

Стволовые клетки — «золотой резерв» кожи

Одним из важнейших и неперенных условий успешного восстановления кожи является наличие в ней функционально активных стволовых клеток.

Стволовыми называют клетки, которые не имеют признаков специализации, не выполняют никакой определенной работы (ничего не секретируют, никуда не двигаются и т.д.), имеют низкую метаболическую активность и относительно редко делятся. Однако при необходимости эти клетки могут «просыпаться» и вступать на путь специализации, приобретая черты и способности клеток, играющих в организме вполне определенную роль. Так как стволовые клетки делятся редко и поддерживают низкую метаболическую активность, они гораздо дольше всех остальных клеток остаются молодыми, представляя собой «золотой резерв» обновления кожи.

Характерная особенность большинства стволовых клеток — большая продолжительность клеточного цикла. Раньше считалось, что стволовые клетки обладают практически неограниченной способностью к самоподдержанию, другими словами, они могут сохранять свой пролиферативный потенциал на протяжении всей жизни организма и делиться при первой же необходимости. Но оказалось, что это не совсем так. В быстро обновляющихся тканях, к которым относятся кожа и кровь, популяция стволовых клеток имеет сложную иерархическую структуру. В ней представлены:

- *стволовые клетки*, различающиеся по величине пролиферативного потенциала (долгоживущие действительно способны к неограниченному самовоспроизведению, а короткоживущие делятся в течение ограниченного периода времени);
- *транзиторные (переходные) клетки*;
- *дифференцированные клетки*.

По сути эти три субпопуляции отражают различные жизненные этапы стволовых клеток. При делении стволовые клетки дают начало дочерним клеткам с коротким клеточным циклом. В свою очередь, дочерние клетки через несколько последовательных делений создают большой пул транзиторных клеток, которые затем превращаются в дифференцированные клетки, выполняющие специфические функции в организме. Важно отметить, что образование большого количества дифференцированных клеток обеспечивается именно за счет размножения транзиторных клеток при малом числе делений стволовых клеток. Это позволяет уменьшить риск генетических нарушений, которые могут произойти в процессе репликации и пролиферации стволовых клеток, поскольку именно с генетическими на-

рушениями стволовых клеток связан неопластический рост. Генетические нарушения в транзиторных клетках представляют меньшую опасность, поскольку эти клетки, как правило, прекращают пролиферацию и дифференцируются.

На ранних эмбриональных стадиях развития кожи большинство стволовых клеток делится симметрично и параллельно базальной мембране, обеспечивая увеличение площади покрова у растущего эмбриона и формируя одноклеточный слой (рис. 1-2). В ходе формирования многослойной кожи и процесса ороговевания и формирования барьерных структур примерно 70% клеток начинают делиться асимметрично так, что митотическое веретено направлено перпендикулярно к базальной мембране. Образующиеся дочерние клетки оказываются в неравных условиях, так как одна из них остается прикрепленной к базальной мембране, а другая нет. Это различие определяет их дальнейшую судьбу. Та, что остается на мембране, секретирует интегрины и рецепторы к факторам роста, контролирующим пролиферацию стволовых клеток. Другая же через транзиторную стадию вступает на путь дифференцировки и начинает двигаться вверх. В процессе поддержания эпидермального гомеостаза во взрослой коже асимметричные ми-

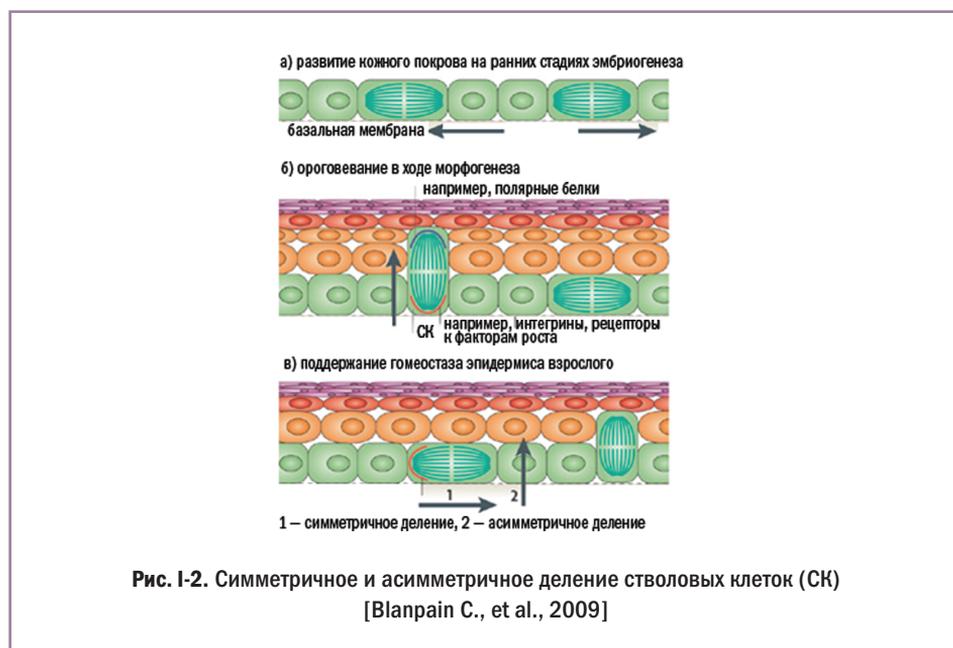


Рис. 1-2. Симметричное и асимметричное деление стволовых клеток (СК)
[Blanpain C., et al., 2009]

тозы происходят наряду с симметричными митозами. (Заметим, что клетки, которые мы называем базальными кератиноцитами, в большинстве своем являются транзиторными клетками.)

Стволовые клетки кожи и волос

В коже человека существует по меньшей мере две популяции стволовых клеток (рис. 1-3). Базальные стволовые клетки прикреплены к базальной мембране эпидермиса. Подобно всем стволовым клеткам они не имеют признаков дифференцировки и редко делятся.

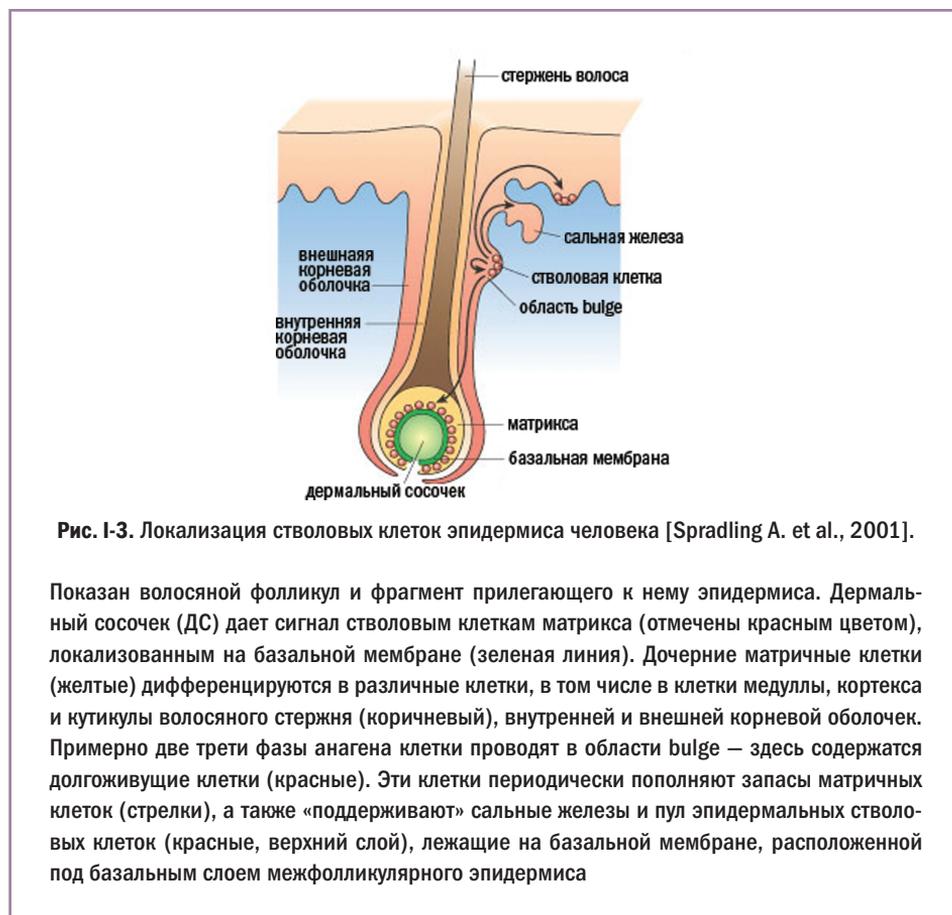


Рис. 1-3. Локализация стволовых клеток эпидермиса человека [Spradling A. et al., 2001].

Показан волосяной фолликул и фрагмент прилегающего к нему эпидермиса. Дермальный сосочек (ДС) дает сигнал стволовым клеткам матрикса (отмечены красным цветом), локализованным на базальной мембране (зеленая линия). Дочерние матричные клетки (желтые) дифференцируются в различные клетки, в том числе в клетки медуллы, кортекса и кутикулы волосяного стержня (коричневый), внутренней и внешней корневой оболочек. Примерно две трети фазы анагена клетки проводят в области bulge — здесь содержатся долгоживущие клетки (красные). Эти клетки периодически пополняют запасы матричных клеток (стрелки), а также «поддерживают» сальные железы и пул эпидермальных стволовых клеток (красные, верхний слой), лежащие на базальной мембране, расположенной под базальным слоем межфолликулярного эпидермиса

Время от времени некоторые из базальных стволовых клеток отрываются от базальной мембраны и превращаются в транзиторные клетки — эти клетки все еще не имеют четких признаков дифференцировки, но их судьба уже predetermined.

По мере продвижения вверх они приобретают характеристики кератиноцитов и проходят весь путь от базального кератиноцита до роговой чешуйки.

Помимо рутинного обновления (регенерации), базальные стволовые клетки могут активизироваться в случае ранений и мигрировать в область повреждения, превращаясь в клетки, необходимые для восстановления (репарации) кожи.

Другая популяция стволовых клеток — это клетки, находящиеся в специальной области волосяного фолликула (англ. *bulge* — выпуклость), расположенной в верхней части волосяной луковицы.

В норме эти клетки постепенно мигрируют в дно волосяного фолликула, где они превращаются в клетки волосяного стержня. Однако при ранениях или ином повреждении кожи они могут, подобно базальным клеткам, перемещаться в область повреждения и превращаться в клетки, необходимые для восстановления кожи. Экспериментально показано, что из стволовых клеток волосяного фолликула можно получить фибробласты, клетки кровеносных сосудов, себоциты, кератиноциты.

Безлимитная молодость

Существует выражение, что резервы человеческого организма — это резервы его стволовых клеток. В равной степени это относится и к коже. До тех пор пока стволовые клетки кожи сохраняют способность к размножению и функциональность, сохраняется и возможность омолаживания кожи за счет активации стволовых клеток.

Как скорость естественного обновления кожи, так и скорость заживления ран с возрастом снижается. Однако происходит ли это в результате необратимого истощения «золотого резерва», т.е. расходования и старения стволовых клеток, или здесь имеются какие-то иные причины? Вопрос не праздный, так как если в первом случае возможности омолаживающих процедур будут всегда ограничены сроком службы стволовых клеток, то во втором — появляются перспективы безграничной молодости кожи (во всяком случае, теоретически). В 1960-е годы Леонард Хейфлик, проведя множество экспериментов на клеточных культурах, показал, что клетки