

Интерлейкин-1 α в регуляции жизненного цикла волоса: возможности использования в трихологической практике

Интерлейкин-1 α — это эпидермальный цитокин, действие которого в норме почти исключительно ограничено кожей и ассоциированными с ней структурами. Результаты исследований на экспериментальных моделях и людях свидетельствуют о возможности применения препаратов IL-1 α в ситуациях повышенного временного выпадения волос (стресс, действие цитотоксических факторов, химиотерапия и т.д.). В данной статье рассказывается об исследовании влияния пептидной композиции, содержащей синтетический аналог IL-1 α , на волосы: их выпадение достоверно уменьшилось по сравнению с исходными значениями. Кроме того, наблюдаемый эффект был статистически достоверным по сравнению с плацебо.

Ключевые слова: интерлейкин-1 α , волосы, жизненный цикл волоса



**Помыткин
Игорь Анатольевич**

К.х.н., главный разработчик и научный консультант United Cosmeceuticals (Швейцария)

Интерлейкин-1 α — эпидермальный цитокин

Интерлейкин-1 α (IL-1 α) — это цитокин, играющий важную роль в поддержании нормального гомеостаза кожи и ассоциированных с кожей структур, в т.ч. волосяных фолликулов. Кератиноциты эпидермиса производят IL-1 α постоянно и в существенных количествах. Биологическая активность IL-1 α распределена примерно поровну между роговым слоем (*stratum corneum*) и живыми кератиноцитами эпидермиса [1–3]. Один грамм рогового слоя эпидермиса содержит 600 тыс. МЕ активности IL-1 α [1]. Для сравнения: содержание IL-1 α в крови человека в норме в 300 тыс. раз меньше, чем в коже [4]. Поэтому можно утверждать, что IL-1 α — это эпидермальный цитокин, действие которого в норме почти исключительно ограничено кожей и ассоциированными с ней структурами.

Интерлейкин-1 α в регуляции жизненного цикла волоса

Исследования *in vitro* показали, что эпидермальный IL-1 α может участвовать в регуляции жизненного цикла волоса. IL-1 α не влияет на физический рост волоса, хотя регулирует пролиферацию кератиноцитов матрикса волосяного фолликула.

Эта регуляция является сложной. IL-1 α подавляет пролиферацию кератиноцитов при прямом воздействии [5–7]. Однако в тех же концентрациях IL-1 α стимулирует пролиферацию кератиноцитов матрикса через стимуляцию продукции фактора роста кератиноцитов (KGF) папиллярными клетками волосяного фолликула [8]. Индуцируемый KGF

известен как необходимый активатор пролиферации кератиноцитов и медиатор роста фолликулов [9], а также как агент, защищающий волосные фолликулы от гибели при действии ультрафиолетового излучения, цитотоксических агентов и химиотерапии [10].

Среди других факторов, экспрессируемых папиллярными клетками в ответ на IL-1 α , были обнаружены [8]:

- фактор роста гепатоцитов (HGF);
- фактор роста гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF);
- фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF);
- ингибитор протеаз PN1, известный маркер фазы анагена в жизненном цикле волоса.

Вышеупомянутые факторы участвуют в росте и дифференциации волосного фолликула, физическом удлинении волоса, поддержании надлежащего сосудистого окружения вокруг волосного фолликула во время фазы роста волоса (анагена). В целом профиль эффектов IL-1 α на папиллярные клетки волосного фолликула соответствует поддержке фазы анагена в цикле волос.

■ Интерлейкин-1 α : исследования *in vivo*

Защитный эффект IL-1 на волосы был выявлен в нескольких исследованиях.

Введение IL-1 препятствовало массивному выпадению волос у крыс при химиотерапии цитозинарабинозидом [11–13].

В экспериментальной модели гнездной алопеции (*alopecia areata*) успешное лечение антралином сопровождалось повышенной продукцией IL-1 [14].

Использование адъюванта AS101 значительно предотвращало массовое выпадение волос у пациентов в курсе химиотерапии [15]. По мнению авторов, последний эффект был связан с прямым действием IL-1 α или защитным действием индуцированного интерлейкином KGF. В качестве доказательства была представлена достоверная корреляция ($p = 0,0001$) между увеличением продукции IL-1 α в ответ на AS101 и снижением выпадения волос при химиотерапии у людей, а также результаты исследования на крысах, в которых использование антагониста рецептора IL-1 полностью снимало защитный эффект AS101. В целом результаты исследований на экспериментальных моделях и людях свидетельствуют о возможности применения препаратов IL-1 α в ситуациях повышенного временного выпадения волос (стресс, действие цитотоксических факторов, химиотерапия и т.д.).

■ Dermatopoietin[®] — пептидная композиция, содержащая IL-1 α

Контролируемое использование IL-1 α в составе наружных трихологических продуктов является проблемой, потому что эпидермис экспрессирует дополнительное количество эндогенного IL-1 α в ответ на аппликации экзогенного IL-1 α [16]. Это необычное свойство делает невозможным точный подбор эффективной дозы IL-1 α . Для подавления нежелательной экспрессии эндогенного интерлейкина-1 α была разработана пептидная композиция Dermatopoietin[®]. Она содержит рекомбинантный человеческий IL-1 α , полученный на основе синтетической ДНК (sh-Polypeptide-17), и синтетический пептид (Hexapeptide-18). Основная функция последнего состоит в подавлении экспрессии эндогенного IL-1 α в кератиноцитах в ответ на стимуляцию экзогенным IL-1 α . Результаты клинических испытаний пептидной композиции Dermatopoietin[®] на выпадение волос у нормальных здоровых волонтеров представлены ниже.

■ Клиническое исследование пептидной композиции Dermatopoietin[®]

Целью исследования являлась оценка эффективности пептидной композиции Dermatopoietin[®] при наружном применении на уменьшение выпадения волос у здоровых добровольцев (см. **таблицу**).

Исходная величина выпадения волос для каждого волонтера была установлена как среднее ежедневное выпадение волос за 4 дня, предшествующих аппликациям продукта или плацебо. Продукт или плацебо наносили на волосистую часть кожи головы 1 раз в день двумя курсами по 4 дн с перерывом 10 дн. Скорость выпадения волос в обеих группах определялась в 6 сессиях на протяжении 3 мес. Результаты исследования представлены на **рисунке** как среднее изменение количества выпавших волос, выраженное в процентах по сравнению с исходной ежедневной величиной выпадения волос.

На рисунке видно, что процесс выпадения волос носил циклический характер в обеих группах. Выпадение волос в группе добровольцев, получавших плацебо, изменялось в пределах ± 10 – 12% исходных значений, однако все эти изменения были статистически недостоверными ($p = 0,21 - 0,48$). Напротив, достоверные изменения наблюдались в группе, получавшей исследуемый продукт. Выпадение волос достоверно уменьшилось по сравнению с исходными значениями. Кроме того, наблюдаемый

Таблица. Клиническое исследование пептидной композиции Dermatopoietin®

Тип исследования	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование
Исследуемый продукт	Гель, содержащий 0,000015% sh-Polypeptide-17 и 0,02% Hexapeptide-18
Плацебо	Гель без sh-Polypeptide-17 и Hexapeptide-18
Апликация продукта/плацебо	Исследуемый продукт или плацебо наносили 1 раз в день на кожу волосистой части головы двумя курсами по 4 дн с перерывом 10 дн. Добровольцам разрешалось смыть гель утром следующего после нанесения дня
Дизайн исследования	Исследуемый продукт и плацебо тестировали на 14 и 12 добровольцах соответственно, у которых среднее ежедневное количество выпадающих волос к началу исследования не превышало 110 волос в день
Добровольцы	62% женщины и 48% мужчины; возраст – 18–67 лет (средний возраст 44,9 ± 11,8 года)
Метод оценки эффективности	Подсчет выпавших волос
Метод контроля безопасности	Запись побочных эффектов
Статистика	Непараметрический пермутационный тест с использованием StatXact v.5.0.1
Продолжительность исследования	101 дн (3 мес)
Исследователь/организация	Dr. Alain Béguin, Skin Test Institute c/o Intercosmetica Neuchâtel SA, Neuchâtel, Switzerland

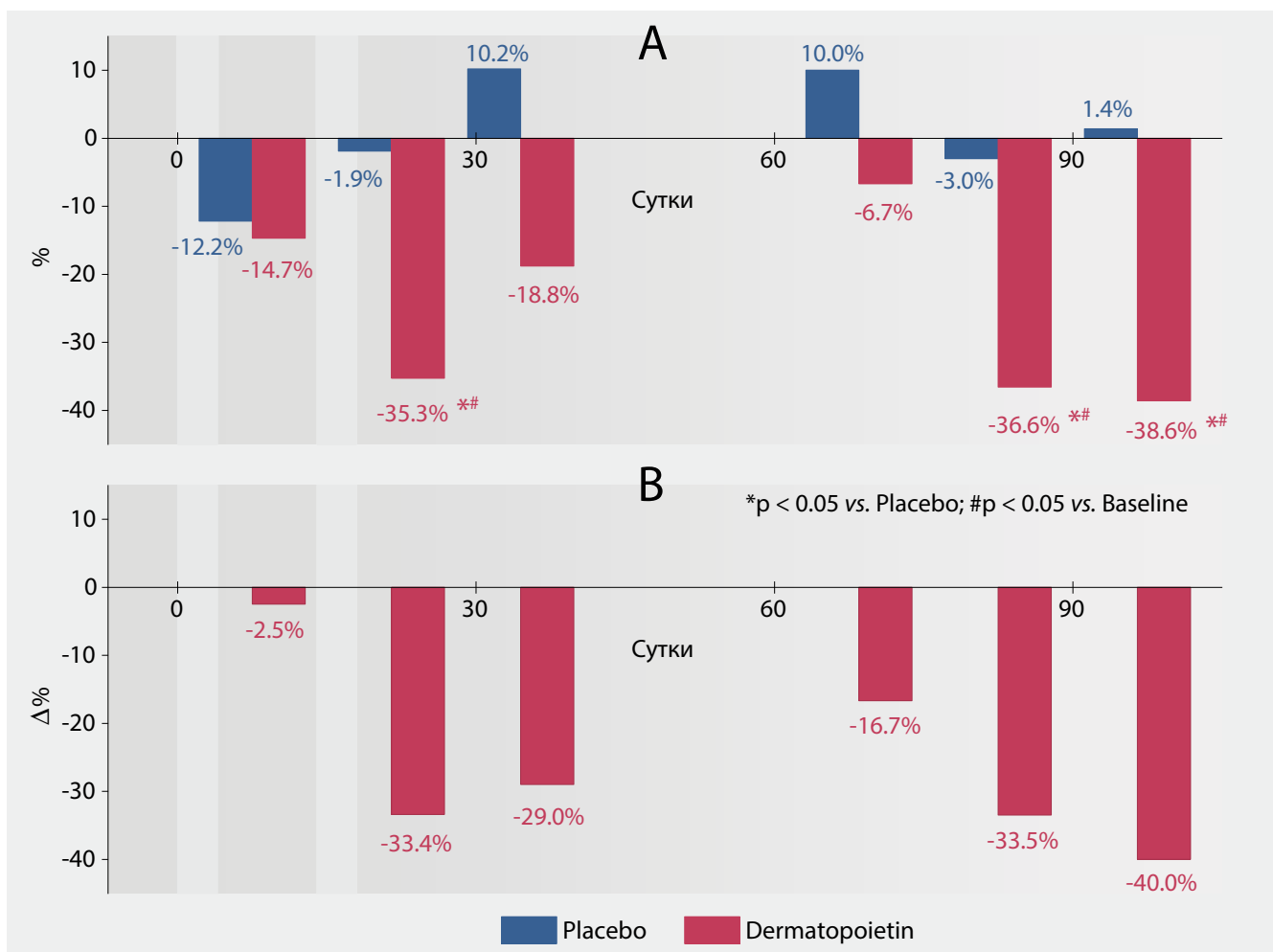


Рис. А. Изменение во времени количества выпадающих волос у волонтеров, получавших исследуемый продукт или плацебо, в процентах к исходным значениям. В. Разница между количеством выпавших волос между волонтерами, получавшими исследуемый гель и плацебо.

* Достоверное отличие от плацебо (* p < 0,05). # Достоверное отличие от исходных значений.

эффект был статистически достоверным по сравнению с плацебо.

Среднее за 3 мес изменение в выпадении волос в группах волонтеров, получавших исследуемый продукт и плацебо, составило $-25,1 \pm 5,5\%$ и $+0,8 \pm 3,5\%$ соответственно, причем различие между группами было статистически достоверным ($p = 0,002$).

Нежелательный побочный эффект (зуд) был отмечен у одного волонтера, получавшего плацебо. Эта ситуация относится к индивидуальной чувствительности к неактивным компонентам геля, но не пептидной композиции. Никаких побочных эффектов не было отмечено в группе волонтеров, получавших пептидную композицию Dermatopoietin®.

Резюме

Следует отметить, что результаты клинического исследования соответствуют вышеизложенным литературным данным о защитном эффекте IL-1α именно в отношении выпадения волос.

Таким образом, пептидная композиция Dermatopoietin®, содержащая в своем составе рекомбинантный человеческий IL-1α, хорошо переносилась и достоверно снижала выпадение волос у здоровых добровольцев по сравнению с плацебо при кратковременном курсовом применении.

Положительный защитный эффект композиции сохранялся в течение 2,5 мес после окончания ее применения.

Литература

- Gahring L.C., Buckley A., Daynes R.A. Presence of epidermal-derived thymocyte activating factor/interleukin-1 in normal human stratum corneum. *J Clin Invest* 1985; 76(4): 1585-1591.
- Hauser C., Saurat J.H., Schmitt A., Jaunin F., Dayer J.M. Interleukin-1 is present in normal human epidermis. *J Immunol* 1986; 136(9): 3317-3323.
- Schmitt A., Hauser C., Jaunin F., Dayer J.M., Saurat J.H. Normal epidermis contains high amounts of natural tissue IL-1: Biochemical analysis by HPLC identifies a MW approximately 17 Kd form with a pH 5.7 and a MW approximately 30 Kd form. *Lymphokine Res* 1986; 5(2): 105-118.
- Kimura H., Suzui M., Nagao F., Matsumoto K. Highly sensitive determination of plasma cytokines by time-resolved fluoroimmunoassay; effect of bicycle exercise on plasma level of interleukin-1 alpha (IL-1 alpha), tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), and interferon gamma (IFN gamma). *Anal Sci* 2001; 17(5): 593-597.
- Harmon C.S., Nevins T.D. IL-1 alpha inhibits human hair follicle growth and hair fiber production in whole-organ cultures. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12(4): 197-203.
- Harmon C.S., Nevins T.D. Evidence that activation of protein kinase A inhibits human hair follicle growth and hair fibre production in organ culture and DNA synthesis in human and mouse hair follicle organ culture. *Br J Dermatol* 1997; 136(6): 853-858.
- Hoffmann R., Eicheler W., Wenzel E., Happle R. Interleukin-1beta-induced inhibition of hair growth in vitro is mediated by cyclic AMP. *J Invest Dermatol* 1997; 108(1): 40-42.
- Boivin W.A., Jiang H., Utting O.B., Hunt D.W. Influence of interleukin-1alpha on androgen receptor expression and cytokine secretion by cultured human dermal papilla cells. *Exp Dermatol* 2006; 15(10): 784-793.
- Danilenko D.M., Ring B.D., Yanagihara D., Benson W., Wiemann B., Stames C.O., Pierce G.F. Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia. *Am J Pathol* 1995; 147(1): 145-154.
- Braun S., Krampert M., Bodó E., Kúmin A., Born-Berclaz C., Paus R., Werner S. Keratinocyte growth factor protects epidermis and hair follicles from cell death induced by UV irradiation, chemotherapeutic or cytotoxic agents. *J Cell Sci* 2006; 119 (Pt 23): 4841-4849.
- Hussein A.M., Jimenez J.J., McCall C.A., Yunis A.A. Protection from chemotherapy-induced alopecia in a rat model. *Science* 1990; 249(4976): 1564-1566.
- Hussein A.M. Interleukin-1 protects against 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine-induced alopecia in the newborn rat animal model. *Cancer Res* 1991; 51(12): 3329-3330.
- Jimenez J.J., Wong G.H., Yunis A.A. Interleukin-1 protects from cytosine arabinoside-induced alopecia in the rat model. *FASEB J* 1991; 5: 2456-2458.
- Tang L., Cao L., Pelech S., Lui H., Shapiro J. Cytokines and signal transduction pathways mediated by anthralin in alopecia areata-affected Dundee experimental balding rats. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003; 8(1): 87-90.
- Sredni B., Xu R.H., Albeck M., Gafter U., Gal R., Shani A., Tichler T., Shapira J., Bruderman I., Catane R., Kaufman B., Whisnant J.K., Mettinger K.L., Kalechman Y. The protective role of the immunomodulator AS101 against chemotherapy-induced alopecia studies on human and animal models. *Int J Cancer* 1996; 65(1): 97-103.
- Lee S.W., Morhenn V.B., Ilnicka M., Eugui E.M., Allison A.C. Autocrine stimulation of interleukin-1 alpha and transforming growth factor alpha production in human keratinocytes and its antagonism by glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 1991; 97(1): 106-110.