

Автофібробласти в корекції інволюційних змін у шкірі: огляд літератури

Г.В. Цепколенко^{1,2}, О.І. Літус¹

¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

² Інститут пластичної хірургії «Віртус»

Резюме

Інволюційно-дистрофічні процеси у шкірі зовні проявляються внаслідок порушень у міжклітинному матриксі, що обумовлені кількісною недостатністю у старіючій шкірі функціонально активних молодих і зрілих дермальних фібробластів і поступовим втрачанням сенесцентними клітинами, що накопичуються, синтетичної і ремодулюючої активності. Тому одним з найбільш ефективних методів корекції інволюційних змін є введення пресенесцентних дермальних автофібробластів, для підвищення клінічної ефективності якої необхідно враховувати властивості клітин і механізми розвитку ендогенного старіння і фотостаріння шкіри. Попередні дослідження свідчать про перспективність розкриття прихованих регенеративних здатностей фібробластів за допомогою прозапальних цитокінів і ростових факторів, зручним і активним джерелом яких зарекомендували себе препарати тромбоцитів.

Ключові слова: інволюційно-дистрофічні зміни шкіри, автологічні дермальні фібробласти, регенерація шкіри, корекція зморшок, корекція рубців.

Фібробласти є найважливішими клітинними елементами сполучної тканини і поширені по всьому організму, складаючи основу строми органів. У шкірі вони відіграють провідну роль, утворюючи каркас органа, підтримуючи епідерміс, оптимізуючи умови функціонування клітин імунної системи й формування імунної відповіді та секретуючи широкий спектр ростових, трофічних факторів, цитокінів, хемокінів і простіших за складом медіаторів.

І при природному, і при передчасному старінні у шкірі виникають інволюційні зміни, в основі яких лежить дисконпозиція міжклітинного матриксу (МКМ). За створення і підтримку МКМ належною мірою відповідають головним чином фібробласти і їх збалансована функціональна активність, спрямована як на синтез матриксних молекул, так і на ферментативне видалення речовин, які відпрацювали свій час. Процес старіння негативно порушує і діяльність, і чисельність фібробластів, а також залежне від них будівництво здорової шкіри. При цьому особливу роль відіграє зниження кількості функціонально повноцінних фібробластів, поява і накопичення сенесцентних клітин [43]. Тому самим адекватним, що враховує витоки розладів, методом корекції

інволюційних змін шкіри вважається введення пресенесцентних автологічних фібробластів, призначене для кількісної нормалізації особистої клітинної популяції, стимуляції активності резидентних фібробластів, налагодження зв'язків з кератиноцитами, клітинами вродженого й адаптивного імунітету та ефективного ремодельовання міжклітинного матриксу [44].

На мезенхімальне кістково-мозкове походження дермальних фібробластів вказує їх фенотип з високим рівнем експресії CD73, CD90, CD105, CD44, відсутністю маркерів гемопоетичних (CD45, CD14) і ендотеліальних (CD31) клітин [20]. Коли до цього додати фібробластоподібну морфологію, здатність прилипати до пластика й формувати фібробластні колонії, виникає портрет дермального фібробласта як мезенхімальної мультипотентної стромальної клітини (МСК) [34], яка відрізняється від кістково-мозкових МСК і таких клітин іншої локалізації розвитком спеціалізованих клітинних механізмів, які відповідають необхідності реалізації функцій у шкірі. Можна також припустити, що наявність спільних властивостей у МСК і дермальних фібробластів дає змогу останнім використовувати деякі добре відомі

функції МСК, особливо ті, що пов'язані з впливом на імунну систему. Однак є дані, що дермальні фібробласти, особливо неонатальні, за властивостями відрізняються від кістково-мозкових МСК [32]. Ці дані, разом з установленим походженням МСК волосяного фолікулу від клітин нейрального гребінця, наразі не дають можливості віднести дермальні фібробласти і МСК кістково-мозкового походження до однієї клітинної лінії, а навпаки, свідчать про гетерогенність дермальних фібробластів за цією ознакою. Між тим, використання дермальних фібробластів у регенеративній медицині обов'язково потребує урахування їх функціональної активності, субпопуляційної належності і особливо гетерогенності.

З практично важливих якостей фібробластів перш за все треба відмітити їх гетерогенність на генному рівні. У спадок від ембріональних клітин фібробласти отримують гени сімейства транскрипційних факторів НОХ. У період тканинного морфогенезу експресія НОХ-генів визначає певну позиційну особливість, що обумовлює сайт-специфічне диференціювання. Тим самим у фібробластів зберігається епігенетична пам'ять про розташування клітин у якомусь місці на тілі і про характерні напрями функціональної активності цих клітин. Так, належність до дермальних фібробластів певних НОХ-генів визначає фенотип розташованих над ними кератиноцитів [24]. Ясно, що з урахуванням відміченого місце біопсії треба обирати адекватне тому, що потребує корекції.

Має значення, що фібробласти гетерогенні і за місцем їх локалізації в дермі. Фібробласти сосочкового шару проліферують з більшою швидкістю, ніж фібробласти сітчастого; їх ріст не повністю інгібується контактним гальмуванням, і вони швидше ростуть на підложці з колагену I типу і синтезують версикан, тоді як фібробласти сосочкового шару продукують декорин.

Клітинні культури фібробластів теж гетерогенні, перш за все тому, що фібробласти у них перебувають на різних стадіях розвитку: від невеликих веретеноподібних і активно проліферуючих до більших дозріваючих клітин. На швидкість росту і властивості фібробластів у культурі впливають різні фактори: вік донора, кількість пасажів, спосіб культивування, властивості культуральних середовищ, ділянка проведення біопсії. Клітинна культура характеризується також за поняттям ефективності клонування. Це частка фібробластів, які утворюють описані ще О.Я. Фріденштейном фібробластні колонії. У процесі культивування здатність утворювати фібробластні колонії зростає десь до 5-го пасажу, потім формується плато, яке далі йде на спад. Скоріш за все до 5–6 пасажів у силу селективної переваги зростає частка активних фібробластів.

У дермальних фібробластів перших пасажів не виявляється окислювальних уражень ДНК [28], не спостерігається трансформації фібробластів

і в патологічні клітини, що спричинюють тканинний фіброз [30]. Також після внутрішньошкірних ін'єкцій дермальних автофібробластів не спостерігається утворення келоїдних і гіпертрофічних рубців [13]. При тривалому культивуванні фібробласти поступово втрачають активність і здатність синтезувати молекули МКМ, виникає ризик накопичення в клітинах хромосомних аномалій [25; 2]. Тому вважається, що найбільш безпечними для клінічного застосування є фібробласти ранніх 4–6 пасажів. Рекомендується також проведення цитогенетичних аналізів. Загальний висновок про безпеку трансплантації фібробластів був зроблений після того, як було встановлено, що в культурі фібробласти зберігають диплоїдний каріотип, мають обмежену тривалість життя і не проявляють онкогенних властивостей [31].

У косметології та дерматології використовують автологічні й алогенні фібробласти. Автологічні фібробласти мають уже вихідну перевагу в тому, що при їх використанні знімаються питання інфекційної безпеки й ризик розвитку тканинної несумісності. Але для отримання автологічних фібробластів треба мати час на проведення клітинної культури, і тому вони можуть використовуватись, коли такий час є. Це стосується і косметологічних методик, а також лікування хронічних захворювань, як, наприклад, діабету з довготривалими невиліковними трофічними ураженнями, де використання автофібробластів дає суттєву клінічну ефективність. Так, сповіщається, що при їх використанні для лікування діабетичних ран площею до 10 см, що не загоювались, отримали повне відновлення шкіри за 8 тиж [19].

У косметології введення автофібробластів з успіхом використовується для корекції контурів обличчя, різних складок і зморшок, атрофічних рубців. Зазвичай задовільний клінічний ефект спостерігається після 3 введень протягом кількох місяців [13; 18]. Зручно те, що біопсію можна проводити багаторазово, клітини отримувати на ранніх пасажах і в достатній кількості; їх можна кріоконсервувати до наступного використання.

Для лікування ран і опіків нині використовують і алогенні фібробласти, особливо у складі шкірних еквівалентів. Кріоконсервовані алофібробласти можуть бути використані практично негайно, що призводить до швидкого відновлення дерми, загоювання ран і зниження ризику утворення рубців [22]. Час життєдіяльності фібробластів у складі алотрансплантатів обмежений – вони не виявляються у дермі вже через 6 тиж після нанесення на свіжі рани [45]. Але алофібробласти, що опиняються в рані, продукують молекули МКМ і цитокіни швидко [49], що стимулює проліферацію і диференціювання власних клітин реципієнта і забезпечує клінічний ефект навіть в умовах відторгнення алотрансплантату [36]. Результат забезпечується не стільки заміщенням тканинних дефектів трансплантованими фібробластами,

скільки реалізацією ними паракринного механізму дії завдяки продукції багатьох ростових факторів [41]. Ясно, що автофібробласти теж мають паракринну дію, і в косметології на сьогодні перспективи пов'язують саме з розробкою методів введення автологічних фібробластів, особливо для корекції інволюційних змін при природному і особливо при передчасному старінні.

Перші кроки зі створення методики інтрадермального введення культури автологічних фібробластів людини, мабуть, здійснювалися з 1994 р. американською компанією Isolagen Technologies Inc. До 2009 р. 50 груп вчених з 22 країн Європи повідомили про трансплантацію клітинного матеріалу різного походження 814 пацієнтам. З них 13% пацієнтів пересаджували дермальні автофібробласти [41].

Тривалий і клінічно виражений (більше 2 років) ефект введення автофібробластів був отриманий у США і Європі за участю 1450 пацієнтів при корекції порушень шкіри після акне, атрофічних рубців і зморшок [17; 23; 11]. Курс лікування звичайно складався з 3 процедур з 3–6-тижневими інтервалами. За одну процедуру вводилося приблизно 20 млн клітин. Дані гістологічних досліджень після введення автологічних фібробластів показали збільшення в шкірі кількості фібробластів, зростання чисельності проліферуючих кератиноцитів, суттєве збільшення вмісту й щільності колагену та еластину, а також потовщення дермального шару й зниження рельєфності шкіри [8; 26].

Задовільний клінічний результат введення автологічних фібробластів при корекції інволюційних змін у шкірі отримали також і інші автори [3; 11; 1; 4; 6; 7; 15]. Введення автологічних культивованих фібробластів сприяло розвитку ревіталізації шкіри і за рахунок стимуляції власних фібробластів до синтезу колагену й глікозаміногліканів з вираженим клінічним ефектом тривалістю до 12 міс. Велику роль в активації резидентних фібробластів з посиленням синтезу колагену та пригніченням такого матриксних металопротеїназ, зниженням апоптозу фібробластів і посиленням ангиогенезу показали інші дослідники [42; 46].

Безпека і ефективність введення автологічних дермальних фібробластів доведена результатами низки багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих клінічних досліджень [44]. Дотепер найбільш відома й офіційно визнана технологія з використанням автологічних дермальних фібробластів, розроблена у США – LAVIV (azficel-T) – компанією Fibrocell Science. У 2011 р. FDA (Управління з нагляду за якістю продуктів і ліків США) видало Fibrocell Science дозвіл на використання LAVIV (azficel-T) для корекції носогубних складок [44].

Суть технології полягає в отриманні фібробластів з біоптату шкіри пацієнта, їх культивуванні, нарощуванні й наступному введенні

в ділянку, що коректується. В результаті досягається ремоделювання мікроструктури дерми, що виражається в підвищенні вмісту в ній колагенових волокон, збільшенні гідратації дерми та її товщини. Як сповіщається, комерційне використання дермальних автологічних фібробластів було здійснено в кількох країнах: в США в 1995–1999 рр. (більше 1000 пацієнтів), у Великобританії в 2002–2007 рр. (більше 6000 пацієнтів), в Австралії і Новій Зеландії в 2003–2004 рр. (4027 пацієнтів) [7].

Однак, незважаючи на достатньо переконливі результати використання автологічних фібробластів, не завжди отримується цілком задовільний ефект і за клінічною вираженістю, і за тривалістю. Тому наразі продовжують розроблятися нові підходи до удосконалення методу, іноді з введенням клітин іншого тканинного походження. Так, вивчається дія адипозних МСК і встановлено, що в силу різних причин загалом надійні результати іноді можуть бути недостатніми, особливо в порівнянні з введенням автологічних фібробластів. Це може бути пов'язано з тим, що на розподіл МСК у шкірі після введення і її ефективність загалом негативно впливають неадекватна тканинна приналежність, а також вік донора і реципієнта. Ймовірно, що введені дермальні автофібробласти мають перевагу тому, що від самого початку вони призначені для функціонування у шкірі, і тому добре адаптовані до відповідних умов, краще, ніж будь-які клітини іншого тканинного походження. Тому створюються методи підвищення ефективності введення саме дермальних фібробластів.

У стадії розробки є спосіб використання властивостей тромбоцитів при їх котрансплантації з фібробластами. Але переконливих даних про ефективність такого підходу в косметології поки що не надано. Деякі результати, отримані головним чином з адипозними МСК, які за своїми властивостями відмінні від дермальних фібробластів, не можна розглядати як переконливі. І все ж таки при використанні продуктів тромбоцитів отримують обнадійливі результати.

На лізаті тромбоцитів темп нарощування МСК у 2–3 рази вище, ніж у звичайному середовищі. Отримані клітини пригнічували антиген-індуковану цитотоксичність CD8⁺-цитотоксичних лімфоцитів, сприяли диференціюванню CD4⁺-лімфоцитів у бік Трег-клітин і підвищували секрецію лімфоцитами інтерлейкіну-10 (IL-10) [35], що загалом можна вважати як позитивні антизапальні протиейджингові зрушення. Культивовані в середовищі зі збагаченої тромбоцитами плазми (PRP, platelet-rich plasma) адипозні МСК забезпечували певний клінічний ефект при корекції інволюційних змін у шкірі [39].

Важливо відмітити, що в гіподермі кількість МСК на 1 г тканинної маси у 500 разів більша, ніж у кістковому мозку. Навряд чи така кількість мультипотентних клітин потрібна для забезпечення суто жирової тканини. Мабуть, адипозні МСК можуть

розглядатися як джерело факторів антизапальної, антиапоптозної, антифібротичної та регенеративної дії, що потрібні для нормального функціонування усіх шарів шкіри [42; 27].

Нині функціонування тромбоцитів відкривалося з принципово нового несподіваного боку. Виявилось, що тромбоцити беруть активну участь у індукції запалення, необхідного для індукції імунної відповіді, відновленні та формуванні імунологічних реакцій клітинами природного і адаптивного імунітету (містять TLR-2, TLR-4, TLR-7 і TLR-9) [40]. Вони виробляють багато ростових факторів та інших біологічно активних субстанцій. Є дані про те, що в гранулах тромбоцитів міститься 827 протеїнів [21], секретія яких забезпечує перехресну взаємодію тромбоцитів з імунними і стромальними клітинами.

Так, через P-селектин, що експресується на поверхні тромбоцитів, і його взаємодію зі своїм лігандом (P-selectin glycoprotein ligand 1, PSG-L-1) тромбоцити активують нейтрофіли і моноцити [33]. Великий вплив на нейтрофіли, моноцити, макрофаги й ендотеліальні клітини здійснюють хемокіни з гранул: CXCL4, CXCL7, β -тромбоглобулін, NAP (нейтрофілактивуючий пептид), CCL3 (макрофаг-інгібуєчий пептид-1a; MIP 1a), CCL5 (RANTES) і CXCL1 (GROa), CXCL5 [37]. Активну протимікробну дію мають тромбоцитин-1 і -2, а ростові фактори PDGF (тромбоцитарний фактор росту), TGF- β (трансформуючий фактор росту- β), EGF (епідермальний фактор росту) і VEGF (фактор росту ендотелію судин) чинять виражений ангіогенний і репаративний ефекти [29].

Рекрутування тромбоцитів необхідно для загоєння ран [38]. З цією метою все більшого застосування знаходить збагачена тромбоцитами аутоплазма [12]. Методика ефективна і при регенерації тканин

опорно-рухового апарату при травмах і їх ускладненнях [5]. Введення аутологічної PRP з успіхом використовується в дерматології та косметології, акушерстві та гінекології при захворюваннях шийки матки, лейкоплакії, ендоцервіциті, ерозії шийки матки, крурозі вульви [9; 14].

Показано, що стимульовані цитокінами введені фібробласти відповідають активним синтезом колагену і неколагенових білків [25]. Попереднє по відношенню до дермальних фібробластів введення тромбоцитів або їх продуктів призводить до обмеженого помірною запалення, що, мабуть, створює умови для адекватного впливу на введені фібробласти прозапальних цитокінів, які забезпечують позитивну селекцію молодих клітин і стимуляцію їх синтетичної регулюючої активності і таким чином сприяють підвищенню клінічної ефективності аутофібробластів, введених слідом за тромбоцитами або їх продуктами.

Висновки

Таким чином, можна зробити висновок, що натепер надійно встановлено, що в косметології для корекції інволюційних змін у шкірі найбільш перспективним методом клітинної терапії є введення аутофібробластів. Також не виникає сумнівів, що може бути досягнуте підвищення ефективності лікування аутофібробластами на основі сучасних знань про біологію, активність і гетерогенність фібробластів з урахуванням механізмів старіння й фотостаріння при їх використанні. Як один з найбільш перспективних напрямків підхід з використанням для підсилення антивісхідної активності дермальних фібробластів, їх стимуляції прозапальними цитокінами і ростовими факторами. Попередні результати свідчать про реальну можливість використання для цього продуктів тромбоцитарного походження.

Список літератури

1. Аутофібробласти: естетическіе перспективи / К. Рубина і др. Kosmetik International, 2008. № 1. С. 73-75.
2. Бочков, Н.П. Цитогенетический контроль безопасности стволовых клеток. Стволовые клетки: законодательство, исследование и инновации. Международные перспективы сотрудничества: Материалы конференции. Москва, 2007.
3. Золотовицкая, Н.Н. Экспериментально-клиническая оценка эффективности применения культуры фибробластов. Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия: ежегодник Российской ассоциации клинических анатомов в составе ВНОАГЭ. Приложение к журналу «Морфологические ведомости», 2000. №6. С. 68-73.
4. Исследование эффективности использования культивированных аутофибробластов в системе anti-age / В.П. Туманов и др. Новости клинической цитологии России, 2008. С. 3-4.
5. Использование обогащенной тромбоцитарными факторами роста аутоплазмы в хирургии и травматологии / Е. Е. Ачкасов и др. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2014. №9. С. 48-54.
6. Клеточные технологии в ревитализации кожи лица / В. Бурунова и др. Русский медицинский журнал, 2009. № 17(17). С. 1058-1061.
7. Комплексная клинико-инструментально-лабораторная оценка кожи человека при возрастных ее изменениях после применения аутологичных дермальных фибробластов / А. Зорина и др. Сб. тез. Санкт-Петербургского конгресса по косметологии и эстетической медицине «Невские берега»: Тезисы докладов. СПб, 2011.
8. Современные представления о регуляции процесса заживления ран: обзор литературы / С.Л. Вялов и др. Анналы пласт., реконстр., эстет. хирургии, 1999. № 1. С. 49-56.
9. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике / А.А. Железняк и др. Медико-социальные проблемы семьи, 2016. Т.21. № 1. С. 72-78.
10. Применение аутологичных дермальных фибробластов человека для коррекции возрастных изменений кожи / А.А. Зорина и др. Сб. тез. X Международного конгресса по эстетической медицине им. Е. Лапутина. М., 2011. С. 85-86.
11. Отчет о трехлетних клинических испытаниях аутологичных дермальных фибробластов для коррекции дефектов кожи / О. Г. Макеев и др. Вестник Уральской медицинской академии науки, 2008. № 4(22). С. 63-70.
12. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в лечении пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, костей и суставов / А.Г. Сонис и др. Аспирантский вестник Поволжья, 2016. № 5-6. С. 162-167.
13. Сохранность инъцируемых аутологичных человеческих фибробластов / Г. Келлер и др. Бюл. эксперимент. биол. мед., 2000. № 130(8). С. 203-206.

References

1. Rubina K, et al. Autofibroblasty: esteticheskie perspektivy (Autofibroblasts aesthetic perspectives). Kosmetik international. 2008;1:73-75.
2. Bochkov NP. Citogeneticheskiy kontrol bezопасnosti stvolovih kletok (Cytogenetic control of stem cell safety). Stvolovie kletki: zakonodatelstvo, issledovaniya i inivazii. Mezhdunarodnie perspektivy sotrudnichestva: Materialy konferenzi. Moskva, 2007.
3. Zolotovitskaya NN. Eksperimentalno-klinicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya kultury fibroblastov (Experimental-clinical evaluation of the effectiveness of the fibroblast culture). Klinicheskaya anatomiya i eksperimentalnaya hirurgiya. Ezhegodnik Rossiyskoy assotsiatsii klinicheskikh anatomov v sostave VNOAGE. Prilozhenie k zhurnalu «Morfoloicheskie vedomosti». 2006;6:68-73.
4. Tumanov VP, et al. Issledovanie effektivnosti ispolzovaniya kultivirovannykh autofibroblastov v sisteme anti-age (Study of the effectiveness of the use of cultured autofibroblasts in the anti-age system). Novosti klinicheskoy tsitologii Rossii. 2008;3-4.
5. Achkasov EE, Ulianova A.A, Bezuglov EN, et al. Ispolzovanie obogaschionnoy trombozitarimi faktorami rosta autoplazmi v hirurgii i travmatologii (Use of platelet-rich growth factor autoplasm in surgery and traumatology). Hirurgia. Zhurnalim. N.I. Pirogova. 2014;9:48-54.
6. Burunova V, Manturova N, Smirnova G, et al. Kletochnie tehnologii v revitalizatsii kozhi liza (Cellular technologies in revitalizing the skin of the face). Russkiy medicinskiy zhurnal. 2009;17:1058.
7. Zorina A, Zorin V, Cherkasov V, et al. Kompleksnaya kliniko-instrumentalno-laboratornaya otsenka kozhi cheloveka pri vozrastnyih ee izmeneniyah posle primeneniya autologichnykh dermalnykh fibroblastov (Complex clinical-instrumental-laboratory evaluation of human skin with age-related changes after application of autologous dermal fibroblasts). Sb. tez. Sankt-Peterburgskogo kongressa po kosmetologii i esteticheskoy meditsine «Nevskie berega». SPb, 2011.
8. Vyvalov SL, Pshenistov KP, Kuindoz P, et al. Sovremennyye predstavleniya o regulyatsii protsessa zavivlyeniya ran: obzor lit (Modern ideas about the regulation of wound healing: a review of literature). Annalplast., reconstr., esthet., hirurgii. 1999;1:49-56.
9. Zyleyzynaya AA, et al. Primeneniye obogashtyennoy trombotzitari aoutoplazmi v akoshyversko-guinyekologuicheskoy praktike (Use of platelet-enriched autoplasm in obstetric-gynecological practice). Myediko-sotzialnyeproblemyi semi. 2016;21(1):72-78.
10. Zorina A, Zorin V, Cherkasov V, et al. Primeneniye autologichnykh dermalnykh fibroblastov cheloveka dlya korrektsii vozrastnykh izmeneniy kozhi (Application of autologous dermal fibroblasts for correcting age-related skin changes). Sb. tez. X Mezhdunarodnogo kongressa po esteticheskoy meditsine im. E. Laputina. M., 2011. P. 85-86.

14. Цепколенко, В.А., Суровяк, П. PRP-стимуляция синтеза коллагена I типа в коже человека: плацебо-контролируемое исследование *in vivo*. Вестник эстетической медицины, 2012. Т. 11, № 3. - С. 17-24
15. Цепколенко В.А., Цепколенко А.В. Неофибрилифтинг - новый алгоритм применения аутофибробластов. KOSMETIK international. 2015. №2. С.67-71 - 20
16. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of autologous fibroblast therapy for the treatment of nasolabial fold wrinkles / Smith SR, Munavalli G, Weiss R, et al. *Dermatol Surg.*, 2012. Jul;38(7 Pt 2). P. 1234-43. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02349.x. Epub 2012 Mar 12.
17. Autologous cultured fibroblasts: a protein repair system / W.K. Boss, H. Usal, P. Fodor, G. Chernoff. *Ann. Plast. Surg.*, 2000. V.44. P. 536-542.
18. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial / R.A.Weiss, M.A.Weiss, K.L.Beasley, G. Munavalli. *Dermatol. Surg.*, 2007. 33(3). P.263-8.
19. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds / S.Gibbs, van den H.M.Hoogenband, G.Kirtschig et al. *Br. J. Dermatol.*, 2006. 155C21. P.267-74.
20. Characterization of mesenchymal progenitor cell populations directly derived from human dermis. *Electronic Library Index. V. Feisst, A. Brooks, C. Chen, P. Dunbar.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2432534>
21. Characterization of the platelet granule proteome: evidence of the presence of MHC1 in alpha-granules. / A.Zufferey, D.Schvartz, S.Nolli, et al. *Proteomics*, 2014. Apr 14.101. P. 130-40. doi: 10.1016/j.jpro.2014.02.008. Epub 2014 Feb 16.
22. Cosmetic improvement in various acute skin defects treated with tissue-engineered skin / X.Nie, J.Y. Zhang, K.J. Cai et al. *Artif. Organs.*, 2007. 31 (91). P. 703-10.
23. Cultured Autologous Fibroblasts for Wrinkle Reduction / H., Ruiz A., Patronella C., Newall G. Annual Meeting, American Society of Plastic Surgeons, Philadelphia, 2004 Oct. 12; Pennsylvania, USA.
24. Effects of subepithelial fibroblasts on epithelial differentiation in human skin and oral mucosa: heterotypically recombined organotypic culture model / Okazaki M., Yoshimura K., Y. Suzuki, Harii K. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2003. 112(3). P. 784-92.
25. Fibroblast responses to cytokines are maintained during aging. *Electronic Library Index / M. Freedland, S. Karmiol, J. Rodriguez et al.* *Ann Plast Surg* - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7503524>
26. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases *Electronic Library Index. J. Pathol.* - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845617>
27. Gaur M, Dobke M, Lunnyk V. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging. *Int J Mol Sci.*, 2017. Jan 20. 18(1). pii: E208. doi: 10.3390/ijms18010208.
28. Genetic analysis of human esophageal tumors from two high incidence geographic areas: frequent p53 base substitutions and absence of ras mutations // M.C.Hollstein, I. Peri, A.M. Mandard et al. *Cancer Res.*, 1991. 51 [15]. P. 4102-6.
29. Growth factors and cytokines in wound healing / S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. Golinko, H. Brem, M. Tomic-Canic. *Wound Repair Regen.*, 2008. 16(5). P. 585-601
30. Guidry C., Grinnell F. Studies on the mechanism of hydrated collagen gel reorganization by human skin fibroblasts. *J. Cell Sci.*, 1985. 79. P.67-81.
31. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.*, 1961. 25. P. 585-621.
32. Hee C.K., Nicoll S.B. Differential surface antigen expression and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 responsiveness distinguish human dermal fibroblasts with age-dependent osteogenic differentiation potential from marrow-derived stromal cells *in vitro*. *Cytotherapy*, 2011. May;13(5). P. 528-38. doi: 10.3109/14653249.2010.542454. Epub 2010 Dec 20.
33. Involvements of γ T Lymphocytes in Acute and Chronic Skin Wound Repair / P. Xu, X. Fu, N. Xiao, et al. *Inflammation*, 2017. May 25. doi: 10.1007/s10753-017-0585-6. [Epub ahead of print]
34. Le Blanc K., Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol.*, 2012. Apr 25. 12(5). P. 383-96. doi: 10.1038/nri3209.
35. Locatelli F., Maccario R., Frasson F. Mesenchymal stromal cells, from indifferent spectators to principal actors. Are we going to witness a revolution in the scenario of allograft and immune-mediated disorders? *Haematologica*, 2007. 92(7). P. 872-7.
36. Phillips T.J., Gilchrist B.A. Cultured epidermal allografts as biological wound dressings. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 1991. 365. P. 77-94.
37. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion. / H. Hartwig, M. Drechsler, D. Lievens et al. *ThrombHaemost*, 2014. 111. P.562-564. [PubMed: 24258616]
38. Platelet-released growth factors induce psoriasis in keratinocytes: Implications for the cutaneous barrier / A. Bayer, J. Lammell, S. Lippross, et al. *Ann Anat.*, 2017.
39. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications / L.F. Marques, T. Stessuk, I.C. Camargo et al. *Platelets.*, 2015. 26. P. 101-113. [CrossRef][PubMed]
40. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis / M. Koupenova, O. Vitseva, C.R.Mackay et al. *Blood.*, 2014. Jul 31. 124(5). P. 791-802. doi: 10.1182/blood-2013-11-536003. Epub 2014 Apr 22.
41. Regenerative Potential of Mesenchymal Stromal Cells: Age-Related Changes [Electronic Library Index] / F. Bruna, D. Contador, P. Conget, et al. *Stem Cells Int.*, 2016. - <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1461648>
42. Regulation of adipogenic differentiation by LAR tyrosine phosphatase in human mesenchymal stem cells and 3T3-L1 preadipocytes // W.K.Kim, H. Jung, D.H. Kim et al. *J Cell Sci.*, 2009. Nov 15. 122(Pt 22). P.4160-7. doi: 10.1242/jcs.053009.
43. Sasaki N., Itakura Y., Toyoda M. Sialylation regulates myofibroblast differentiation of human skin fibroblasts. *Stem Cell Res Ther.*, 2017. Apr 18. 8(1). P.81. doi: 10.1186/s13287-017-0534-1.
44. Schmidt C. FDA approves first cell therapy for wrinkle-free visage. *Nat Biotechnol.*, 2011. 29. P. 674-675.
45. Survival of Apligraf in acute human wounds / M. Griffiths., N. Ojeh. R. Livingstone et al. *Tissue Eng.*, 2004. 10(7-8). P. 1180-95.
46. Transforming growthfactor-beta 1 in adipose derived stem cells conditionedmedium is a dominant paracrine mediator determineshyaluronic acid and collagen expression profile. /H. Jung, H. Kim, D. Lee et al. *Cytotechnol.*, 2011. 63(1). P.57-66.
47. The survey on cellular and engineered tissue therapies in Europe in 2009 / I. Martin, H. Baldomero, C. Bocelli-Tyndall, I.Slaper-Cortenbach, J. Passweg, A.Tyndall. *Tissue Eng Part A*. 2011 Sep. 17(17-18). P.2221-30. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0131.
48. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: A critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts // Kim, W.S.; Park, B.S.; Sung, J.H.; et al. // *J. Dermatol. Sci.* - 2007, 48, 15-24. [CrossRef] [PubMed]
49. Yoon E.S., Han S.K., Kim W.K. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within restylane for soft tissue augmentation / E.S. Yoon, S.K. Han, W.K. Kim // *Ann. Plast. Surg.* - 2003; 51(6): 587-92.
11. Makeev OG, et al. Otchet o trehletnih klinicheskikh ispytaniyah autologichnykh dermalnykh fibroblastov dlya korektsii defektov kozhi (Report on three-year clinical trials of autologous dermal fibroblasts for the correction of skin defects). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2008;4(22):63-70.
12. Sonis AG, et al. Primenenie obogashchennoy trombotsitami autoplazmy v lechenii patsientov s onoyno-vozpallitelnyimi zabolevaniyami myagkikh tkaney, kostey i sustavov (Use of platelet-enriched autoplasm in the treatment of patients with pyoinflammatory diseases of soft tissues, bones and joints). *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2016;(5-6):162-167.
13. Keller G, Sebastian Dzh, Lakombe Yu, et al. Sohrannost in etsiruemykh autologichnykh cheleveshchikh fibroblastov (Preservation of injected autologous human fibroblasts). *Byul. ekspriiment. biol. med.* 2000;130(8):203-206.
14. Tsepkoenko VA, Surovyak P. PRP-stimulyatsiyasintezakollagena I tipa v kozhechelevoke: platsebo-kontroliruemoissledovanie in vivo (PRP-stimulation of the synthesis of type I collagen in human skin: a placebo-controlled study in vivo). *Vestnik esteticheskoy meditsiny*. 2012;11(3):17-24.
15. Tsepkoenko VA, Tsepkoenko AV. Neofibriolifting - noviy algoritm primeneniya autofibroblastov (Neofibriolifting is a new algorithm for the use of autofibroblasts). *KOSMETIK international*. 2015;(2):67-71.
16. Smith SR, Munavalli G, Weiss R, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of autologous fibroblast therapy for the treatment of nasolabial fold wrinkles. *Dermatol Surg*. 2012;Jul;38(7 Pt 2):1234-43. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02349.x. Epub 2012 Mar 12.
17. Boss WK, Usal H, Fodor P, Chernoff G. Autologous cultured fibroblasts: a protein repair system. *Ann. Plast. Surg.* 2000;44:536-542.
18. Weiss RA, Weiss MA, Beasley KL, Munavalli G. Autologous cultured fibroblast injection for facial contour deformities: a prospective, placebo-controlled, Phase III clinical trial. *Dermatol. Surg.* 2007; 33(3): 263-8.
19. Gibbs S, van den Hoogenband HM, Kirtschig G, et al. Autologous full-thickness skin substitute for healing chronic wounds. *Br. J. Dermatol.* 2006;155C21:267-74.
20. Feisst V, Brooks A, Chen C, Dunbar P. Characterization of mesenchymal progenitor cell populations directly derived from human dermis [Electronic Library Index]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2432534>
21. Zufferey A, Schvartz D, Nolli S, et al. Characterization of the platelet granule proteome: evidence of the presence of MHC1 in alpha-granules. *Proteomics*. 2014;101:130-40. doi: 10.1016/j.jpro.2014.02.008. Epub 2014 Feb 16.
22. Nie X, Zhang JY, Cai KJ, et al. Cosmetic improvement in various acute skin defects treated with tissue-engineered skin. *Artif. Organs*. 2007;31 [91]:703-10.
23. Ruiz A, Patronella C, Newall G. Cultured Autologous Fibroblasts for Wrinkle Reduction. Annual Meeting, American Society of Plastic Surgeons, Philadelphia, 2004 Oct. 12; Pennsylvania, USA.
24. Okazaki M, Yoshimura K, Suzuki Y, Harii K. Effects of subepithelial fibroblasts on epithelial differentiation in human skin and oral mucosa: heterotypically recombined organotypic culture model. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 112(3):784-92.
25. Freedland M, Karmiol S, Rodriguez J, et al. Fibroblast responses to cytokines are maintained during aging [Electronic Library Index]. *Ann Plast Surg*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7503524>
26. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases [Electronic Library Index]. *J. Pathol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12845617>
27. Gaur M, Dobke M, Lunnyk VV. Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue in Clinical Applications for Dermatological Indications and Skin Aging. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 20;18(1). pii: E208. doi: 10.3390/ijms18010208.
28. Hollstein M, Peri L, Mandard AM, et al. Genetic analysis of human esophageal tumors from two high incidence geographic areas: frequent p53 base substitutions and absence of ras mutations. *Cancer Res.* 1991;51[15]:4102-6.
29. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko M, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601.
30. Guidry C, Grinnell F. Studies on the mechanism of hydrated collagen gel reorganization by human skin fibroblasts. *J. Cell Sci.* 1985;79:67-81.
31. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 1961;25:585-621.
32. Hee CK, Nicoll SB. Differential surface antigen expression and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 responsiveness distinguish human dermal fibroblasts with age-dependent osteogenic differentiation potential from marrow-derived stromal cells *in vitro*. *Cytotherapy*. 2011 May;13(5):528-38. doi: 10.3109/14653249.2010.542454. Epub 2010 Dec 20.
33. Xu P, Fu X, Xiao N, et al. Involvements of γ T Lymphocytes in Acute and Chronic Skin Wound Repair. *Inflammation*. 2017 May 25. doi: 10.1007/s10753-017-0585-6. [Epub ahead of print]
34. Le Blanc K, Mougiakakos D. Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(5):383-96. doi: 10.1038/nri3209.
35. Locatelli F, Maccario R, Frasson F. Mesenchymal stromal cells, from indifferent spectators to principal actors. Are we going to witness a revolution in the scenario of allograft and immune-mediated disorders? *Haematologica*. 2007;92(7):872-7.
36. Phillips TJ, Gilchrist BA. Cultured epidermal allografts as biological wound dressings. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1991;365:77-94.
37. Hartwig H, Drechsler M, Lievens D, et al. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion. *ThrombHaemost*. 2014;111:562-564. [PubMed: 24258616]
38. Bayer A, Lammell J, Lippross S, et al. Platelet-released growth factors induce psoriasis in keratinocytes: Implications for the cutaneous barrier. *Ann Anat.*, 2017.
39. Marques LF, Stessuk T, Camargo IC, et al. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications. *Platelets*. 2015;26:101-113. [CrossRef][PubMed]
40. Koupenova M, Vitseva O, Mackay CR, et al. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis. *Blood*. 2014;124(5):791-802. doi: 10.1182/blood-2013-11-536003. Epub 2014 Apr 22.
41. Bruna F, Contador D, Conget P, et al. Regenerative Potential of Mesenchymal Stromal Cells: Age-Related Changes [Electronic Library Index]. *Stem Cells Int.*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1461648>
42. Kim WK, Jung H, Kim DH, et al. Regulation of adipogenic differentiation by LAR tyrosine phosphatase in human mesenchymal stem cells and 3T3-L1 preadipocytes *J Cell Sci*. 2009;122(22):4160-7. doi: 10.1242/jcs.053009.
43. Sasaki N, Itakura Y, Toyoda M. Sialylation regulates myofibroblast differentiation of human skin fibroblasts. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):81. doi: 10.1186/s13287-017-0534-1.
44. Schmidt C. FDA approves first cell therapy for wrinkle-free visage. *Nat Biotechnol*. 2011;29:674-675.
45. Griffiths M, Ojeh N, Livingstone R, et al. Survival of Apligraf in acute human wounds. *Tissue Eng*. 2004;10(7-8):1180-95.
46. Jung H, Kim H, Lee D, et al. Transforming growthfactor-beta 1 in adipose derived stem cells conditionedmedium is a dominant paracrine mediator determineshyaluronic acid and collagen expression profile. *Cytotechnol*. 2011;63(1):57-66.
47. Martin I, Baldomero H, Bocelli-Tyndall C, et al. The survey on cellular and engineered tissue therapies in Europe in 2009. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(17-18):2221-30. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0131.
48. Kim WS, Park BS, Sung JH, et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: A critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J. Dermatol. Sci*. 2007;48:15-24. [CrossRef] [PubMed]
49. Yoon ES, Han SK, Kim WK. Advantages of the presence of living dermal fibroblasts within restylane for soft tissue augmentation. *Ann. Plast. Surg*. 2003;51(6):587-92.

**АУТОФИБРОБЛАСТЫ В КОРРЕКЦИИ ИНВОЛЮЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

А. В. Цепколенко^{1,2}, А. И. Литус¹

¹Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

²Институт пластической хирургии «Виртус»

Резюме

Инволюционные процессы в коже проявляются внешне вследствие нарушений в межклеточном матриксе, что обусловлено количественной недостаточностью в стареющей коже функционально активных молодых и зрелых дермальных фибробластов и постепенной утратой накапливающимися сенесцентными клетками синтетической и ремоделирующей активности. Поэтому одним из наиболее эффективных методов коррекции инволюционных изменений является введение пресенесцентных дермальных аутофибробластов, для повышения клинической эффективности которой необходимо учитывать свойства клеток и механизмы развития эндогенного старения и фотостарения кожи. Предшествующие исследования свидетельствуют о перспективности раскрытия скрытых регенеративных способностей фибробластов с помощью провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, удобным и активным источником которых зарекомендовали себя препараты тромбоцитов.

Ключевые слова: инволюционно-дистрофические изменения кожи, аутологические дермальные фибробласты, регенерация кожи, коррекция морщин, коррекция рубцов.

AUTOFIBROBLASTS IN CORRECTING INVOLUTION-DYSTROPHIC SKIN CHANGES: REVIEW

G. V. Tsepkoenko^{1,2}, O. I. Litus¹

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

²Institute of plastic surgery «Virtus»

Abstract

Involution skin processes have external manifestations in response to the disorders in intercellular matrix due to the quantitative insufficiency of functionally active young and mature dermal fibroblasts with gradual loss of synthetic and re-modelling activities by accumulated senescent cells. That is why one of the most effective ways of involution dystrophic changes correction is the administration of presenescent dermal autofibroblasts. In order increase the clinical correction efficacy it is necessary to pay attention to skin cells qualities with mechanisms of its endogenous and photo ageing. Prior research indicated the prospects of unveiling the concealed ability of fibroblasts by means of proinflammatory cytokines and growth factors, where platelet products recommended themselves as their convenient and active source.

Key words: involution-dystrophic skin changes, autologous dermal fibroblasts, skin regeneration, wrinkles correction, correction of scars.

Відомості про авторів:

Цепколенко Ганна Володимирівна – аспірант кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика, дерматолог Інституту пластичної хірургії «Віртус»; тел.: (048) 700–60–60.

Літус Олександр Іванович – д-р мед. наук, професор, зав. кафедри дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика; тел.: (044) 413–53–52.