть в волосяных фолликулах, и трофическая стимуляция, очевидно, оказывает положительный эффект на фазу роста волос[12,14] в случае гормонально обусловленном выпадении волос у женщин, авторы оценили эффекты ПН, вводимого путем внутрикожной инфильтрации.

Материалы,метод и отбор пациентов

Авторы отобрали 20 женщин в возрасте от 25 до 65 лет, страдающих андрогенной алопецией,за исключением тех, кто перенес каие-либо системные заболевания, ведущие к увеличению потери волос (низкий уровень железа в сыворотке крови, лихорадка, эндокринные заболевания, заболевания печени), медицинская карта с информацией о текущих или последних диет для снижения веса, условия психофизического стресса, фармакологические системные лечение и/или прием противозачаточных. Из этих 20 пациентов пять уже прошли лечение локальными стимулирующими лосьонами (не указано иное) и добавками. Другие не получали никакого лечения до проведения испытания.



: Соотношение анаген / телоген из оценок трихограммы базовый уровень (T0) через 1 месяц (T30), 2 месяца (T60),4 месяца (T120)

: Результат испытания на вымывание: количество выпавших волос (тест на мытье, проведенный: пациентом после мытья волос) при базовой (T0) и после: 1 месяц (T30). 2 месяца (T60). 4 месяца (T120)

Обследования включали клиническое наблюдение, ряд различных технических испытаний и субъективную оценку пациентов.

Что касается их истории болезни, ни один из пациентов не сообщил о каких-либо текущих или более ранних системных заболеваниях, способных провоцировать выпадение волос (например, низкий уровень железа в сыворотке крови, фебрильные заболевания, эндокринные заболевания, заболевания печени), и ни один из пациентов не сообщил о том, что следовал диетам для похудения. Никаких текущих или недавних состояний психофизического стресса не сообщалось. Ни один из обследованных пациентов не получал фармакологического лечения или не принимал противозачаточные таблетки. Два пациента сообщили, что они были заядлыми курильщиками со средним ежедневным потреблением 6-8 сигарет.

Все пациенты оказались в хорошем состоянии здоровья с присутствием прогрессирующего истончения придатков волос на голове. Все пациенты дали информированное согласие.

Методы

ПН вводили с использованием предварительно заполненных шприцев («Plinest® Fast») 7,5 мг / мл Мастелли, Сан-Ремо, Италия) с помощью внутрикожной инфильтрации, используя метод серийной пункции и впрыскивая 0,2 мл продукта для каждой пункции на расстоянии 3-5 см друг от друга. Средство равномерно распределялось по всей области, пораженной алопецией, путем введения одного целого шприца (1,3 мл) на пациента на каждый сеанс.

Протокол лечения предусматривал один сеанс инфильтрации в неделю в течение первых 4 недель, затем один сеанс каждые 2 недели в течение 3 месяцев. Соответственно, лечение продолжалось в течение общего периода в четыре месяца. всего 10 сеансов.

Пациентам рекомендовано мыть волосы три раза в неделю, используя мягкий шампунь.

Клинические оценки проводились в начале лечения (T0), через 1 месяц (T30), через 2 месяца (T60) и в конце 4-месячного периода исследования (T120).

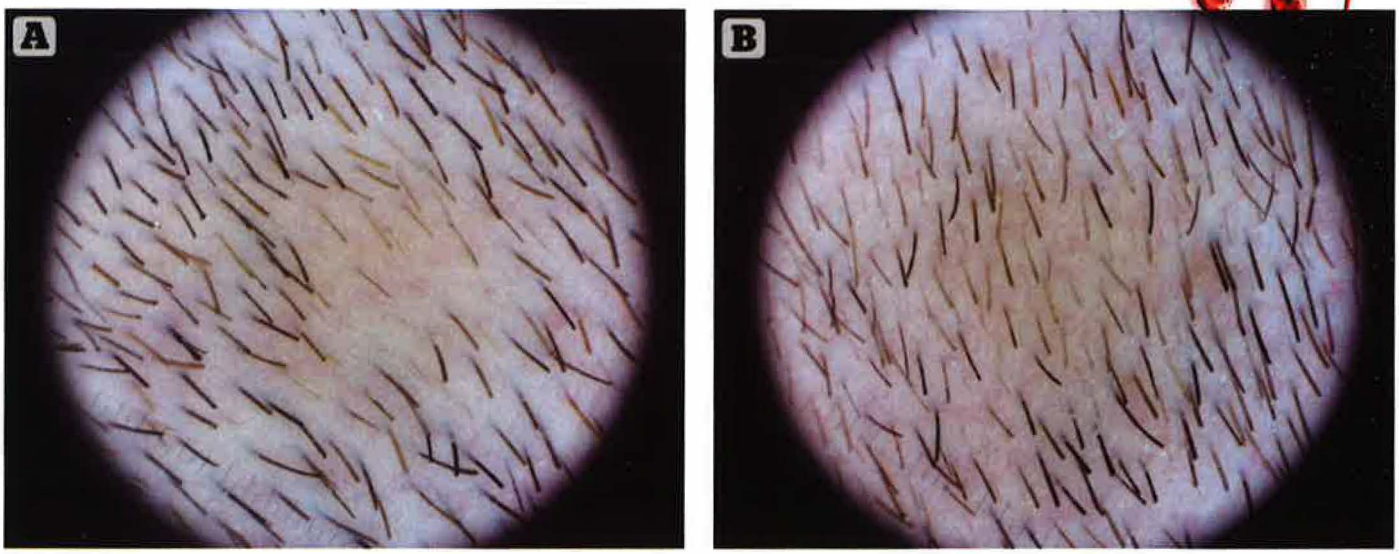


Рисунок 5 Видеодермоскопия: среднее количество волос на стандартной поверхности до и после обработки (T0 против T120). (A) T0, 105 волос / см ^{2} (B) T120, 118 волос / см^2

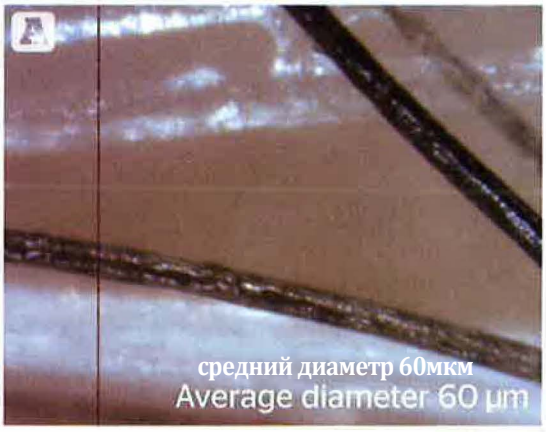


Рисунок 8. Эпилюминесценция ультраструктура и размеры (А) до и (В) после обработкВ (Т0 против Т120).

Исследования включали клиническое наблюдение, ряд различных технических испытаний, личную субъективную оценку пациентов.

Технические испытания :

- Фотографическое документирование
- Испытание на устойчивость[15,16]
- Трихонограмма[15,16]
- Подсчет количества выпавших волос (тест на вымывание, проводится пациентом после мытья волос)[15,16]
- Дерматоскопическое исследование. для оценки физических параметров и густоты волос[3], выполненных системой DermLite Foto[17].

Продукт

Продукт представляет собой гель, содержащий высокоочищенный ПН природного происхождения (Plinest @Fast, (75 мг / мл). Он поставляется в предварительно заполненных стеклянных шприцах. Каждыйсодержит 1,3 мл высокомолекулярного стерильного и апирогенного ПН. это биосовместимое медицинское средство класса III (CE 0373) естественного происхождения, тестирование на аллергию не требуется. Продукт подвергся ряду испытаний тесты in vitro и in vivo[18,19] доказали отсутствие локальнойи системнойтоксичности в соответствии со стандартами UNI для медицинских препаратов (цитотоксичность по прямой контакт, аллергическая сенсибилизация, тест Эймса на мутагенность. внутрикожная химактивность, тест на раздражение). В клиническом использовании отмечалась высокая переносимость и полное отсутствие серьезных побочных эффектов.

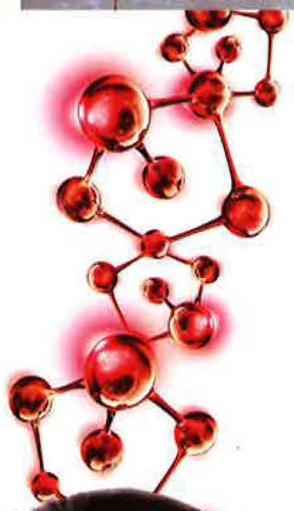
ПН были любезно предоставлены на безвозмездной основе (Plinest® Fast).

Результат

Лечение проводилось в соответствии с протоколом на всех вовлеченных в исследование пациентах в исследовании не наблюдалось местных или системных побочных эффектов, требующих приостановки лечения

Результаты лечения были, в целом, очень удовлетворительными, что отображено в таблицах.

Заметное уменьшение выпадения волос (Рисунки 1-4) наряду с увеличением количества и диаметра стержней волос (Рисунки 5 и 6). Трихограмма (Рисунок 2)



Значения испытания на устойчивость (рис. 1) для всех пациентов, получавших лечение, вернулись к относительно нормальному состоянию.

Что касается комплаенса, то пациенты охотно принимали лечение, а также с учетом явно заметных клинических результатов (рис. 7), а также объективных полученных данных

Обсуждения

Thellung et al0 и Sini et al показали, что ПН усиливает распространение фибробластов человека in vitro. Беллетти с соавторами исследовали влияние ПН на фибробласты, поврежденные УФ. Исследование показало, что ПН увеличивает скорость восстановления поврежденных УФ фибробластов дермальной области и, , способствует распространению у людей пре-адипоцитов. В последнем исследовании оценивалось влияние ПН и гиалуроновой кислоты (ГК) на культивированные фибробласты человека путем анализа роста клеток°. Результаты подтвердили активность ПН на фибробластах человека, хотя не было получено значимой стимуляции только с ГК.

"Результаты лечения были, в целом, весьма удовлетворительными, как показано в таблицах, с заметным сокращением потери волос, а также увеличением количества и диаметра стержня волос "

демонстрируя трофометаболическое действие полинуклеотидов в различных клеточных линиях ПН считаются важными биостимулирующими агентами в эстетической медицине Благодаря их специфическому действию при использовании на коже головы, ранее проводились тесты на очаговую алопецию[25], и совсем недавно был проведен первоначальныйтест на лечение андрогеннойалопеции с ПН (7,5 мг / мл)[26]. Это исследование→

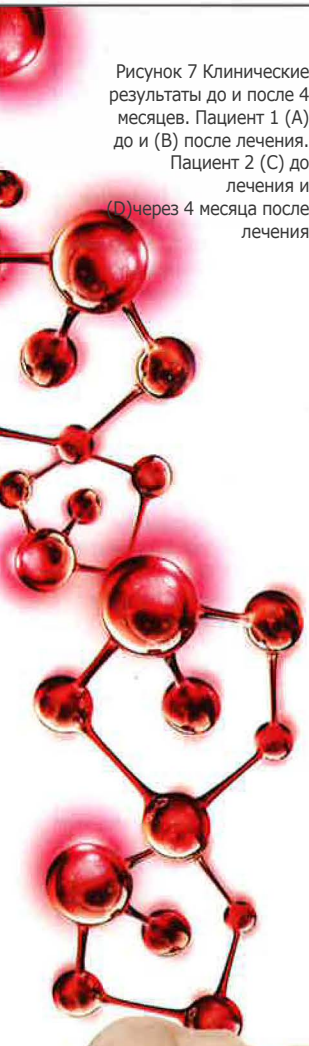


Рисунок 7 Клинические результаты до и после 4 месяцев. Пациент 1 (A) до и (B) после лечения. Пациент 2 (C) до лечения и (D)через 4 месяца после лечения

было проведено с использованием того же протокола лечения, что и в вышеуказанном исследовании. Оно показало положительный эффект, который оценивался с помощью цифровых изображений до и после лечения, и по заключениям врача у 72% пациентов отмечалась положительная динамика в лечении женской андрогенной алопеции без побочных эффектов при высоком желании пациентов соблюдать рекомендации врача.

" В соответствии с представленным протоколом исследований, ПН для инъекций кожи головы является эффективным, безопасным методом для пациентов"

По этим причинам авторы также начали использовать их в трихологии для исследования возможности стимуляции трофизма волосяных фолликулов, находящихся в плохом состоянии.

Хорошо известно, что фактор роста фиброзных фолликулов (ФГФ) активно участвует в развитии волосяных фолликулов, и считается важным посредником в их метаболизме и дифференциации. В ходе иммуногистохимикальных исследований были обнаружены рецепторы A2 (аденозиновые рецепторы) в дермальных папиллах волос[27]. Было выявлено[12], что инкубация придатка волос с 25 мкм аденозина значительно увеличила концентрацию внутриклеточного гена AmpC в дермальной папиле, если быть точным Производство гена AmpC, казалось, зависело именно от взаимодействия аденозина с A2 рецепторами[29,30]. Поэтому будет резонно предположить,что AmpC или подобные вещества важны для положительного контроля ФГФ-7, который регулирует развитие волосяных фолликулов. В частности, были проведены исследования волосяных фолликулов в фазе анагена, инкубированных с ФГФ-7[12]. Значительный рост длины наблюдался при сравнении с контрольными фоликулами всего через 6 дней, а также с большей продолжительностью фазы анагена в контексте увеличения пролиферации и дифференциации клеток фолликула[12]. При лечении андрогенной алопеции миноксидил является единственным утвержденным средством местного назначения, но

Точный механизм, с помощью которого миноксидил вызывает рост волос, до сих пор неизвестен. Некоторые авторы предполагают, что миноксидил улучшает высвобождение аденозина, который в свою очередь действует на специфические аденозиновые рецепторы волосяных фолликулов, стимулируя фактор роста эндотелия сосудов

» Этот механизм воздействия особенно интересен, поскольку они представляют собой фракции ДНК. ПН постепенно высвобождает аденозин при катаболизме. Таким образом, стимуляция клеток дермального сосочка может быть результатом действия аденозиновых нуклеотидов на пуринергические рецепторы A2.

Данные заключения подтверждают эффективность ПН, которую авторы наблюдали при клинической оценке применения ПН. Они оказались молекулами самого первого выбора, когда требуется значительная стимуляция клеток дермальных сосочков для поддержания трофометаболической активности, что приводит к значительному улучшению состояний у женщин страдающих гормональной алопецией.

Результаты этой клинических подтверждают, что трофическая стимуляция, выполняемая PN в коже головы, способствует росту волос у женщин с гормональной алопецией.

Это клиническое исследование также подтвердило безопасность медицинского препарата и его хорошую переносимость.

Согласно протоколу, представленному в исследовании, полинуклеотиды для инъекций кожи головы являются эффективным средством, безопасная и не инвазивная процедура для пациентов. Другие хирурги могут легко повторить лечение. Несмотря на четкие границы исследования авторов из-за ограниченного количества выборки,на сколько им известно, это первые доступные данные об эффективности полинуклеотидов, полученные на основе различных объективных критериев (трихограмма, подсчет количества волос, плотность, испытание на устойчивость). Они показывают, что обработка полинуклеотидами эффективно улучшает регенерацию волос и борется с женским гормональным выпадением волос. В свете этих результатов было бы интересно оценить действие полинуклеотидов на регенерацию волос при различной схеме выпадения волос, такой как очаговая алопеция и андрогенная алопеция у мужчин.

Полинуклеотиды также могут быть полезны в качестве адъювантного послеоперационного лечения после процедуры по пересадке волос. Все вышеупомянутые клинические состояния могут быть предметом дальнейших исследований и испытаний.

▸ ***Заявление о заинтересованности*** *конфликта интересов не возникало. Продукт был любезно предоставлен(Plinest®Fast, Мастелли, Италия)на безвозмездной основе*

▸ *Рисунки 1-4 Данные © Dr Torello Lotti, Перерисованный Prime Journal Рисунки 5-7 © Dr Torello Lotti Таблица 1 Иллюстрация © Kevin February*

Ключевые моментg

- **Полинуклеотиды (ПУ) являются естественными фракциями ДНК, которые выполняют трофическое действие на ƀƃqƨƩƨƭƀƭ ɖƩƨɖƩƨƭƀƭ и широко используются для кожной биоревитализации через Ɜнутрикожные Ƭнъекции**
- **Они являются подходящим средством для лечения морщин и старения кожи**
- **Полинуклеотиды (ПУ) стимулируют рост клеток Ƭ регенерацию в различных клеточных родословных и в волосяных фолликулах, через аденогиновые рецепторы (рецепторы Al. Purinergic) Исследование показало, что полинуклеотƬды ƀɖƬ ƷƷqɖqƀƬƬ Ʒ ƀƩƦƀ головы способствуют росту волос у женщин с ƐƀɖqƩƨƭƀƩу алопецией**

References Список источников

1. Tosti A, Camacho-Martinez F, Dawber R. Management of androgenetic alopecia. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999; 12(3): 205-14
2. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol 2001; 45(3 Suppl): S70-80
3. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol 1977; 97(3): 247-54
4. Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, Grollier JF. Ageing and hair cycles. Br J Dermatol 1995; 132(1): 86-93
5. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. N Engl J Med 1999; 341(7): 491-7
6. Ueki R, Tsuboi R, Inaba Y, Ogawa H. Phototrichogram analysis of Japanese female subjects with chronic diffuse hair loss. J Invest Dermatol Symp Proc 2003; 8(1): 116-20
7. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. Physiol Rev 2001; 81(1): 449-94
8. Sini P, Denti A, Cattarini G, Daglio M, Tira ME, Balduini C. Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. Cell Biochem Funct 1999; 17(2): 107-14
9. Raposio E, Guida C, Coradeghini R et al. In vitro polydeoxyribonucleotide effects on human pre-adipocytes. Cell Prolif 2008; 41(5): 739-54
10. Guizzardi S, Uggeri J, Belletti S, Cattarini G. Hyaluronate increases polynucleotides effect on human cultured fibroblasts. Journal of Cosmetics Dermatological Sciences and Applications 2013; 3: 124-8
11. Theilung S, Florio T, Maragliano A, Cattarini G, Schettini G. Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: involvement of A2 purinergic receptor subtypes. Life Sci 1999; 64(18): 1661-74
12. Iino M, Ehama R, Nakazawa Y et al. Adenosine stimulates fibroblast growth factor-7 gene expression via adenosine A2b receptor signaling in dermal papilla cells. J Invest Dermatol 2007; 127(6): 1318-25
13. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. J Biol Chem 1996; 271(2): 736-41
14. Rinaldi F. The role of growth factors in hair follicle. Human Trichology 2010; 1(3): 91-4
15. Rebora A. Le alopecie. Italian General Review of Dermathology 1992
16. Rossi A, Cantisani C, Carlersimo M, Calvieri S. Gestione e follow-up del paziente con alopecia androgenetica. GITRI 2003
17. DermLite Corp. 31521 Rancho Viejo Road Suite 104 San Juan Capistrano, CA 92675 USA
18. Cavallini M, Cattarini G, Papagni M. High technology skin biorevitalization with polynucleotides: clinical experience in anti aging treatments. 12th AMWC Anti-Aging Medicine World Congress 2014 -Monte Carlo
19. Dossier Medical Device Plinest® fast. Notified Body Italian Superior Institute of Health CE0373. Internal Data
20. Belletti S, Uggeri J, Gatti R, Govoni P, Guizzardi S. Polydeoxyribonucleotide promotes cyclobutane pyrimidine dimer repair in UVB-exposed dermal fibroblasts. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2007; 23(6): 242-9
21. Moro L, Di Russo G, Bortolini S, Malgioglio A. Striae distensae: protocolli terapeutici a confronto su 500 casi. La Medicina Estetica 2004; 28(1): 65
22. Thione A. High-concentration polynucleotides one year of experience in anti aging treatments. IMCAS Paris: 11-13 January 2007
23. Cavallini M, Papagni M. Long Chain Polynucleotides Gel and Skin Biorevitalization. International J Plastic Dermatology 2007; 3(3): 27-32
24. Cavallini M. Biorivitalizzazione delle striae distensae con infiltrazioni intradermiche di polinucleotidi. Hitech Dermo 2012; 6: 43-5
25. Venturo N, Parente G, Borello P. Treatment of patchy alopecia areata with polydeoxyribonucleotide: A clinical evaluation. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997; 9(s1): 187-8
26. Thione A, Celleno L, Tamburi F. Macromolecole polinucleotidiche nel trofismo del capello. La Medicina Estetica 2009; 33(2): 151
27. Li M, Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, Arase S. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil. J Invest Dermatol 2001; 117(6): 1594-600
28. Olah ME, Stiles GL. The role of receptor structure in determining adenosine receptor activity. Pharmacol Ther 2000; 85(2): 55-75
29. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. J Clin Invest 2001; 107(4): 409-17
30. Burnstock G. Purine and Pyrimidine receptors. Cell Mol Life Sci 2001; 64: 1471-83