

О.І.Макарчук

Клініка „Артмедика”
(Дніпропетровськ)

УДК 611.778.018

ЗАГАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ І ГЕТЕРОГЕНІТЕТ СУБПОПУЛЯЦІЙ ФІБРОБЛАСТІВ ШКІРИ

Ключові слова: шкіра, фібробласти, клітинні субпопуляції, гістофізіологічні властивості.

Надійшла: 27.04.2007

Прийнята: 03.06.2007

Резюме. Дермальні фібробласти – динамічна і різноманітна популяція клітин, функції яких у шкірі залишаються невідомими в багатьох відношеннях. Нормальна зріла шкіра людини містить, принаймні, три різні субпопуляції фібробластів, що займають характерні локуси в дермі. Фібробласти кожного з цих локусів демонструють характерні відмінності при відокремленому культивуванні. У папілярних дермальних фібробластах, що розташовані в поверхневій дермі, і в ретикулярних фібробластах, що містяться в глибокій дермі, виявляються специфічні гістофізіологічні відмінності. Обидві ці субпопуляції фібробластів відрізняються від фібробластів, що асоційовані з волосними фолікулами. Фібробласти беруть участь у фібробласт-епідермальних взаємодіях під час розвитку волосся й в інтерфолікулярних ділянках шкіри. Вони також відіграють важливу роль у структурних перебудовах шкіри.

Makarchuk O.I. The common properties and the heterogeneity of dermal fibroblast subpopulations.

Summary. Dermal fibroblasts are a dynamic and diverse population of cells whose functions in skin in many respects remain unknown. Normal adult human skin contains at least three distinct subpopulations of fibroblasts, which occupy unique niches in the dermis. Fibroblasts from each of these niches exhibit distinctive differences when cultured separately. Specific differences in fibroblast histophysiology are evident in papillary dermal fibroblasts, which reside in the superficial dermis, and reticular fibroblasts, which reside in the deep dermis. Both of these subpopulations of fibroblasts differ from the fibroblasts that are associated with hair follicles. Fibroblasts engage in fibroblast-epidermal interactions during hair development and in interfollicular regions of skin. They also play an important role in cutaneous structural transformations.

Key words: skin, fibroblasts, cell subpopulations, histophysiological properties.

Вступ

Дермальні фібробласти – обов'язковий компонент шкіри; вони не тільки синтезують і організовують компоненти екстрацелюлярного матрикса дерми, але також взаємодіють один з одним і з іншими типами клітин, відіграючи визначальну роль у регуляції гістофізіології шкіри (Калантаевская К.А., 1972; Кошевенко Ю.Н., 2006). Інші резидентні клітини включають епідермальні, судинні і нервові клітини (Чернух А.М. и соавт., 1982; Ansel J.C. et al., 1996; Detmar M., 1996; Werner S., Smola H., 2001). Крім того, шкіра містить різні клітини гематогенного походження. Вони містять у собі конститутивну популяцію дендритних клітин і більш динамічну популяцію лейкоцитів, до складу якої входять моноцити (макрофаги), нейтрофіли і лімфоцити (Nestle F., Nickoloff B., 1995; Gonzalez-Ramos A. et al., 1996; Lugovic L. et al., 2001). Дермальні фібробласти представлені гетерогенною популяцією клітин, що обумовлених їх локалізацією в дермі. Дві субпопуляції фібробластів розташовуються в різних шарах дерми: папілярному і ретикулярному (Cormack D., 1987). Культивовані фібробласти кожного з цих шарів мають різні характеристики (Harper R. et al., 1979; Azzarone B., Macieira-Coelho A., 1982; Schafer I. et al., 1985; Sorrell J. et al., 1996; 2004). Третя група зв'язана з волоссяними фолікулами. Ці клітини містяться в області

дермальних сосочків фолікула й уздовж його осі (Reynolds A., Jahoda C., 1991; Jahoda C., Reynolds A., 1996). Ймовірно, можуть існувати й інші субпопуляції дермальних фібробластів, проте головна увага цього огляду – характеристика субпопуляцій фібробластів, що демонструють стійкі та чітко виражені розходження гістофізіологічних властивостей.

Папілярні і ретикулярні дермальні фібробласти

Товщина папілярного шару дерми коливається у межах 300-400 мкм. Ця величина не постійна і залежить від таких факторів, як вік і анатомічне місце розташування. Як правило, поверхнева частина папілярного шару утворює структури, подібні до гірського хребта – сосочки дерми, що містять мікросудинні і нервові компоненти, що підстиляють епідерміс (Cormack D., 1987). Дермальні сосочки значно збільшують площу поверхні для епітеліально-мезенхімних взаємодій і доставки розчинних молекул до епідерміса (Михайлов И.Н., 1979). Судинне сплетення, rete subpapillare, визначає нижню межу папілярного шару. Ретикулярний шар дерми простягається від цього поверхневого судинного сплетення до більш глибокого судинного сплетення, rete cutaneum, що слугує межею між дермою і гіподермою. Волоссяні фолікули й асоційовані з ними клітини розташовуються в сітчастому шарі, за-

кінчуючись у гіподермі, збагаченій адипоцитами (Мяделец О.Д., Адаскевич В.П., 2006).

Механічний поділ шкіри на папілярний і ретикулярний шари дозволяє створювати культури експлантованих клітин кожного шару. Папілярні фібробласти діляться більш швидкими темпами, ніж поруч розташовані ретикулярні фібробласти (Harper R. et al., 1979; Azzerone B., Macieira-Coelho A., 1982; Schafer I. et al., 1985; Sorrell J. et al., 2004). Ретикулярні дермальні фібробласти, що розсіяні в сіті колагену I-го типу, скорочують їх швидше, ніж це роблять папілярні дермальні фібробласти (Schafer I. et al., 1985). Папілярні клітини при розростанні в культурі з утворенням моношару досягають більш високої щільності, частково внаслідок обмеженої контактної інгібіції (Sorrell J. Et al., 2004).

Відмінності позаклітинного матрикса

Папілярні і ретикулярні шари дерми відрізняються за складом і за організацією екстрацелюлярного матрикса. Папілярний шар характеризується тонкими, слабо організованими пучками колагенових волокон, що складаються, насамперед, з колагенів I і III типу, що контрастує з товстими, чітко організованими пучками волокон у ретикулярній дермі (Cormack D., 1987). Колагенові пучки волокон у папілярному шарі дерми містять більше колагену типу III, ніж такі в ретикулярному шарі дерми (Meigel W. Et al., 1977). Інші молекули матрикса також по-різному розподілені між папілярним і ретикулярним шарами дерми. Імуногістохімічні дослідження нормальної зрілої шкіри висвітлили структурні і композиційні розходження у вмісті протеогліканів. Протеоглікан декорин інтенсивно експресується в папілярному шарі, але інакше розподілений між пучками колагенових волокон у ретикулярній стромі. На противагу йому, версикан зв'язується з мікрофібрилами папілярного шару, але більш екстенсивно виражений у складі еластичних волокон ретикулярного шару (Zimmermann D. et al., 1994; Sorrell I. et al., 1999a). Нефібрилярний колаген XII і XVI типів, поряд з тенасцином C, характерний для папілярної дерми; в той же час колаген IV типу і тенасцин X переважно обмежені ретикулярною дермою (Lightner V. et al., 1993; Walchli C. et al., 1994; Lethias C. et al., 1996; Berthod F. et al., 1997; Akagi A. et al., 1999; Grassel S. et al., 1999). Експериментальних дослідженнях проведений аналіз питання, чи виробляють культури папілярних і ретикулярних фібробластів різні кількості і типи позаклітинних матриксних молекул, що могло б пояснювати виявлені розходження у шкірі. Зокрема, у дослідях з культурами моношару E.Schonherr та співавтори (1993) знайшли, що папілярні дермальні фібробласти секретують значно більшу кількість декорина, ніж відповідні ретикулярні клітини; крім того з'ясувалося, що папілярні фібробласти містять більшу кількість мРНК декорина. На противагу цьому, обидві клітинні субпопуляції продукують

рівні кількості біглікана. За результатами іншого дослідження, розташовані поруч папілярні і ретикулярні фібробласти відрізняються за відносними рівнями протеогліканів декорина і версикана, що вони синтезують (Sorrell J. Et al., 1999b).

Фібробласти, що походять з верхніх, середніх і більш глибоких третин дерми, продукують різні кількості мРНК для α -1 колагена XVI nbge (Akagi A. et al., 1999). Навпроти, S.Tajima і S.Pinnell (1981) визначили кількість колагена I і III типів у моношарових культурах, щоб з'ясувати, чи можна за відмінностями у синтетичній здатності пояснювати відповідні розходження, які спостерігаються *in vivo*. Вони не знайшли ніяких відмінностей у синтезі колагена I і III типів цими двома популяціями культуральних клітин, хоча вони відзначили підвищену кількість проколагена типу I у культуральному середовищі папілярних фібробластів. Таким чином, культури папілярних і ретикулярних фібробластів демонструють стійкі розходження у продукції деяких, але не усіх, молекул позаклітинного матрикса.

Фібробласти і формування базальної мембрани

Епідерміс шкіри щільно зрощений з підлеглою дермою за допомогою складної мультимолекулярної структури – базальної мембрани (Burgeson E., Christiano A., 1997; Aumailley M., Rousselle P., 1999). Організація базальної мембрани як морфологічно сформованої структури забезпечується спільними зусиллями кератиноцитів і фібробластів (Fleischmajer R. et al., 1993; Marinkovich M. et al., 1993; Smola H. et al., 1998; Moulin V. et al., 2000; Чепурненко М.Н. и соавт., 2004). M.Marinkovich (1993) вивчив клітинне походження різних молекул базальної мембрани, досліджуючи еквіваленти шкіри, які містять кератиноцити бика і дермальні фібробласти людини, з певним різновидом антитіл. Колаген IV і VII типів, а також ламінін-1, синтезовані фібробластами, виявилися в лінійній залежності від дермально-епідермальних контактів. Кератиноцити також виробляють і організовують колаген IV і VII типів, багато типів ламінінів і перлекан. В інших дослідженнях було доведено, що фібробласти є основним джерелом ентактину (Contard P. et al., 1993; Fleischmajer R. et al., 1995).

Слід зауважити, що спільне культивування фібробластів і кератиноцитів змінює активність обох типів клітин. Кератиноцити індукують експресію трансформуючого фактора росту (TGF- β 2) дермальними фібробластами (Smola H. et al., 1994). Фібробласти регулюють продукцію ламінінів і колагенів VII типу кератиноцитами, можливо опосередковано через TGF- β 2 (Konig A., Bruckner-Tuderman L., 1991; 1994; Monical P., Kefalides N., 1994). Кінетика формування базальної мембрани також була вивчена в органотипічних спільно культивованих моделях, у яких фібробласти або були включені, або відсутні. Певні компоненти базальної мембрани поступово з'яв-

лялися в дермально-епідермальних контактах, проте кінетика даного процесу змінювалась у залежності від наявності або відсутності фібробластів. Зокрема, продукція колагена IV типу, ламініна-1 і колагена VII типу кератиноцитами, культивованими без фібробластів, було значно загальмоване або було відсутнє. На стороні дерми встановлені рівні мРНК колагена IV типу у фібробластах були значно збільшені в присутності кератиноцитів. Отже, це дослідження свідчить про те, що елементи синтезу базальної мембрани спільно регулюються фібробластами і кератиноцитами.

Не всі дермальні фібробласти взаємодіють з кератиноцитами в однаковому ступені при формуванні базальної мембрани. Було доведено, що міофібробласти, отримані з ділянок рани, не підтримують диференціювання кератиноцитів і формування базальної мембрани, також як і нормальних дермальних фібробластів (Moulin V. et al., 2000). Була порівняна здатність поруч розташованих папілярних і ретикулярних дермальних фібробластів підтримувати утворення базальної мембрани (Sorrell J. et al., 2004). Папілярні дермальні фібробласти стимулювали утворення базальної мембрани швидше в присутності ретикулярних фібробластів. Тому автори припускають, що фібробласти, які межують з епідермісом, можуть або продукувати більшу кількість позаклітинних матричних компонентів базальної мембрани, або виробляти розчинні фактори, що впливають на кератиноцити, для відновлення базальної мембрани.

Міжклітинні зв'язки й інтерфолікулярні дермальні фібробласти

Фібробласти беруть участь у паракринних і аутокринних взаємодіях у шкірі (Gilchrest B.A. et al., 1983; Boxman I. et al., 1993; Smola H. et al., 1993; Kupper T.S., Groves R.W., 1995; Moulin V., 1995; Schroder J., 1995; Slavin J., 1996; Smith R.S. et al., 1997; Kondo S., 2000; Werner S. i Smola H., 2001). Була створена культуральна система, у якій охарактеризовані мезенхімні клітини, що підтримують ріст зрілих кератиноцитів людини (Rheinwald J.G., Green, H., 1975). Це дозволило провести ідентифікацію мезенхімних факторів, що регулюють проліферацію кератиноцитів, включаючи фактор росту кератиноцитів (KGF-1). Це – представник сімейства фактора росту фібробластів, що синтезується винятково мезенхімними клітинами (Rubin J.S. et al., 1995; Werner S., 1998). З іншого боку, рецептор до KGF-1 експресують, а отже і реагують на KGF-1, лише епітеліальні клітини. Фібробласти також виробляють інші фактори, що регулюють проліферацію культуральних кератиноцитів і загоєння ран. Вони включають гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), фактор росту фібробластів 10 типу (також відомий як KGF-2), паратирод-гормон зв'язуючий білок, фактор росту гепатоцитів або фактор, що розсіює (HGF/SF), епідермальний фактор росту (EGF) та,

нарешті, інтерлейкін 6 (IL-6) (Waelte E.R. et al., 1992; Boxman I. et al., 1993; Rubin J.S. et al., 1993; Smola H. et al., 1993; Sato C. et al., 1995; Igarashi M. et al., 1996; Blomme E. et al., 1999; Breuhahn K. et al., 2000; Mann A. et al., 2001; Marchese C. et al., 2001; Werner S., i Smola H., 2001).

Фібробласти виробляють фактори росту (цитокіни), що відіграють істотну роль у загоєнні ран, модулюючи активність кератиноцитів. Виявилося, що спільне культивування фібробластів і кератиноцитів призводить до підвищення рівнів мРНК KGF-1, IL-6 і GM-CSF (Smola H. et al., 1993). Рівень мРНК KGF-1 і кількість білка, продукowanego культивованими фібробластами в середовище культури, позитивно регулювалися обробкою цих клітин IL-1 (Brauchle M. et al., 1994; Chedid M. et al., 1994; Maac-Szabowski N. i Fusenig N., 1996). KGF-1 у свою чергу збільшував продукцію IL-1 кератиноцитами. Таким чином, в ситуаціях, де співіснують дермальні фібробласти і кератиноцити, встановлюється своєрідна паракринна петля (Maac-Szabowski N. et al., 1999).

Розчинні фактори, що синтезуються фібробластами, не мають індуктивних властивостей відносно інтерфолікулярних кератиноцитів. Проте, ці фактори можуть модулювати певні аспекти формування епідермальних структур. Надмірна експресія KGF-1 веде до гіперпроліферації епідерміса, що може бути результатом посиленої проліферації базальних кератиноцитів і пригнічення термінального диференціювання (Guo L. et al., 1993; Hines M. D. and Allen-Hoffmann, B. L., 1996; Szabowski A. et al., 2000; Andreadis S.T. et al., 2001). У великих кількостях KGF-1 може також обумовлювати згладжування базальної поверхні епідерміса (Andreadis S.T. et al., 2001). На противагу цьому, надмірна експресія GM-CSF призводить до підвищення рівня апоптозу культивованих кератиноцитів, а суперекспресія KGF-2 може прискорювати диференціювання кератиноцитів (Breuhahn K. et al., 2000; Suzuki K. et al., 2000; Marchese C. et al., 2001). Ці спостереження дозволили сформулювати гіпотезу, що епідермальна відповідь на молекули, синтезовані фібробластами, залежить від співвідношення цих факторів. Було запропоновано, що співвідношення між KGF-1 і GM-CSF, що потрапляють до епідермальних клітин, визначає статус цієї епітеліальної тканини (Maac-Szabowski N. et al., 2001). Поряд розташовані папілярні і ретикулярні дермальні фібробласти значно відрізняються за продукцією KGF-1 і GM-CSF у середовище культури: як правило, відношення GM-CSF до KGF-1 вище у папілярних фібробластів, ніж у відповідних ретикулярних клітин (Sorrell J. M. et al., 2004). Таким чином, ці дві субпопуляції клітин виявляють тонкі розходження в проліферації та диференціюванні епідерміса.

Дермальні фібробласти, зв'язані з волоссяними фолікулами

Волоссяні фолікули – похідні шкіри, сформовані переважно клітинами епідермального похо-

дження, проте мезенхімні клітини дерми відіграють життєву роль у їхньому формуванні в ембріональній шкірі і не менш істотну роль у регулюванні їхнього циклічного росту і стадій регресу у зрілій шкірі (Kulesa H. et al., 2000; Botchkarev V.A., 2003). В ембріональному періоді взаємні індуктивні події між відокремленими дермальними й епідермальними клітинами відбуваються за чітким просторово-часовим характером. Вважається, що спочатку гіпотетичний сигнал, що виходить від дерми, стимулює формування стовщених епідермальних плакод (Holbrook K. і Minami, S. 1991; Hardy M.H., 1992; Millar S.E., 2002; Botchkarev V.A. et al., 1999; Botchkarev V.A. et al., 2002). Диференційовані епідермальні клітини забезпечують другий сигнал, що стимулює обмежені мезенхімні клітини до ущільнення і формування певної групи клітин безпосередньо під епідермальними плакодами (Holbrook K., Minami S., 1991; Hardy M.H., 1992). Ці клітини стимулюють проліферацію епідермальних клітин у плакодах, що веде до появи волосяних фолікулів глибоко в дермальному матриксі (Hardy M.H., 1992; Millar S.E., 2002; Botchkarev V.A., 2003). Водночас з цим стиснуті мезенхімні клітини синтезують протеази, що очищають шлях для їхнього вrostання усередину фолікулів (Karelina T.V. et al., 1993; 1994; 2000). Як тільки подовження завершується, кератиноцити в області матриксу (в основі фолікула) огортають клітини дермальних сосочків і залишають вузький отвір, через який проходять судини і нерви (Hardy M.H., 1992; Millar S.E., 2002; Botchkarev, V.A. 2003). Коненсовані мезенхімні клітини також призводять до збільшення другої популяції дермальних клітин протягом періоду, у якому фолікули активно втручаються до дермального матриксу. Ці дермальні клітини формують тканини тонкої сполучної піхви навколо фолікула (Jahoda C. і Reynolds A., 2000).

Фібробласти в регенерації шкірної рани

Фібробласти відіграють критичну роль у регенерації шкірних ран (Martin P., 1997; Чепурненко М.Н., 2006). Ці клітини притягнуті до ділянок рани локальною продукцією факторів росту (цитокінів), таких як фактор росту тромбоцитів (Pierce G.F. et al., 1991). Перша хвиля фібробластів проникає в ділянку рани по ходу судин, що врастають. Ці клітини диференціюються в спеціалізований, але функціонально динамічний і тимчасовий тип клітин – так звані міофібробласти (Sappino A.P. et al., 1990).

Міофібробласти у відповідь на фактори, що виробляються моноцитами (макрофагами), синтезують тимчасовий матрикс рани, який збагачений на ембріональний фібронектин і гіалуронову кислоту (Clark R., 1990; Gailit J., Clark R., 1994; Juhlin L., 1997; Gailit J., Clark R., 1999). Ці клітини також відіграють провідне значення для стягування рани (Sappino et al., 1990). Міофібробласти зникають з ділянки рани, очевидно, за рахунок апоптозу, і згодом замінюються другою хви-

лею фібробластів, що ініціюють формування колагенового матриксу. Проте, ця їхня здатність призводить до формування рубцевих тканин (Gailit J., Clark R., 1994; Shah M. et al., 1994; Shah M. et al., 1995; Gailit J., Clark R., 1999). Необхідно підкреслити, що ембріональна шкіра відновлюється без формування рубця (Adzick N.S., Lorenz H.P., 1994; Armstrong J.R., Ferguson M., 1995; Liechty K.W. et al., 2000). Це обумовлено, головним чином, розходженнями фенотипів ембріональних і зрілих фібробластів (Schor S.L. et al., 1985; Olsen D.R., Uitto J., 1989; Cullen B. et al., 1997; Gosiewska A. et al., 2001). Низький рівень продукції цитокінів ембріональними клітинами, особливо TGF- β 1, ймовірно, є головною причиною відсутності формування рубцевих тканин (Shah M. et al., 1994; Shah M. et al., 1995; Eckes B. et al., 2000). Аномальні за фенотипом фібробласти також, очевидно, роблять внесок у фіброзні порушення типу утворення келоїдних структур і склеродерми (Garner W.L. et al., 1993; Ghahary A. et al., 1994; Ghahary A. et al., 1996; Sollberg S. et al., 1994; Kirk T.Z. et al., 1995; Nakaoka H. et al., 1995; Herrick, S. E. et al., 1996; Hasan A. et al., 1997; Agren M.S. et al., 1999; Чепурненко М.Н. и соавт., 2007). На більш пізніх стадіях процесу істотну роль відіграють сигнали типу TGF- β 1 і фактор росту сполучної тканини (Grotendorst G.R., 1997).

Дермальні еквіваленти як біологічні моделі

Використання тривимірних органотипових культур для вивчення тканиноспецифічного моделювання у даний час істотно розвивається (Schmeichel K.L., Bissell, M. J., 2003). Еквіваленти шкіри і дерми були серед перших взірців таких органотипових культур (Bell E. et al., 1979; Bell E. et al., 1981; Bell E. et al., 1983; Asselineau D. et al., 1986). Ці культури забезпечують засіб для базових досліджень біології шкіри, тестування агентів для місцевого застосування, а також як шкірна трансплантація. Наприклад, старіння шкіри під впливом факторів навколишнього середовища (зокрема, хронічного ультрафіолетового опромінення) обумовлює потребу в додаткових косметологічних засобах, проте і викликає підвищений ризик виникнення онкологічних процесів у шкірі (Gilchrest B.A., 1996). F.Bernerд і D.Asselineau (1997) дослідили ефекти ультрафіолетової радіації на моделі штучного еквівалента шкіри і довели, що клітини „загару” утворювалися в епідермісі в результаті гострого опромінення майже в такий же спосіб, як це відбувається в натуральній шкірі. Крім того, негативна регуляція маркерів диференціювання кератиноцитів відбувалася в короткий термін часу після впливу ультрафіолета В-спектру. Ці ситуації були відновлені в еквівалентах шкіри, існування яких підтримувалося в культурі протягом тривалого періоду часу. В іншому дослідженні вони виявили, що опромінення А-спектром ультрафіолетових радіацій викликає реакції, специфічні для дерма-

льного компартмента шкірного еквівалента (Bernerd F., Asselineau D., 1998). Фібробласти у поверхневих відділах дермального компонента шкірної моделі зазнавали апоптотичних змін і зникали з конструкції. Після цього відбувалася стимуляція проліферації фібробластів на дні моделі шкіри, а також їх міграція у поверхневі ділянки структури. Це супроводжувалося збільшенням синтезу матриксних металопротеїназ резидентними фібробластами, що, можливо, дозволило клітинам мігрувати в межах колагенового гелю.

М. Michel із співробітниками (1993) досліджували штучні еквіваленти шкіри як потенційні інструменти для черезшкірного транспорту речовин. Вони знайшли, що поглинання хімічних агентів залежить від товщини епідерміса і особливо його рогового шару. Цей процес, відтворений при використанні мишей, не був цілком еквівалентний тому, що спостерігається у людини, але виявився цілком достатнім для використання як ефективної моделі для біологічних, фармакологічних і біохімічних дослідів. Увага дослідників до моделей шкіри, що містять інші типи клітин (типу імункомпетентних, судинних ендотеліальних та інших) (Regnier M. et al., 1997; Guirounet G. et al., 2001; Poncet M., 2002), могла б також скласти адекватне підґрунтя для розуміння загальнобіологічних, хронологічних і адаптаційно-репараційних процесів у шкірі.

Заклучні зауваження

Фібробласти представлені різноманітними популяціями клітин. Фенотипові розходження виявляються в різних напрямках: продукції й організації екстрацелюлярного матрикса, синтезі факторів росту (цитокінів), участі у запальних реакціях (Fries K.M. et al., 1994; Smith R.S. et al., 1997; Doane K.J. i Birk D.E., 1991; Limeback H. et al., 1982; Derdak S. et al., 1992; Stephens P.S. et al., 2001). У межах локалізації різноманітність фібробластів визначається їх взаємовідношенням у контексті епідермальних структур: папілярні, ретикулярні й асоційовані з волоссяними фолікулами фібробласти відрізняються один від одного. Інший тип різноманітності заснований на анатомічному місці розташування в межах тіла: інтерфолікулярні фібробласти скальпа, лиця, тулуба, кінцівок і так далі, демонструють тонкі відмінності. Менше в даний час відомо про ці розходження між фібробластами в межах однієї локалізації. Н.У. Chang з співавторами (2002) показали, що дермальні фібробласти людини, отримані з різ-

них анатомічних ділянок, експресують різні homeobox фактори транскрипції. Сімейство транскрипційних факторів AP-1 є важливим для регуляції тих молекул, які регулюють епітеліально-мезенхімні взаємодії, клітинну проліферацію і продукцію екстрацелюлярного матрикса (Angel P., Szabowski A., 2002; Shaulian E., Karin M., 2002). Папілярні і ретикулярні дермальні фібробласти відрізняються за цими характеристиками, тому подальші дослідження, зв'язані з цим сімейством факторів, могли б допомогти у розумінні розходжень між субпопуляціями дермальних фібробластів.

Розмаїтість фібробластів у шкірі піднімає низку питань, для відповіді на які необхідно провести додаткові серії експериментальних досліджень. Індуктивні впливи від епідерміса призводять до диференціювання фібробластів, асоційованих з волоссяними фолікулами, однак фактори або події, що приводять до диференціювання папілярних і ретикулярних клітин, залишаються невідомими. Крім того, залишається вкрай обмеженим наше уявлення про фізіологічні характеристики, що відрізняють папілярні фібробласти від ретикулярних. Додаткова інформація в цьому напрямку розширить наше розуміння функції фібробластів у шкірі. У даний час обмежені відомості про значення homeobox генів сімейства AP-1 і їхню регуляцію у визначенні гетерогенітету фібробластів. Зростаючої впевненості додають нові дослідження із застосуванням тривимірних еквівалентів шкіри для біологічних і клінічних цілей, що дозволить враховувати характеристики того або іншого різновиду фібробластів при їх диференційованій індукції або використанні в конкретних ситуаціях.

Отже, необхідно зауважити, що термін „дермальний фібробласт” є надмірним спрощенням. У дійсності, дермальні фібробласти – динамічна, різноманітна та поліфункціональна популяція клітин. Це означає, що ми повинні бути більш уважними, даючи визначення популяції дермальних фібробластів, що використовуються в експериментальних і клінічних дослідженнях. Ми лише починаємо розуміти функцію цих клітин у визначенні структури й організації шкіри та її складних міжклітинних взаємодіях. У подальшому належить виконати багато експериментальної роботи для розуміння і більш повної оцінки різних субпопуляцій фібробластів у складі шкіри.

Літературні джерела

Калантаевская К.А. Морфология и физиология кожи человека.- К.: Здоров'я, 1972.- 267 с.

Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М.Чернуха, Е.П. Фролова.- М.: Медицина, 1982.- 340 с.

Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Том 1.- М.: Медицина, 2006.- 360 с.

Михайлов И.Н. Структура и функция эпидермиса.- М.: Медицина, 1979.- 238 с.

Мяделец О.Д., Адаскевич В. П. Морфофункциональная дерматология.- М.: Медлит, 2006.- 752 с.

Структурно-функциональные взаимоотношения клеток в ходе эмбрионального и репара-

тивного гистогенеза / Чепурненко М.Н., Деев Р.В., Одинцова И.А. и др. // Морфол. ведомости.- 2004.- №1-2.- С.115-116.

Чепурненко М.Н. Экспрессия маркера пролиферации клетками фибробластического дифферона при заживлении ран кожи // Фундаментальная наука и клиническая медицина: Мат-лы X Всеросс. мед.-биол. конф. „Человек и его здоровье”.- СПб.: Б.И., 2007.- С.500-501.

Чепурненко М.Н., Комарова А.С. Динамика корреляционных связей тканевых элементов при регенерации соединительных тканей кожи // Современные проблемы морфологии: Мат. науч. конф. ученых-морфологов Санкт-Петербурга.- СПб.: ВМедА, 2006.- Вып.1.- С.91-94.

A monoclonal antibody which recognizes a glycosaminoglycan epitope in both dermatan sulphate and chondroitin sulphate proteoglycans of human skin / Sorrell J. M., Carrino D. A., Baber M. A. et al. // *Histochem. J.*- 1999.- Vol.31.- P.549-558.

Adult, foetal and transformed fibroblasts display different migratory phenotypes on collagen gels: evidence for an isoformic transition during foetal development / Schor S.L., Schor A.M., Rushton G., Smith L. // *J. Cell. Sci.*- 1985.- Vol.73.- P.221-234.

Adzick N.S., Lorenz H.P. Cells, matrix, growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair // *Ann. Surg.*- 1994.- Vol.220.- P.10-18.

Angel P., Szabowski A. Function of AP-1 target genes in mesenchymal-epithelial cross-talk in skin // *Biochem. Pharmacol.*- 2002.- Vol.64.- P.949-956.

Aumailley M., Rousselle P. Laminins of the dermo-epidermal junction // *Matrix Biol.*- 1999.- Vol.18.- P.19-28.

Autocrine and paracrine growth stimulation of cells derived from human skin / Gilchrist B.A., Karassik R.L., Wilkins L.M. et al. // *J. Cell. Physiol.*- 1983.- Vol.117.- P.235-240.

Azzarone B., Macieira-Coelho A. Heterogeneity of the kinetics of proliferation within human skin fibroblastic cell populations // *J. Cell Sci.*- 1982.- Vol.57.- P.177-187.

Bell E., Ivarsson B., Merrill C. Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1979.- Vol.76.- P.1274-1278.

Bernerd F., Asselineau D. Successive alteration and recovery of epidermal differentiation and morphogenesis after specific UVB-damages in skin reconstructed in vitro // *Dev. Biol.*- 1997.- Vol.183.- P.123-138.

Bernerd F., Asselineau D. UVA exposure of human skin reconstructed in vitro induces apoptosis of dermal fibroblasts: subsequent connective tissue repair and implications in photoaging // *Cell Death Differ.*- 1998.- Vol.5.- P.792-802.

Botchkarev V.A. Bone morphogenetic proteins and their antagonists in skin and hair follicle biology // *J. Invest. Dermatol.*- 2003.- Vol.120.- P.35-47.

Burgeson R.E., Christiano A.M. The dermal-epidermal junction // *Curr. Opin. Cell Biol.*- 1997.- Vol.9.- P.651-658.

Cell cycle analysis of human dermal fibroblast cultured on or in hydrated type I collagen lattices / Kono T., Tanii T., Furukawa M. et al. // *Arch. Dermatol. Res.*- 1990.- Vol.282/- P.258-262.

Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane / Marinkovich M.P., Keene D.R., Rimberg C.S., Burgeson R.E. // *Dev. Dyn.*- 1993.- Vol.197.- P.255-267.

c-Jun and JunB antagonistically control cytokine-regulated mesenchymal-epidermal interaction in skin / Szabowski A., Maas-Szabowski N., Andrecht S. et al. // *Cell.*- 2000.- Vol.103.- P.745-755.

Clark R.A.F. Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin // *J. Invest. Dermatol.*- 1990.- Vol.94.- P.128s-134s.

Collagen XVI is expressed by human dermal fibroblasts and keratinocytes and is associated with the microfibrillar apparatus in the upper papillary dermis / Grässel S., Unsöld C., Schäcke H. et al. // *Matrix Biol.*- 1999.- Vol.18.- P.309-319.

Comparative study of hepatocyte growth factor/scatter factor and keratinocyte growth factor effects on human keratinocytes / Sato C., Tsuboi R., Shi C.M. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 1995.- Vol.104.- P.958-963.

Cormack D.H. The integumentary system // *Ham's Histology*, 9th edn.- Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1987.- P.450-474.

Culturing keratinocytes and fibroblasts in a three-dimensional mesh results in epidermal differentiation and formation of a basal lamina-anchoring zone / Contard P., Bartel R.L., Jacobs L. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 1993.- Vol.100.- P.35-39.

Defective terminal differentiation and hypoplasia of the epidermis in mice lacking the Fgf10 gene / Suzuki K., Yamanishi K., Mori O. et al. // *FEBS Lett.*- 2000.- Vol.481.- P.53-56.

Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor- β / Hasan A., Murata H., Falabella A. et al. // *J. Dermatol. Sci.*- 1997.- Vol.16.- P.59-66.

Detmar M. Molecular regulation of angiogenesis in the skin // *J. Invest. Dermatol.*- 1996.- Vol.106.- P.207-208.

Differences in decorin expression by papillary and reticular fibroblasts in vivo and in vitro / Schönherr E., Beavan L.A., Hausser H. et al. // *Biochem. J.*- 1993.- Vol.290.- P.893-899.

Differential expression of collagens XII and XIV in human skin and in reconstructed skin / Berthod F., Germain L., Guignard R. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 1997.- Vol.108.- P.737-742.

Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts / Chang H.Y., Chi J.S., Dudoit S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2002.- Vol.99.- P.12877-12882.

Doane K.J., Birk D.E. Fibroblasts retain their tissue phenotype when grown in three-dimensional

collagen gels // Exp. Cell Res.- 1991.- Vol.195.- P.432-442.

Dynamics of basement membrane formation by keratinocyte-fibroblast interactions in organotypic skin culture / Smola H., Stark H.J., Thiekötter G. et al. // Exp. Cell Res.- 1998.- Vol.239.- P.399-410.

Epidermal overexpression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces both keratinocyte proliferation and apoptosis / Breuhahn K., Mann A., Müller G. et al. // Cell. Growth. Differ.- 2000.- Vol.11.- P.111-121.

Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis / Fries K.M., Blieden T., Looney R.J. et al. // Clin. Immunol. Immunopathol.- 1994.- Vol.72.- P.283-292.

Expression of mRNA for transforming growth factor- β_1 is reduced in hypertrophic scar and normal dermal fibroblasts following serial passage in vitro / Ghahary A., Shen Y.J., Scott P.G., Tredget E.E. // J. Invest. Dermatol.- 1994.- Vol.103.- P.684-686.

Expression of type XVI collagen in human skin fibroblasts: enhanced expression in fibrotic skin diseases / Akagi A., Tajima S., Ishibashi A., et al. // J. Invest. Dermatol.- 1999.- Vol.113.- P.246-250.

Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis / Eckes B., Zigrino P., Kessler, D. et al. // Matrix Biol.- 2000.- Vol.19.- P.325-332.

Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation / Smith R.S., Smith T.J., Blieden T.M., Phipps R.P. // Am. J. Pathol.- 1997.- Vol.151.- P.317-322.

Flexilin: a new extracellular matrix glycoprotein localized on collagen fibers / Lethias C., Descolonges Y., Boutilion M.M., Garrone R. // Matrix Biol.- 1996.- Vol.15.- P.11-19.

Gailit J., Clark R.A.F. Wound repair in the context of extracellular matrix // Curr. Opin. Cell Biol.- 1994.- Vol.6.- P.717-725.

Gilchrest B.A. A review of skin ageing and its medical therapy // Br. J. Dermatol.- 1996.- Vol.135.- P.867-873.

Grotendorst G.R. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF- β action on fibroblasts // Cytokine Growth Factor Rev.- 1997.- Vol.8.- P.171-179.

Guo L., Yu Q.C., Fuchs E. Targeting expression of keratinocyte growth factor to keratinocytes elicits striking changes in epithelial differentiation in transgenic mice // EMBO J.- 1993.- Vol.12.- P.973-986.

Hardy M.H. The secret life of the hair follicle // Trends Genet.- 1992.- Vol.8.- P.55-61.

Harper R.A., Grove G. Human skin fibroblasts derived from papillary and reticular dermis: differences in growth potential in vitro // Science.- 1979.- Vol.204.- P.526-527.

Hines M.D., Allen-Hoffmann B.L. Keratinocyte growth factor inhibits cross-linked envelope formation and nucleosomal fragmentation in cultured human keratinocytes // J. Biol. Chem.- 1996.- Vol.271.- P.6245-6251.

Holbrook K.A., Minami S.I. Hair follicle embryogenesis in the human. Characterization of events

in vivo and in vitro // Ann. N. Y. Acad. Sci.- 1991.- Vol.642.- P.167-196.

Human epidermis reconstructed by culture: is it 'normal'? / Asselineau D., Bernard B.A., Bailly C. et al. // J. Invest. Dermatol.- 1986.- Vol.86.- P.181-186.

Igarashi M., Finch P.W., Aaronson S.A. Characterization of recombinant human fibroblast growth factor (FGF)-10 reveals functional similarities with keratinocyte growth factor (FGF-7) // J. Biol. Chem.- 1996.- Vol.273.- P.13230-13235.

Immunocytochemistry of a keratinocyte-fibroblast co-culture model for reconstruction of human skin. / Fleischmajer R., MacDonald E.D., Contard P., Perlish J.S. // J. Histochem. Cytochem.- 1993.- Vol.41.- P.1359-1366.

Integration of Langerhans cells into a pigmented reconstructed human epidermis / Regnier M., Staquet M.J., Schmitt D., Schmidt R. // J. Invest. Dermatol.- 1997.- Vol.109.- P.510-512.

Jahoda C.A.B., Reynolds A.J. Dermal-epidermal interactions. Adult follicle-derived cell populations and hair growth // Dermatol. Clin.- 1996.- Vol.14.- P.573-583.

Jahoda C.A.B., Reynolds A.J. Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing // Lancet.- 2000.- Vol.358.- P.1445-1448.

Juhlin L. Hyaluronan in skin // J. Intern. Med.- 1997.- Vol.242.- P.61-66.

Karelina T.V., Bannikov G.A., Eisen A.Z. Basement membrane zone remodeling during appendageal development in human fetal skin. The absence of type VII collagen is associated with gelatinase-A (MMP2) activity // J. Invest. Dermatol.- 2000.- Vol.114.- P.371-375.

Keratinocyte growth factor / Rubin J.S., Bottaro D.P., Chedid M. et al. // Cell Biol. Int.- 1995.- Vol.19.- P.399-411.

Keratinocyte growth factor induces hyperproliferation and delays differentiation in a skin equivalent model system / Andreadis S.T., Hamoen K.E., Yarmush M.L., Morgan J.R. // FASEB J.- 2001.- Vol.15.- P.898-906.

Kondo S. The roles of cytokines in photoaging // J. Dermatol. Sci.- 2000.- Vol.23.- P.S30-S36.

König A., Bruckner-Tuderman L. Epithelial-mesenchymal interactions enhance expression of collagen VII in vitro // J. Invest. Dermatol.- 1991.- Vol.96.- P.803-808.

König A., Bruckner-Tuderman L. Transforming growth factor- β promotes deposition of collagen VII in a modified organotypic skin model // Lab. Invest.- 1994.- Vol.70.- P.203-209.

Kulesa H., Turk G., Hogan B.L.M. Inhibition of Bmp signaling affects growth and differentiation in the anagen hair follicle // EMBO J.- 2000.- Vol.19.- P.6664-6674.

Kupper T. S., Groves R.W. The interleukin-1 axis and cutaneous inflammation // J. Invest. Dermatol.- 1995.- Vol.105.- P.62s-66s.

Large induction of keratinocyte growth factor expression by serum growth factors and pro-inflammatory cytokines in cultured fibroblasts /

- Brauchle M., Angermeyer K., Hubner G., Werner S. // *Oncogene*.- 1994.- Vol.9.- P.3199-3204.
- Liechty K.W., Adzick N.S., Crombleholme T.M. Diminished interleukin 6 (IL-6) production during scarless human fetal wound repair // *Cytokine*.- 2000.- Vol.12.- P.671-676.
- Limeback H., Sodek J., Aubin J.E. Variation in collagen expression by cloned periodontal ligament cells // *J. Periodontol. Res.*- 1982.- Vol.18/- P.242-248.
- Living tissue formed in vitro and accepted as skin equivalent tissue of full thickness / Bell E., Ehrlich H.P., Buttle D.J., Nakatsuji T. // *Science*.- 1981.- Vol.211.- P.1052-1054.
- Localization of 92-kDa type IV collagenase in human skin tumors: comparison with normal human fetal and adult skin / Karelina T.V., Hruza G.J., Goldberg G.I., Eisen A.Z. // *J. Invest. Dermatol.*- 1993.- Vol.100.- P.159-165.
- Lugovic L., Lipozenovic J., Jakic-Razumovic J. Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions // *Int. J. Dermatol.*- 2001.- Vol.40.- P.489-494.
- Maas-Szabowski N., Fusenig N.E. Interleukin-1-induced growth factor expression in postmitotic and resting fibroblasts // *J. Invest. Dermatol.*- 1996.- Vol.107.- P.849-855.
- Maas-Szabowski N., Shimotoyodome A., Fusenig N.E. Keratinocyte growth regulation in fibroblast cocultures via a double paracrine mechanism // *J. Cell Sci.*- 1999.- Vol.112.- P.1843-1853.
- Martin P. Wound healing - aiming for perfect skin regeneration // *Science*.- 1997.- Vol.276.- P.75-81.
- Meigel W.N., Gay S., Weber L. Dermal architecture and collagen type distribution // *Arch. Dermatol. Res.*- 1977.- Vol.259.- P.1-8.
- Michel M., Germain L., Auger F.A. Anchored skin equivalent cultured in vitro: a new tool for percutaneous absorption studies // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*- 1993.- Vol.29.- P.834-837.
- Millar S. E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development // *J. Invest. Dermatol.*- 2002.- Vol.118.- P.216-225.
- Modulation of IL-6 production and IL-1 activity by keratinocyte-fibroblast interaction / Boxman I., Lowik C., Aarden L., Ponc M. // *J. Invest. Dermatol.*- 1993.- Vol.101.- P.316-324.
- Monical P.L., Kefalides N.A. Coculture modulates laminin synthesis and mRNA levels in epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts // *Exp. Cell Res.*- 1994.- Vol.210.- P.154-159.
- Moulin V. Growth factors in skin wound healing // *Eur. J. Cell Biol.*- 1995.- Vol.68.- P.1-7.
- Myofibroblasts from scleroderma skin synthesize elevated levels of collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) with two forms of TIMP-1 / Kirk T.Z., Mark M.E., Chua C.C. et al. // *J. Biol. Chem.*- 1995.- Vol.270.- P.3423-3428.
- Nakaoka H., Miyauchi S., Miki Y. Proliferating activity of dermal fibroblasts in keloids and hypertrophic scars // *Acta Derm. Verereol.*- 1995.- Vol.75.- P.102-104.
- Nestle F.O., Nickoloff B.J. A fresh morphological and functional look at dermal dendritic cells // *J. Cutan. Pathol.*- 1995.- Vol.22.- P.385-392.
- Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction / Botchkarev V.A., Botchkareva N.V., Roth W. et al. // *Nat. Cell Biol.*- 1999.- Vol.1.- P.158-164.
- Olsen D.R., Uitto J. Differential expression of type IV procollagen and laminin genes by fetal vs adult skin fibroblasts in culture: determination of subunit mRNA steady-state levels // *J. Invest. Dermatol.*- 1989.- Vol.93.- P.127-131.
- Organotypic cocultures with genetically modified mouse fibroblasts as a tool to dissect molecular mechanisms regulating keratinocyte growth and differentiation / Maas-Szabowski N., Szabowski A., Stark H.J. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 2001.- Vol.116.- P.816-820.
- Phenotypic and functional outcome of human monocytes or monocyte-derived dendritic cells in a dermal equivalent / Guirionnet G., Dezutter-Dambuyant C., Gaudillere A. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 2001.- Vol.116.- P.933-939.
- Ponec M. Skin constructs for replacement of skin tissues for in vitro testing // *Adv. Drug Deliv. Rev.*- 2002.- Vol.54.- P.S19-S30.
- Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependent / Agren M.S., Steenfors H.H., Dabelsteen S. et al. // *J. Invest. Dermatol.*- 1999.- Vol.112.- P.463-469.
- Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1 / Chedid M., Rubin J.S., Csaky K.G., Aaronson S.A. // *J. Biol. Chem.*- 1994.- Vol.269.- P.10753-10757.
- Reynolds A.J., Jahoda C.A.B. Inductive properties of hair follicle cells // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*- 1991.- Vol.642.- P.226-241.
- Rheinwald J.G., Green H. Formation of a keratinizing epithelium in culture by a cloned cell line derived from a teratoma // *Cell*.- 1975.- Vol.6.- P.317-330.
- Role of platelet-derived growth factor in wound healing / Pierce G.F., Mustoe T.A., Altmann B.W. et al. // *J. Cell. Biochem.*- 1991.- Vol.45.- P.319-326.
- Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin / Moulin V., Auger F.A., Garrel D., Germain L. // *Burns*.- 2000.- Vol.26.- P.3-12.
- Rubin J.S., Bottaro D.P., Aaronson S.A. Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor, the c-met proto-oncogene product // *Biochim. Biophys. Acta*.- 1993.- Vol.1155.- P.357-371.
- Sappino A.P., Schurch W., Gabbiani G. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations // *Lab. Invest.*- 1990.- Vol.63.- P.144-161.
- Schmeichel K.L., Bissell M.J. Modeling tissue-specific signaling and organ function in three dimensions // *J. Cell Sci.*- 2003.- Vol.116.- P.2377-2388.

- Schröder J.M. Cytokine networks in skin // J. Invest. Dermatol.- 1995.- Vol.105.- P.20S-24S.
- Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W.J. Neutralising antibody to TGF- $\beta_{1,2}$ reduces cutaneous scarring in adult rodents // J. Cell Sci.- 1994.- Vol.107.- P.1137-1157.
- Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W.J. Neutralization of TGF- β_1 and TGF- β_2 or exogenous addition of TGF- β_3 to cutaneous rat wounds reduces scarring // J. Cell Sci.- 1995.- Vol.108.- P.985-1002.
- Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death // Nat. Cell Biol.- 2002.- Vol.4.- P.131-136.
- Skin and oral fibroblasts exhibit phenotypic differences in extracellular matrix reorganization and matrix metalloproteinase activity / Stephens P.S., Davies K.J., Occeleston N. et al. // Br. J. Dermatol.- 2001.- Vol.144.- P.229-237.
- Skin fibroblasts are the only source of nidogen during early basal lamina formation in vitro / Fleischmajer R., Schechter A., Bruns M. et al. // J. Invest. Dermatol.- 1995.- Vol.105.- P.597-601.
- Skin-nervous system interactions / Ansel J.C., Kaynard A.H., Armstrong C.A. et al. // J. Invest. Dermatol.- 1996.- Vol.106.- P.198-204.
- Slavin J. The role of cytokines in wound healing // J. Pathol.- 1996.- Vol.178.- P.5-10.
- Smola H., Thiekötter G., Fusenig N.E. Mutual induction of growth factor gene expression by epidermal-dermal cell interaction // J. Cell Biol.- 1993.- Vol.122.- P.417-429.
- Sorrell J.M., Baber M.A., Caplan A.I. Construction of a Bilayered dermal equivalent containing human papillary and reticular dermal fibroblasts: use of fluorescent vital dyes // Tissue Eng.- 1996.- Vol.2.- P.39-49.
- Tajima S., Pinnell S.R. Collagen synthesis by human skin fibroblasts in culture: studies of fibroblasts explanted from papillary and reticular dermis // J. Invest. Dermatol.- 1981.- Vol.77.- P.410-412.
- Tenascin/hexabrachion in human skin: biochemical identification and localization by light and electron microscopy / Lightner V.A., Gumkowski F., Bigner D.D., Erickson H.P. // J. Cell Biol.- 1993.- Vol.108.- P.2483-2493.
- The differential regulation and secretion of proteinases from fetal and neonatal fibroblasts by growth factors / Cullen B., Silcock D., Brown L.J. et al. // Int. J. Biochem. Cell Biol.- 1997.- Vol.29.- P.241-250.
- The fibroblast in systemic sclerosis / Sollberg S., Mauch C., Eckes B., Krieg T. // Clin. Dermatol.- 1994.- Vol.12.- P.379-385.
- The reconstitution of living skin / Bell E., Sher S., Hull B. et al. // J. Invest. Dermatol.- 1983.- Vol.81.- P.2s-10s.
- Tissue-specific expression of the fibril-associated collagens XII and XIV / Wälchli C., Koch M., Chiquet M. et al. // J. Cell Sci.- 1994.- Vol.107.- P.669-681.
- Venous ulcer fibroblasts compared with normal fibroblasts show differences in collagen but not fibronectin production under both normal and hypoxic conditions / Herrick S.E., Ireland G.W., Simon D. et al. // J. Invest. Dermatol.- 1996.- Vol.106.- P.187-193.
- Versican in human fetal skin development / Sorrell J.M., Carrino D.A., Baber M.A., Caplan A.I. // Anat. Embryol. (Berl.).- 1999.- Vol.199.- P.45-56.
- Versican is expressed in the proliferating zone in the epidermis and in association with the elastic network of the dermis / Zimmermann D.R., Dours-Zimmermann M.T., Schubert M., Bruckner-Tuderman L. // J. Cell Biol.- 1994.- Vol.124.- P.817-825.
- Waelte E.R., Inaebnit S.P., Rast H.P. Co-culture of human keratinocytes on post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells: production of large amounts of interleukin 6 // J. Invest. Dermatol.- 1992.- Vol.98.- P.805-808.
- Werner S. Keratinocyte growth factor: a unique player in epithelial repair processes // Cytokine Growth Factor Rev.- 1998.- Vol.9.- P.153-165.
- Werner S., Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation // Trends Cell Biol.- 2001.- Vol.11.- P.143-146.

Макарчук А.И. Общие свойства и гетерогенитет субпопуляций фибробластов кожи.

Резюме. Дермальные фибробласты – динамическая и разнообразная популяция клеток, функции которых в коже остаются неизвестными во многих отношениях. Нормальная зрелая кожа человека содержит, по крайней мере, три различные субпопуляции фибробластов, занимающих характерные локусы в дерме. Фибробласты каждого из этих локусов демонстрируют характерные отличия при раздельном культивировании. В папиллярных дермальных фибробластах, расположенных в поверхностной дерме, и в ретикулярных фибробластах, содержащихся в глубокой дерме, выявляются специфические гистофизиологические различия. Обе эти субпопуляции фибробластов отличаются от фибробластов, ассоциированных с волосными фолликулами. Фибробласты принимают участие в фибробласт-эпидермальных взаимодействиях при развитии волос и в интерфолликулярных участках кожи. Они также играют важную роль в структурных перестройках кожи.

Ключевые слова: кожа, фибробласты, клеточные субпопуляции, гистофизиологические свойства.