

Алла Зорина, Вадим Зорин, Владимир Черкасов

Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, возможности терапевтического применения для коррекции дефектов кожи

Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что культивированные дермальные аутологичные фибробласты при их интрадермальном введении способны эффективно корректировать возрастные изменения кожи человека — толщину, упругость, количество и глубину морщин. При этом отмечено, что пролиферативный потенциал дермальных фибробластов взрослого человека в течение всей его жизни остается на довольно высоком уровне — первичные культуры, полученные даже от очень пожилых людей (95 лет), содержат до 14% митотически активных фибробластов.

Каковы основы этого биологического феномена и какова роль дермальных фибробластов в поддержании микроструктуры кожи? Данный вопрос мы рассмотрим в этой главе.

Слоистая структура кожи

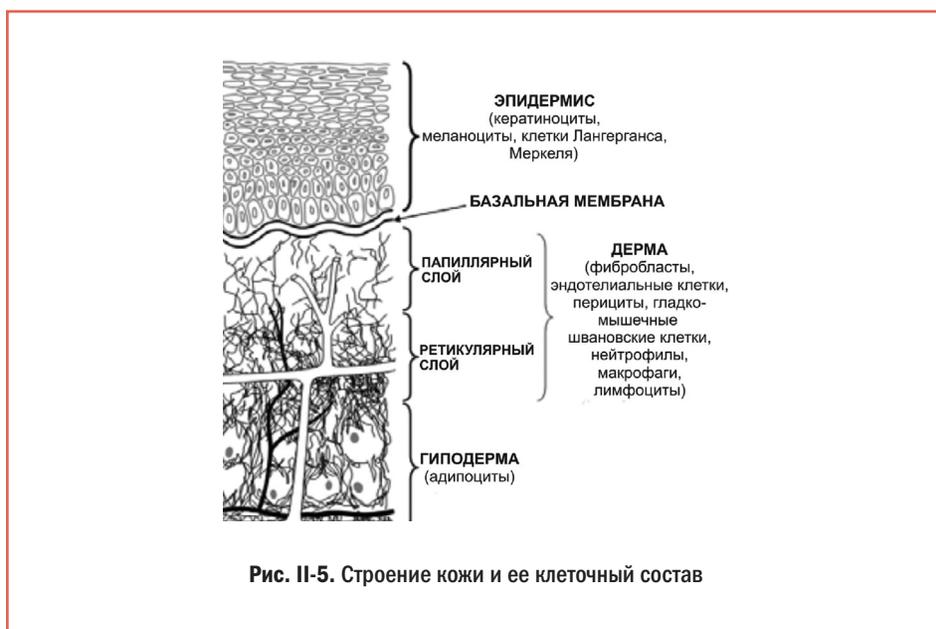
Кожа человека состоит из трех слоев: наружного — эпидермиса (многослойного плоского ороговевающего эпителия), среднего — двухслойной дермы и внутреннего — гиподермы, состоящей преимущественно из жировых клеток (рис. II-5).

Наружный слой кожи — эпидермис — прочно связан с подлежащей дермой посредством базальной мембраны, которая служит опорой для клеток и регулирует поступление питательных веществ из сосудов в клетки и удаление продуктов клеточного метаболизма. Волокнистая базальная мембрана — продукт совместной «работы» клеток эпидермиса (кератиноцитов) и дермы (фибробластов). Кератиноциты вырабатывают и организуют коллагены IV и VII типов, ламинины и перлекан. Фибробласты, локализован-

Алла Ивановна Зорина, к.м.н., врач-биохимик, сотрудник Института стволовых клеток человека.

Вадим Леонидович Зорин, к.б.н., врач-биофизик, сотрудник Института стволовых клеток человека, старший научный сотрудник лаборатории цитогенетики НИИ Канцерогенеза, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Владимир Рюрикович Черкасов, к.х.н., сотрудник Института стволовых клеток человека.



ные на границе дермы и эпидермиса, вырабатывают коллагены IV и VII типов, гликопротеины, ламинин-1 и энтактин/нидоген. При этом показано, что ключевую роль в данном процессе играют фибробласты папиллярного слоя дермы.

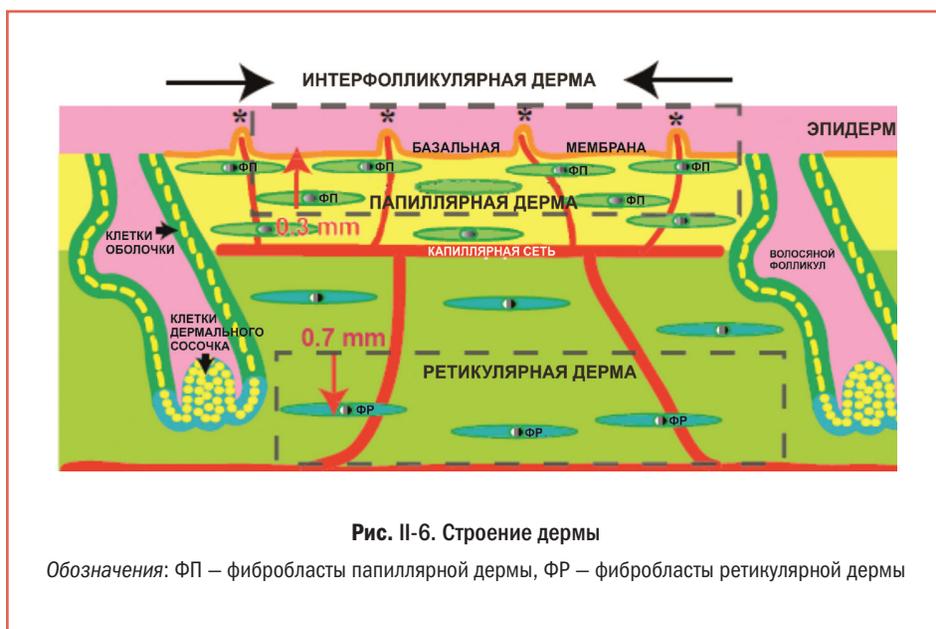
Внутренний слой кожи — гиподерма — состоит из зрелых адипоцитов, сгруппированных в дольки, отделенные друг от друга тонкими соединительнотканными перегородками. Через эти перегородки проходит развитая сосудистая сеть, состоящая из артерий, вен, капилляров, лимфатических сосудов и нервов, которые осуществляют трофику ткани. Гиподерма играет роль механической опоры кожи и участвует в терморегуляции организма.

Особого внимания заслуживают волосяные фолликулы, относящиеся к придаткам кожи. Интерес к ним вызван тем, что в фолликулах взрослого человека обнаружены популяции дермальных и эпителиальных клеток с различными свойствами. В луковицах волосяных фолликулов найдена популяция стволовых клеток, участвующая в восстановлении кожи после ее повреждений. Показано, что по способности к дифференцировке стволовые клетки дермального сосочка волосяных фолликулов кожи не отличаются от мезенхимных стволовых клеток костного мозга.

Средний слой кожи — дерма — состоит преимущественно из межклеточного матрикса (МКМ), который, в свою очередь, представлен различными типами белков (табл. II-1), продуцируемых фибробластами. Биосинтетические потенции фибробластов чрезвычайно велики: одна дифференцированная клетка в активном состоянии способна произвести до 3,5 миллионов макромолекул коллагена в сутки. Наиболее значимым белком кожи является коллаген I типа, на долю которого приходится 80–90% от ее сухого веса. Коллаген IV типа составляет основную часть базальных мембран эпидермальной зоны, сосудов и придатков кожи. Коллаген VII типа формирует прикрепляющие фибриллы папиллярного слоя дермы, VI типа — пронизывает всю дерму в виде нежной сети. Фибриллярные (волоконнообразующие) коллагены I, III и V типов организуются в большие поперечно-связанные коллагеновые волокна, формирующие трехмерную структурную сеть дермы и во многом определяющие биомеханические свойства кожи. Основной каркас дермы представлен волокнами, состоящими из коллагенов I и III типов, соотношение которых в коже меняется с возрастом. Коллаген III типа — главный интерстициальный коллаген человека в эмбриональном и раннем постнатальном периоде. После рождения продукция коллагена I типа начинает превалировать над продукцией коллагена III типа, и их соотношение во взрослой коже составляет уже 6:1. Помимо коллагена фибробласты продуцируют другие фибриллярные компоненты матрикса (эластин, фибриллины), структурные белковые компоненты основного вещества МКМ — гликопротеины и протеогликаны, а также ферменты, участвующие в посттрансляционном процессинге структурных белков и катаболических реакциях.

Таблица II-1. Компоненты межклеточного матрикса, синтезируемые дермальными фибробластами человека (Zouboulis С. с соавт., 2008 [18], дополнено авторами)

Класс веществ	Основные представители
Коллаген	Тип I, III, IV, V, VI, VII
Гликопротеины	Фибронектин, фибриллин, тромбоспондин, ламинин, тенасцин
Гликозаминогликаны	Гиалуроновая кислота, гепарансульфат, хондроитинсульфат
Протеогликаны	Версикан, декорин
Белки, модифицирующие матрикс	Матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ
Цитокины	IL-1, 6, 10, TNF α
Факторы роста	TGF β , CSF-1, GM-CSF, PDGF, bFGF, IGF-1,2, NGF, KGF, HGF, S CF, VEGF
Хемокины	IL-8, MCP-1, GRO-1, MIP-1, 2, RANTES, ENA-78
Медиаторы воспаления	Фосфолипаза A ₂ , PGE ₂ , простаглицин, HETE, PAF, NO



В дерме выделяют два слоя, разделенные капиллярной сетью, — папиллярный (сосочковый) и ретикулярный (сетчатый) (рис. II-6). Поверхностная часть папиллярного слоя дермы, находящаяся сразу под эпидермисом, организована в гребнеподобные структуры — так называемые дермальные сосочки, которые содержат микроваскулярные и нейральные компоненты, поддерживающие жизнедеятельность эпидермиса, и существенно увеличивают площадь эпидермально-мезенхимных взаимодействий.

Как в папиллярном, так и ретикулярном слое дермы основными производителями МКМ служат фибробласты. Интересно то, что дермальные фибробласты, находящиеся в одном и том же участке дермы, но в разных ее слоях, выполняют специфические функции, благодаря чему каждый из слоев дермы имеет особенности по составу и организации компонентов МКМ (табл. II-2). Так, папиллярный слой дермы характеризуется тонкими, неорганизованными тяжами коллагеновых волокон I и III типов, в то время как в ретикулярном слое тяжи толстые и хорошо организованные. При этом в папиллярном слое, по сравнению с ретикулярным, коллагена III типа содержится больше.

Структурные и композиционные различия обнаружены и в отложениях протеогликанов (табл. II-2). Так, декорин интенсивно экспрессируется в