УДК 611.018.21

ФИБРОБЛАСТЫ ДЕРМЫ. ИСТОЧНИКИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ, ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕТОДЫ ЕЕ СТИМУЛЯЦИИ

© 2017 Е.В. Штыркова

Частное учреждение образовательная организация высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз», Самара

В настоящее время набирает популярность концепция как можно более длительного сохранения активности и молодого внешнего вида, непременным условием которого является хорошее качество кожного покрова, присущее молодым людям. В связи с этим разработан и внедрен в практику широкий спектр инвазивных эстетических процедур, призванных добиться сохранения, продления либо возвращения качеств кожного покрова, свойственных молодым индивидам. Каждая процедура стимулирует тот или иной тип клеток с целью восстановления их угасающей с возрастом пролиферативной и/или синтетической активности. Потому весьма актуален вопрос разработки максимально эффективных и безопасных протоколов процедур, учитывающих физиологию клетки, являющейся основной точкой их приложения; её способность к адекватному ответу на стимулирующие воздействия, пролиферативный и синтетический потенциал.

Ключевые слова: фибробласты дермы, фибробластический дифферон, пролиферативный потенциал.

Основным клеточным пулом дермального слоя кожи являются фибробласты, – клетки, обладающие выраженной синтетической, пролиферативной, миграционной, иммунной и регуляторной (в т.ч. ауторегуляторной) активностью. Именно фибробластический дифферон клеток обеспечивает гомеостаз дермы, обуславливает ее физико-химические характеристики и, как следствие, адекватное выполнение своих функций: терморегуляторной, трофической, механической защиты, секреторной и рецепторной.

Основной локализацией фибробластов в коже является дерма и гиподерма. В контексте данной работы будет рассматриваться в основном дермальный слой, как наиболее важный в плане эстетических характеристик кожного покрова, который определяет его прочность, эластичность, тургор и, помимо собственных функций, обеспечивает трофику вышележащего эпидермиса.

Характеристика фибробластического дифферона

Термином «дифферон» обозначается ряд клеток одной гистогенетической детерминации, от клетки-предшественника до терминально дифференцированной. Согласно данной концепции, цитогенетический ряд фибробластов включает следующие типы клеток:

1. Полипотентные клетки-предшественницы.
2. Префибробласты – коммитированные в определенном гистологическом направлении клетки-предшественницы.
3. Юные фибробласты.
4. Дифференцированные фибробласты – центральное звено фибробластического дифферона.
5. Терминальный тип клеток:

- фиброциты;
- фиброкласты;
- миофибробласты [1, 4].

Относительно генеза и локализации полипотентной клетки-предшественницы нет единого мнения, т.к. в настоящее время рядом исследований доказано наличие нескольких типов клеток различного происхождения, участвующих в возобновлении пула дермальных фибробластов. Среди них рассматриваются:

- местные недифференцированные тканевые предшественники;
- мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (ММСК);
- гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) костного мозга [1, 4, 6].

Местные недифференцированные тканевые предшественники фибробластов дермы представлены в соединительной ткани, по разным данным отечественных и зарубежных авторов, адвентициальными клетками сосудов микроциркуляторного русла, перицитами – популяцией клеток, локализующихся между пластинками базальной мембраны сосудов, а так же различными видами прогениторных клеток, на которых далее остановимся подробнее.

J. Toma с соавт. [7] выделили из ниши дермального сосочка волосяного фолликула популяцию клеток, обозначенных ими как skin-derived progenitor cells (SKPs, или клетки-предшественники из кожи), экспрессировавших нестин, фибронектин и виментин, имеющих фенотип мезенхимальных стволовых клеток и способных дифференцироваться в остео-, хондробластическом, нейрональном и гладкомышечном направлениях [29]. Далее, в период с 2001 по 2010 гг. рядом исследователей было выделено и описано значительное количество популяций клеток дермы, не связанных с волосяным фолликулом, однако способных к разнонаправленной дифференцировке и предположительно участвующих в восполнении пула фибробластов дермы при их убывании в процессе дифференцировки [22, 23, 24]. Разнообразие экспрессируемых ими маркеров объясняется, по мнению И.Я. Бозо и соавт. [4] различием условий культивирования in vitro. Для выделенных популяций клеток установлено, что до момента повреждения тканей они пребывают в неактивном состоянии.

Несмотря на наличие значительного пролиферативного резерва непосредственно в дерме, ряд авторов на экспериментальных моделях воспаления доказывают наличие циркулирующих предшественников фибробластов в периферической крови [12, 13]. Способных экспрессировать коллаген, виментин и адгезироваться к поверхности культурального пластика. Доказано их костномозговое происхождение [4, 9, 17] и возможность дифференцировки в фибробластическом направлении. В связи с этим сформировалось понятие о «фиброцитах периферической крови» (ФПК) [8, 12]. Термин «фиброцит» в данном контексте образован путем объединения названий «фибробласт» и «лейкоцит», однако, в отечественной литературе он вносит некоторую сумятицу понятий, т.к. термином «фиброцит» принято обозначать терминально дифференцированные, синтетически малоактивные клетки фибробластического дифферона. Потому был предложен термин «фибробластоподобные клетки периферической крови» (ФКПК). Итак, антигенный профиль ФКПК весьма разнится, не позволяя отнести их непосредственно к популяции ГСК или ММСК. В частности, в популяции ФПК обнаружены относительно равные по численности клетки, различные по экспрессии одного из основных маркеров ММСК CD90 (CD90+ и CD90– соответственно) [4]. При этом они синтезуют маркеры CD34 и адгезионные молекулы CD11a, CD54, CD58 и т.д., характерные для гемопоэтической ветви клеток [12]. Из чего было выдвинуто предположение, что CD90+ дифференцированы из ММСК, а CD90– из ГСК.

Принимая во внимание значительное количество полученных сведений на сегодняшний день, весьма разнящихся по результатам, нельзя, однако, исключать возможного участия всех вышеназванных источников в цитогенезе фибробластов. На данный момент И.Я. Бозо и

соавт. выдвинуто предположение об относительности определения «фибробласт», как о гистогенетически гетерогенной группе клеток, сходных по фенотипу в связи с единством выполняемой ими функции [1, 4, 6].

Префибробласты – коммитированные в фибробластическом направлении малодифференцированные клетки-предшественники фибробластов, обладающие высоким пролиферативным потенциалом, и осуществляющие функцию топического возобновления пула дифференцированных фибробластов [12]. Локализуются префибробласты в основном вокруг сосудов микроциркуляторного русла [28], обуславливая повышенную митотическую способность клеток вблизи сосудистых сплетений, разграничивающих папиллярный, ретикулярный слои дермы и гиподерму.

Юные фибробласты – частично дифференцированные клетки фибробластического дифферона, принимающие участие в синтезе продуктов межклеточного матрикса, но сохранившие, однако, высокую пролиферативную способность [1, 10, 15]. Юный фибробласт имеет ядерно-цитоплазматическое отношение примерно равное 1, хроматин в ядре дисперсный, с небольшой концентрацией под кариолеммой, активные ядрышки в количестве 1–3 шт., в цитоплазме много рибосом и полисом, значительно развита гранулярная эндоплазматическая сеть и комплекс Гольджи, который имеет преимущественно везикулярную форму [10]. Юный фибробласт имеет небольшой размер, относительно высокие возможности к пролиферации, а также способен к направленной миграции в очаг повреждения, где участвует в репаративных процессах [34]. При этом основными аттрактантами являются продукты распада коллагена [35].

Дифференцированные фибробласты – основная популяция клеток дермы, осуществляющая функцию синтеза и секреции компонентов межклеточного матрикса. С данной функцией связаны основные особенности морфологии: клетка относительно крупная, имеет отростчатую форму, овальное ядро с дисперсным хроматином и 1–3 ядрышками; развитая гранулярная эндоплазматическая сеть представляет собой систему связанных тубулярных и мешковидных структур, занимает практически всю цитоплазму. Хорошо развиты элементы цитоскелета, которые принимают участие в процессах контракции и передвижения клетки, а также процессах секреции [10, 28].

В цитоплазме фибробластов, особенно в периферическом слое, располагаются микрофиламенты толщиной 5–6 нм, содержащие белки типа актина и миозина. В обычных условиях фибробласты обладают незначительной подвижностью и слабой фагоцитарной активностью. Движение фибробластов становится возможным только после их связывания с опорными фибриллярными структурами (фибрином, соединительнотканными волокнами) с помощью фибронектина.

Фиброциты – функционально малоактивная форма фибробластов, веретеновидной формы, с редуцированной цитоплазмой, крупным вытянутым ядром, слабо развитым комплексом Гольджи и гранулярной ЭПС. В большой степени развит лизосомальный аппарат, включающий также аутофагосомы [10, 28]. Основная функция фиброцитов состоит в поддержании гомеостаза дермы посредством постоянного медленного синтеза компонентов внеклеточного матрикса.

Миофибробласты – тип клеток соединительной ткани, имеющих признаки фибробласта и гладкомышечной клетки. Синтезируют альфа-гладкомышечный актин, миозин и содержат в цитоплазме элементы цитоскелета. Так как большая часть цитоплазмы миофибробластов занята контрактильными структурами, гранулярная эпс и комплекс Гольджи развиты слабее,

нежели в интенсивно продуцирующих коллаген фибробластах, однако, все же размер ее остается значительным и миофибробласты сохраняют функцию секреции, продуцируя, в основном, коллаген III типа. Миофибробласты играют роль в сокращении раны и в ретрактивных явлениях, наблюдаемых во время фиброзных заболеваний [10, 16, 21]. За счет наличия межклеточных контактов по типу фибронексусов, миофибробласты формируют подобие клеточного синцития, способного к синхронному сокращению [16]. Когда стягивание прекращается и рана полностью эпителизирована, миофибробласты, содержащие альфа-гладкомышечный актин, исчезают, вероятно, в результате апоптоза. Дифференцировка данного типа клеток происходит как из циркулирующих костномозговых предшественников, так и из резидентных фибробластов под действием провоспалительных цитокинов и факторов роста, ключевыми из которых являются PDGF и TGF-b [21]. Экспрессия виментина, десмина и альфа-гладкомышечного актина является критерием классификации миофибробластов на подтипы. Экспрессия этих белков может варьироваться в зависимости от ткани и подвержена воздействию факторов окружающей среды. Миофибробласты, которые экспрессируют только виментин, называются миофибробластами V-типа, те, которые экспрессируют виментин и десмин, называются VD-типом; экспрессирующие виментин, альфа-гладкомышечный актин и десмин, называются VAD-типом; экспрессирующие виментин и α-SM актин называются VA-типом, а те, которые экспрессируют виментин и миозин, являются VM-типом [27].

Фиброкласты – третий тип клеток терминальной дифференцировки фибробластов, имеющий специфическую функцию фиброклазии, т.е. поглощения и расщепления фрагментов коллагеновых фибрилл при помощи лизосомального аппарата. Преобладают в местах ремоделирования и инволюции тканей (инволюция матки после родов, резорбция гранулемы, формирование рубца) [28]. Они сочетают в себе структурные признаки фибриллообразующих клеток (развитую ГЭС, комплекс Гольджи, относительно крупные, но немногочисленные митохондрии), а также лизосомы, с характерными для них гидролитическими ферментами.

Данная классификация базируется на морфофункциональных признаках, учитывая как морфологические особенности клетки, так и ее синтетический потенциал. Ряд зарубежных авторов, опираясь на пролиферативный потенциал фибробластов, описали две основные составляющие дифферона:

- митотически активные фибробласты (МФ);
- постмитотические фибробласты (ПМФ).

МФ, в свою очередь, по ряду признаков цитоморфологии, пролиферативному потенциалу и синтетической активности, подразделяются на три последовательно сменяющих друг друга подтипа: МФ I, МФ II и МФ III.

МФ I обладают самой высокой пролиферативной способностью, осуществляя порядка 25–30 клеточных делений до дифференцировки в популяцию МФ II. МФ II, в свою очередь, осуществляют 15–20 делений до перехода в МФ III. МФ III до дифференцировки в ПМФ осуществляют всего около 5–8 делений [2, 3]. В коже взрослого человека соотношение МФ/ПМФ постоянно и, вне зависимости от возраста, составляет приблизительно 2:1 [11, 14]. При сопоставлении с первой классификацией, популяция МФ представляет собой цитогенетический ряд от префибробласта до юного ФБ. ПМФ объединяет популяцию дифференцированный фибробласт – фиброцит [1].

Гетерогенность популяции фибробластов дермы

Характеристики фибробластов, полученных из разных тканей, весьма вариабельны [32]. Даже в одной ткани гетерогенность является важным неотъемлемым свойством фибробластов, обитающих в различных микроанатомических локализациях, что необходимо учитывать при изучении любых процессов, происходящих в дерме. Доказано, что в человеческой коже культивируемые фибробласты, выделенные из папиллярного и сетчатого слоев дермы, обладают определенными отличиями в отношении клеточной проточной цитометрии была установлена морфологическая неодноморфологии и пролиферативного потенциала, а также в отношении продукции компонентов межклеточного матрикса, экспрессии и ответа на факторы роста и цитокины. Mine S. и соавт. (2008) выявили различия в пролиферативной способности фибробластов папиллярного (ФП) и ретикулярного (ФР) слоев дермы. ФП имеют более высокие темпы роста в культуре, чем ФР, хотя, с возрастом эта разница уменьшается.

Методом проточной цитометрии установлена неоднородность фибробластов ретикулярного (локализация до 0,3мм в дерме) и папиллярного (более 0,7 мм) слоев дермы, которая, к тому же, коррелирует с возрастом донора. Образцы культур ФП молодых доноров содержат большее число мелких продолговатых клеток с невысокой степенью дифференцировки, в отличие от колоний ФР, содержащих более крупные дифференцированные клетки звездчатой формы. Отмечалась более высокая клоногенная способность ФП по сравнению с ФР, вне зависимости от возраста доноров. Однако, у молодых различие было более явным [33]. Таким образом, можно сделать предположение, что в папиллярном слое дермы по большей части локализуется популяция МФ, в то время как в ретикулярном в основном присутствуют ПМФ.

Возрастные изменения в популяции фибробластов

Согласно исследованию J. Varani и соавт. [2006], у пожилых людей, в сравнении с молодыми, количество фибробластов в коже уменьшается в среднем на 35 % [1]. G. Fisher и соавт. [2002] установили, что продукция коллагена в коже старых людей в среднем снижена на 75 %. Снижение количества дифференцированных фибробластов в фазе активного синтеза обусловлено старением их популяции за счет прохождения определенного количества делений (так называемый лимит Хейфлика, который для фибробластов составляет 50 ± 6) и активация генов-онкосупрессоров, инициирующих остановку клеточного цикла, старение и/или апоптоз [5, 6]. Многие исследователи указывают на накопление в дерме стареющих фибробластов, устойчивых по отношению к пролиферативным и проапоптотическим сигналам [31]. Такие клетки приобретают провоспалительную активность за счет выделения молекул-медиаторов воспаления [30]. Затрудняется миграция костномозговых предшественников фибробластов из сосудов микроциркуляторного русла.

В межклеточном матриксе под влиянием ряда генетических и эпигенетических факторов происходит фрагментация кожной коллагеновой матрицы. Фрагментация возникает в результате действия ферментов, матриксных металлопротеиназ (ММР), и нарушает структурную организацию дермы. Фибробласты, которые производят и организуют коллагеновую матрицу, не могут прикрепляться к фрагментированному коллагену. Потеря прикрепления предотвращает получение фибробластами механической информации от их опоры, и они подвергаются апоптозу. Изменения затрагивают, соответственно, и структуру самой клетки. In vitro показано, что с возрастом наблюдается увеличение размеров фибробластов дермы, повышение содержания и уплотнение компонентов их цитоскелета, дезорганизация актино-

вых филаментов. Следствием этого является снижение миграционной способности фибробластов, оптимальный уровень которой необходим для нормального течения репаративных процессов в коже. Помимо этого, на снижение подвижности влияет не только дезорганизация актинового цитоскелета, но и пониженной экспрессией и функцией α2β1интегринов, связывающихся с ламинином и коллагеном I типа [1, 4]. При этом активность и скорость синтеза матриксных металлопротеиназ (так же, впрочем, участвующих в процессах передвижения фибробластов), осуществляющих деградацию компонентов межклеточного матрикса, с возрастом не снижается [24]. С возрастом показано также увеличение частоты апоптозов в популяции фибробластов [25].

Все указанные изменения приводят к снижению доли процессов синтеза компонентов межклеточного матрикса, изменению гомеостаза дермы и, как следствие, снижению качественных характеристик кожи (ухудшение тургора, эластичности, изменение цвета и появлению морщин).

Методы стимуляции пролиферативной и синтетической активности фибробластов. Регенераторный потенциал

На сегодня разработаны и применяются в эстетической медицине множество методов, целью которых является стимуляция митотической активности и синтетической функции фибробластов дермы: инъецирование нативной и кросс-линкованной гиалуроновой кислоты [16, 36], гидроксиапатита кальция [18, 19], аппаратные методики (RF-лифтинг[20]), срединные и глубокие химические пилинги [26] и др. Результатом действия каждого из указанных методов является стимуляция пролиферативной и синтетической активности фибробластов. Некоторые методики воздействия на кожу, в частности, на ее дермальный слой, в своей основе имеют контролируемый процесс альтерации, призванный запустить механизмы восстановления дермы и, как следствие, местное повышение активности процессов репаративного синтеза компонентов МКМ и увеличения популяции синтетически активных фибробластов. Однако следует принимать во внимание факт наличия в поврежденной ткани репаративных фибробластов, отличающихся, помимо высокой синтетической активности, коротким периодом жизни с последующим апоптозом, и преимущественным синтезом коллагена III типа. Репаративные фибробласты дифференцируются из циркулирующих костномозговых предшественников (ссылки см. в Омельяненко). Также при повреждении дермы активируются и местные тканевые предшественники фибробластов.

Таким образом, воздействие повреждающих стимуляционных процедур влечет за собой функциональное напряжение репаративных механизмов дермы. Индивидуальная способность фибробластов кожи поддерживать гомеостаз кожи и восстанавливать его после повреждения называется репаративным потенциалом. Количественным выражением его является показатель ЭКОф – эффективность колониеобразования фибробластов, являющуюся отношением количества клеточных колоний, состоящих из 50 и более клеток (т.е. потомков одной прогениторной клетки) к общему числу высеянных из биоптата кожи (4 мм) клеток. ЭКОф генетически детерминирован и не зависит от возраста, его значение составляет в среднем 45,0 ± 9,5 % [38]. При значении ЭКОф менее указанных цифр, диагностируется низкий регенераторный потенциал кожи, и воздействие повреждающих косметологических процедур может привести к нежелательным последствиям в связи с недостаточностью репаративного процесса после процедуры. Так же при назначении процедур учитывается показатель пролиферативного потенциала (ПП) фибробластов кожи – количества делений, которое

клетки могут пройти до своей гибели. Его определяют по процентному соотношению долей плотных, диффузных и смешанных колоний в культуре фибробластов кожи пациентов [37]. Значение показателя ПП коррелирует с возрастом, уменьшаясь у пожилых.

На данный момент существует мало публикаций относительно изменения пролиферативного потенциала и синтетической активности фибробластов у людей, стабильно использующих альтеративные косметологические методики в течение длительного промежутка времени. Как уже было сказано, интенсивное повреждающее воздействие влечет за собой развертывание репаративного процесса, с мобилизацией циркулирующих в крови костномозговых предшественников фибробластов и активную пролиферацию местных тканевых предшественников. Принимая во внимание возрастное снижение показателя ПП, можно выдвинуть предположение, что косметологические процедуры, направленные на стимуляцию сохранивших митотическую активность клеток, способствуют истощению потенциала делений фибробластов за счет ускорения достижения ими лимита Хейфлика [8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л. и др. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2001. – Том VI. – № 2. – С. 15–26.
2 Байрейтер К., Франц Г., Родеман Х. Фибробласты при нормальной и патологической терминальной дифференцировке, старении, апоптозе и трансформации // Онтогенез. – 1995. – № 26 (1). – С. 22–37.
3 Rodemann H., Bayreuter K., Francz P. et al. Selective enrichment and biochemical characterisation of seven fibroblast cell types of human skin fibroblast population in vitro. Exp. Cell. Res. 1989; 180: 84-93
4 Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? // Цитология. – 2010. – № 52 (2). – С. 99–109.
5 Stephens P. Non epitelial oral mucosal progenitor cells population. Oral Desease: 2007/13.
6 Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи // Эстетическая медицина. – 2012. – № 1. – С. 15–31.
7 Toma J., Akhavan M., Fernandes K. et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. Nat. Cell Biol. 2001; 3: 778–84.
8 Макеев О.Г., Улыбин А.И., Зубанов П.С. и др. Применение аутогенных фибробластов для коррекции возрастных изменений кожи // Вестник эстетической медицины. – 2008. – № 2. – Т. 7. – С. 4–19.
9 Хрущов Н.Г. Гистогенез соединительной ткани: Экспериментальные исследования происхождения фибробластов. – М. : Наука, 1976.
10 Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани : монография. – М.: Изд-во УДН, 1990.
11 Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.
12 Bucala R., Spiegel L., Chesney J. et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. Mol. Med. 1994; 1: 71–81.
13 Quan T., Cowper S., Wu S. et al. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2004; 36: 598–606
14 Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств ежедневного ухода // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 8. – С. 574–575.
15 Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981.
16 Powell D.W. Myofibroblasts: paracrine cells important in health and disease // American Journal of Physiology – Cell Physiology. – 1999. – Vol. 277; № 1. – P. 1–19.
17 Скоробогатая Е.В. Калмыкова Н.В. Блинова М.И. и др. Выделение и идентификация фиброцитов из периферической крови человека // Цитология. – 2008. – Том 50. – № 2.
18 Marmur E.S, Phelps R, Goldberg DJ. Clinical, histologic and electron micro scopic findings after injection of a calcium hydroxylapatite filler. J Cosmet Laser Ther. 2004;6:223–6

19 Berlin A.L, Hussain M, Goldberg D.J. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. Dermatol Surg. 2008;34:S64–7.
20 Неробеев А.И., Аликова А.В., Близнюков О.П. и др. Экспериментальное обоснование применения радиочастотных токов (RF) в коррекции инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 12–16.
21 Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г, Аюшинова Н.И. и др. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3.
22 Chen F., Zhang W., Bi D. et al. Clonal analysis of nestin(–) vimentin(+) multipotent fibroblasts isolated from human dermis. J. Cell Sci. 2007; 120: 2875–83.
23 Bartsch G., Yoo J., De Coppi P. et al. Propagation, expansion, and multilineage differentiation of human somatic stem cells from dermal progenitors. Stem Cells Dev. 2005; 14: 337–48.
24 Reed M.J., Ferara N.S., Vernon R.B. Impaired migration, integrin function, and actin cytoskeletal organization in dermal fibroblasts from a subset of aged human donors. Mech. Ageing Dev. 2001; 122(11): 1203–20.
25 Mammone T, Gan D, Foyouzi-Youssefi R. Apoptotic cell death increases with senescence in normal human dermal fibroblast cultures. Cell Biol. Int. 2006; 30(11): 903–9.
26 Бронникова Е.В., Чеботарева Н.В., Чеботарев В.В. и др. Современный взгляд на химический пилинг // Вестник молодого ученого. – 2016. – Том 15, № 4. – С. 22–29.
27 Mermall V. Post P. L., Mooseker M. S. Unconventional myosins in cell movement, membrane traffic, and signal transduction. Science. 1998; 279:527–533
28 Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). – М.: Медицина, 1981.
29 Киселева Е.В., Чермных Э.С., Воротеляк Е.А. Сравнение дифференцировочных потенций фибробластоподобных клеток стромы костного мозга, жировой ткани, волосяного сосочка и фибробластов дермы человека // Цитология. – 2009. – № 51 (1). – С. 9–12.
30 Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Куканова Е.О. и др. Молекулярные механизмы снижения активности клеток кожи при ее старении // Успехи физиологических наук. – 2016. – Том 47, № 2. – С. 62–76.
31 Donehower L.A. Does p53 affect organismal aging? // J.Cell. Physiol. – 2002. – Vol. 192, № 1. – P. 23–33.
32 Irwin CR, Picardo M, Ellis I, Sloan P, Grey AM, et al. Inter- and intra-site heterogeneity in the expression of fetal-like phenotypic characteristics by gingival fibroblasts: Potential significance for wound healing. J Cell Sci. 1994;107:1333–1346.
33 Mine S, Fortunel N, Pageon H, et al. Aging alters functionally human dermal papillary fibroblasts but not reticular fibroblasts: a new view of skin morphogenesis and aging. PloS, 2008;3(12):1–13.
34 Lu S. Mechanism of scar formation and strategy of treatment // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 130–133.
35 Varkey M. Fibrotic remodeling of tissue-engineered skin with deep dermal fibroblasts is reduced by keratinocytes / M. Varkey, J. Ding, E.E. Tredget // Tissue Eng. Part A. – 2014. – Vol. 20, № 34. – P. 716–727.
36 Quan T., Wang F., Shao Y.,Ritte L., Xia W., Orringer J.S., Voorhes J.J., Fisher G.J. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells and keratinocytes in aged human skin *in vivo.* //
37 Зорина А.И., Зорин В.Л. Регенераторный потенциал кожи. Определение и применение в косметологической практике // Облик Esthetic Guide. – 2015. – № 4. – С. 46–49.
38 Зорин В. Л., Зорина А. И., Копнин П. Б., Черкасов В. Р. и др. Качественная и количественная оценка состояния кожи лица после применения аутологичных дермальных фибробластов // Вестник эстетической медицины. – 2011. – Том 10, № 2. – С. 16–26.

Рукопись получена: 25 октября 2017 г.
Принята к публикации: 3 ноября 2017 г.