

УДК: 577.12.577.112.577.2

Фибробласты в процессе развития и старения организма М.А.Гриценко

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)
marija_gricenko@rambler.ru

В обзоре обобщены данные об изменениях основных показателей жизнедеятельности фибробластов, таких как морфологические признаки, интенсивность пролиферации, синтетический потенциал, подверженность апоптозу и т.д., в ходе развития и старения организма. В процессе онтогенеза фибробластов существенно снижается как их синтетический, так и пролиферативный потенциалы, а также скорость миграции клеток, и, напротив, увеличивается число апоптозов в культуре. Данная ситуация является следствием изменения баланса между регуляторными белками, как продуцируемыми самими клетками, так и поступающими извне.

Ключевые слова: *предел Хейфлика, фибробласты, цитогенез, апоптоз, белки внеклеточного матрикса, цитоскелет, коллаген, эластин, липофусцин.*

Фібробласти в процесі розвитку та старіння організму М.А.Гриценко

В огляді узагальнено дані про зміни основних показників життєдіяльності фібробластів, таких як морфологічні ознаки, інтенсивність проліферації, синтетичний потенціал, схильність до апоптозу та ін., у ході розвитку і старіння організму. У процесі онтогенезу фібробластів істотно знижується як їх синтетичний, так і проліферативний потенціали, а також швидкість міграції, і, навпаки, збільшується число апоптозів в культурі. Дана ситуація є наслідком зміни балансу між регуляторними білками, як синтезованих самими клітинами, так і тими, що надходять ззовні.

Ключові слова: *ліміт Хейфліка, фібробласти, цитогенез, апоптоз, білки позаклітинного матриксу, цитоскелет, колаген, еластин, ліпофусцин.*

Fibroblasts in the course of development and aging of an organism M.A.Grytsenko

This review summarizes data on changes in fibroblasts main vital activity parameters, such as morphological features, intensity of proliferation, synthetic potential, susceptibility to apoptosis etc., in the course of development and aging. During ontogenesis fibroblasts significantly reduce their synthetic and proliferative capacity and the rate of cell migration, but amount of apoptosis in culture increases. This situation is the result of changes in the balance between regulatory proteins, both producing by cells and coming from outside.

Key words: *Hayflick limit, fibroblasts, cytogenesis, apoptosis, proteins of extracellular matrix, cytoskeleton, collagen, elastin, lipofuscin.*

Накопленные к настоящему времени материалы о структуре, функциях и метаболизме клеток различных тканей и органов в ходе онтогенеза многочисленны, однако интерпретация их не всегда однозначна. До сих пор единой теории онтогенеза не существует. Одной из предполагаемых причин старения и смерти клетки может являться так называемый эффект (или предел) Хейфлика, обнаружившего при исследовании клеточных культур, что у соматических клеток есть верхний предел числа делений, который, возможно, определяется длиной теломер. Как известно, при каждом делении клетки теломеры укорачиваются и в итоге они уже не в состоянии защитить концы нитей ДНК; клетка прекращает деление, а в дальнейшем подвергается апоптозу.

Существуют, однако, три основных типа клеток, для которых не существует предела Хейфлика: это половые клетки, клетки гематопоэтического ряда и другие стволовые клетки, а также раковые клетки. Причиной, по которой эти клетки способны к бесконечному размножению, может являться высокая активность в них теломеразы. Однако, вероятно, существуют и иные механизмы регуляции длительности жизни клеток различных тканей и организма в целом, что требует разнообразных

подходов к изучению вопросов развития и старения с использованием различных экспериментальных моделей.

Удобным модельным объектом для исследования регуляции процесса развития и старения организма являются фибробласты, создающие межклеточный матрикс соединительной ткани.

Несмотря на то, что фибробласты являются объектом различных биохимических и цитофизиологических исследований уже несколько десятилетий, интерес ко многим аспектам их жизнедеятельности неуклонно растет. Это связано как со значительным количеством до сих пор нерешенных вопросов, касающихся их цитогенеза и биологии, так и с доступностью их получения, культивирования и использования в различных экспериментальных моделях. С точки зрения медицины актуальным является также разрешение проблем восполнения глубоких и (или) значительных по площади дефектов соединительной ткани (например, кожи) без стандартных хирургических методов.

Единого мнения о клеточных предшественниках фибробластов в постнатальном периоде нет, не существует и достоверных критериев отнесения клеточных типов к конкретному звену фибробластического дифферона.

В соответствии с современными взглядами и классическими представлениями о клеточных дифферонах, процесс реализации клетками генетической информации носит непрерывный характер. В ходе этого процесса существенно изменяются морфофункциональные характеристики клеток.

Несмотря на непрерывность цитогенеза в рамках отдельных клеточных популяций, значимым является выделение ряда его этапов – появление клеток одной цитогенетической линии, характеризующихся разной степенью дифференцировки, то есть обладающих специфическими, отличными от предыдущего и последующего этапов, свойствами (Байрейтер и др., 1995).

Существует целый ряд моделей фибробластического дифферона, которые полностью укладываются в общепринятую концепцию дифферонной организации цитогенеза. Разнообразие вариантов моделей связано с отсутствием унифицированных надежных маркеров клеток, входящих в состав отдельных звеньев дифферона.

Наиболее распространенной в отечественной литературе является модель дифферона, основанная на классических представлениях и современных данных о совокупности морфофункциональных характеристик и пролиферативном потенциале фибробластов (Байрейтер и др., 1995; Бозо и др., 2010; Данилов, 2001):

- полипотентные клетки-предшественницы;
- префибробласты – коммитированные клетки-предшественницы;
- юные фибробласты;
- дифференцированные фибробласты – центральное звено фибробластического дифферона.
- конечный тип клеток фибробластического дифферона:
- фиброциты;
- миофибробласты;
- фиброкласты.

Ряд зарубежных авторов, положивших в основу более детальные сведения о пролиферативном потенциале фибробластов дермы, описали две большие составляющие дифферона (Covas et al., 2008; Dimri et al., 1995): митотически активные фибробласты (МФ) и постмитотические фибробласты (ПМФ). МФ, согласно результатам исследования их цитоморфологии, потенциала к делению и способности синтезировать специфические цитокины и факторы роста (TGF- β , KGF), разделяют на три последовательных этапа: МФ I, МФ II и МФ III.

Клеточный пул МФ I обладает самым высоким пролиферативным потенциалом и проходит около 25–30 клеточных делений перед дифференцировкой в клеточную популяцию МФ II. МФ II, в свою очередь, до перехода в МФ III совершают 15–20 делений. МФ III перед дифференцировкой в ПМФ осуществляют всего около 5–8 делений.

В сопоставлении с более распространенной схемой популяции МФ представляют собой цитогенетический ряд от префибробласта до юного фибробласта. Клеточный пул, характеризующийся отсутствием пролиферативной активности, согласно полученным биохимическим характеристикам, отражает клеточную систему «дифференцированный фибробласт – фиброцит». В пересчете на клетку, эта система, по сравнению с клеточными популяциями МФ, продуцирует в 5–8 раз больше общего коллагена и, тем самым, обеспечивает необходимое для поддержания

морфофункциональной организации дермы корректное соотношение коллагена I, III и V типов (Nolte et al., 2008; Rodemann et al., 1989).

Выяснилось, что в коже человека соотношение клеточных популяций МФ/ПМФ постоянно и составляет 2:1, независимо от возраста человека. В условиях *in vitro* клеточные популяции МФ и ПМФ разделяют на основании специфической экспрессии фермента β -галактозидазы, характерного для ПМФ и не наблюдающейся у МФ (Stephens, Genever, 2007). Продукция этого фермента применяется для идентификации процессов клеточного старения в культурах фибробластов (Herskind et al., 1998).

Как меняются цитофизиологические характеристики популяции фибробластов с возрастом (*in vitro* и *in vivo*) и как они отражаются на строении и функциях кожи? Первые различия между популяциями фибробластов дермы, выделенных от молодых и старых доноров, проявляются еще на стадии получения клеточной культуры: показана статистически значимая более медленная миграция клеток пожилых людей из биоптатов кожи на поверхность культурального пластика, что свидетельствует о сниженной функциональной активности клеток.

In vitro показано, что с возрастом наблюдается увеличение размеров фибробластов дермы, повышение содержания и уплотнение компонентов их цитоскелета. Даже при помощи световой микроскопии становятся заметными актиновые фибриллы, располагающиеся близко друг к другу, формируя «пласт» на вентральной стороне цитоплазмы, увеличивается удельное содержание микротрубочек и их организационных центров, промежуточных филаментов, образующих фибриллярные структуры в виде слоев и тяжей (Nolte et al., 2008; Herskind et al., 1998).

Снижение миграционной способности фибробластов дермы, оптимальный уровень которой необходим для нормального течения репаративных процессов в коже, обусловлено не только дезорганизацией актинового цитоскелета, но и пониженной экспрессией и функцией $\alpha 2\beta 1$ -интегринов, связывающихся с ламинином и коллагеном I типа. При этом продукция и активность металлопротеиназ, также необходимых для передвижения фибробластов в межклеточном веществе соединительной ткани, с возрастом практически не изменяется. Более того, биометрическими методиками показано возрастное увеличение ригидности фибробластов дермы (на 60% при сравнении доноров от 27 до 81 года), основанное на превращении глобулярного G-актина в фибриллярный F-актин, в то время как виментин остается без изменений.

Повышение «напряженности» фибробластов дермы в процессе старения организма сопряжено со снижением вязкоэластических свойств организуемого ими коллагенового матрикса, а также может служить причиной снижения пролиферативной активности.

Весьма интересными являются исследования, проведенные на фибробластах нормальной, рубцовой и эмбриональной кожи человека. В этих экспериментах фибробласты трех вышеуказанных типов взаимодействовали с иммобилизованными субстратами. В качестве субстратов использовались: коллагены (I и IV), ламинин и фибронектин.

Из результатов эксперимента можно сделать вывод о том, что приобретенная после распластывания форма клеток и характер сформированного цитоскелета в существенной мере зависит не только от субстрата, но и от типа клеток, взаимодействующих с ним. Так, несмотря на некоторые различия, при контакте клеток со всеми видами субстратов, можно выявить сходные черты для клеток каждого типа. При взаимодействии с коллагенами и ламинином эмбриональные фибробласты приобретают вытянутую форму, а нормальные и рубцовые – округлую.

В клетках разных типов также существенно отличаются области локализации и направление поляризации элементов цитоскелета.

Если учесть, что адаптационные механизмы клеток тесно связаны с изменением структуры цитоскелета, можно сделать вывод о существенной разнице ответа клеток разного возраста на взаимодействие с идентичными лигандами (Юдинцева и др., 2008).

Другие значимые различия между фибробластами дермы молодых и пожилых людей касаются пролиферативных способностей. Так, при инкубировании *in vitro* фибробласты доноров в 60–80 лет подвергаются более быстрому «старению», один из основных показателей которого – снижение скорости удвоения культуры, вследствие чего невозможно достичь конfluence (заселенности) монослоя в течение двух недель. Отставание наблюдается не только в скорости пролиферативного процесса, но и в числе клеточных делений. Так, фибробласты молодых доноров характеризуются в два раза большим количеством митозов, благодаря чему одна клетка (таких 60%) способна образовать колонию в 256 и более фибробластов, а в случае пожилых доноров – лишь 2% клеток формируют колонии подобного объема (Covas et al., 2008). Обоснованием меньшего количества

клеточных делений может служить уже упомянутый предел Хейфлика, согласно которому соматические клетки, не экспрессирующие теломеразу, способны в среднем лишь на 50 удвоений популяции, а фибробласты пожилых доноров до выделения *in vitro* уже прошли ряд клеточных циклов.

Показано также увеличение частоты апоптозов с возрастом в популяции фибробластов.

J.Varani с соавт. (2006), анализируя биоптаты кожи людей в возрасте 18–29 и 80 лет и старше, показали, что общее количество фибробластов в группе пожилых доноров снижено приблизительно на 35% по отношению к молодым. Это может быть закономерным исходом снижения пролиферативной активности фибробластов дермы и повышения количества апоптозов в них.

Как известно, во всех клетках организма, включая клетки кожи человека, содержится белок p53, играющий ключевую роль в поддержании стабильности генома. Получая сигналы о клеточном повреждении, белок p53 либо останавливает клеточный цикл для репарации генома, либо индуцирует апоптотическую гибель клетки. Активированный белок p53 одновременно осуществляет индукцию белков – промоторов апоптоза *bax*, *bak* и *bad*, а также репрессию белков-ингибиторов апоптоза – *bcl-2* и *bcl-x* (Green, Beere, 2000; Harley, Sherwood, 1997; Jost et al., 1999). Таким образом, дисбаланс между экспрессией генов белков, отвечающих за выживаемость клеток, и семейства белков, ответственных за гибель клеток (Hockenbery et al., 1991), является механизмом, контролирующим нарушение гомеостаза клеток вообще и кожи в том числе.

Доказано, что ген *p53* осуществляет контроль репликативного старения клеток. В старых клетках наблюдается активация гена *p53*. По-видимому, это происходит в ответ на хромосомные разрывы, образующиеся в процессе укорочения теломер в стареющих клетках (Harley, Sherwood, 1997). Напротив, инактивация *p53* приводит к тому, что клетки продолжают неограниченно пролиферировать. Например, фибробласты мышей, дефектные по гену *p53*, не стареют в культуре.

Многие исследователи указывают на накопление в дерме с возрастом стареющих фибробластов, отличающихся устойчивостью по отношению как к пролиферативным, так и к проапоптотическим сигналам (El-Domiaty et al., 2002; Engelke et al., 1997). Причем последний эффект обусловлен, в первую очередь, повышением экспрессии *bcl-2* и репрессией генов G1-фазы. Резистентность фибробластов к апоптозу может являться одним из факторов, способствующих накоплению клеток с повреждениями ядерной и митохондриальной ДНК, являющихся маркерами хроно- и фотостарения (Fujiwara et al., 2005).

Установлено, что в фибробластах рубцов также нарушены механизмы апоптоза клеток, который важен для регуляции количества клеток при формировании нормального рубца. Так, в келоидных фибробластах отсутствуют протеиназы, передающие апоптотический сигнал от *Fas*-рецептора – каспазы 3, 8 и 9. Кроме того, в тканях келоида имеет место повышение экспрессии трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1). Добавление его к культурам нормальных и келоидных фибробластов ингибирует *Fas*-опосредованный апоптоз, а нейтрализация аутокринного ТФР- β 1 в культуре келоидных фибробластов снимает их апоптотическую резистентность (Grewé, 2001; Bosset et al., 2003; Bowen et al., 2003).

Имеются данные о повышении с возрастом резистентности кератиноцитов к апоптозу. Это может являться результатом блокады p53 дикого типа (*wild type p53*) другими белками, в первую очередь эндогенными *bcl-2* и *MDM-2* (наиболее важный регулятор активности p53), или мутаций гена и образования мутантного типа протеина – *mt p53* (Bowen et al., 2003; Chao, Korsmeyer, 1998; Chodon et al., 2000).

По мнению ряда авторов, в сохранности кератиноцитов с фотоповрежденными митохондриальными ДНК ключевую роль играет белок *bcl-2* (Jost et al., 1999). Его локализация на мембране митохондрий вблизи источника свободных радикалов дает основание предполагать, что *bcl-2* предотвращает апоптоз клетки, ингибируя выработку радикалов или действуя как антиоксидант (Jost et al., 1999). В эпидермисе *bcl-2* экспрессируется базальными кератиноцитами и, следовательно, обеспечивает выживание активно пролиферирующих клеток. Согласно данным Green, Beere (2000), основным механизмом антиапоптотического эффекта *bcl-2* является стабилизация мембран митохондрий, что ведет к блокаде выхода в цитоплазму клетки цитохрома С.

Изучение другими исследователями (El-Domiaty et al., 2002) возрастных изменений кожи методом электронной микроскопии показало, что характерной особенностью эпидермиса пожилых и старых людей является увеличение количества апоптотических кератиноцитов в базальном слое эпидермиса.

Отмечено также, что индуцирующее действие белка bax на механизмы апоптоза клеток опосредовано открытием мембранных каналов митохондрий. В норме протеин bax находится в цитоплазме клеток: под действием апоптотического сигнала его молекулы мигрируют к мембранам митохондрий, где они образуют комплексы с интегральным белком наружной мембраны или белками bcl-2, bcl-x, открывая мембранные каналы (Engelke et al., 1997; Hockenbery et al., 1991). Это является критическим событием апоптоза, так как при этом происходит выход из митохондрий цитохрома С, инициирующего каскад апоптотических реакций. Их конечной стадией являются конденсация хроматина и его межнуклеосомная фрагментация, изменение морфологии, а затем – фрагментация ядра. Далее происходит смещение органелл, возникновение апоптотических телец и разрушение клетки (Hockenbery et al., 1991).

Таким образом, можно считать, что изменения в системе регуляции апоптоза, связанные с хронологическим старением кожи, касаются увеличения уровня экспрессии белков p53 и bax клетками эпидермиса. Учитывая, что феномен апоптоза является результатом действия множества факторов (окислительный стресс, УФ-излучение, ионизирующая радиация, гипоксия, действие химических препаратов, вирусная инфекция и др.), становится понятным, что по мере старения клеток происходит накопление повреждающего действия факторов, вызывающих усиление проапоптотического сигнала.

Важная группа изменений в цитофизиологии фибробластов связана с их синтетической активностью – продукцией различных веществ как для нужд самой клетки, так и «на экспорт».

Накопилось большое количество данных, показывающих значительные изменения качественного состава внутриклеточных структурных элементов фибробластов, коррелирующих с возрастом организма. В частности, обнаружено достоверное снижение синтеза митохондриальных белков фибробластов дермы, полученных от людей старше 40 лет, сопряженное с потерей митохондриального мембранного потенциала, со снижением процессов клеточного дыхания, эффективности окислительного фосфорилирования и пониженным синтезом АТФ (Greco et al., 2003).

В процессе старения наблюдается также снижение продукции компонентов межклеточного матрикса дермы. Так, J.Varani и соавт. показали, что общая продукция коллагена в коже людей 80 лет и старше снижена примерно на 75% относительно молодых людей (18–29 лет) (Varani et al., 2000). Это, по всей видимости, связано как с понижением синтетической активности фибробластов дермы, так и с уменьшением общей численности их популяции. При этом наблюдается параллельное снижение продукции коллагена I и III типов и изменение их соотношения в пользу коллагена I типа (Varani et al., 2006). Снижение в дерме уровня коллагена считают одним из главных индикаторов ослабления функционирования фибробластов дермы (Greco et al., 2003). Есть данные, свидетельствующие о том, что уровень коллагена изменяется не только за счет снижения интенсивности продукции самого белка, но и за счет интенсификации синтеза коллагеназ. Кроме того, с возрастом снижается также и выработка эластина, что также не может не отразиться на свойствах соединительной ткани в целом.

Таким образом, процесс возрастных изменений дермы в рассматриваемом аспекте сводится к уменьшению численности популяции фибробластов, снижению их пролиферативной и синтетической активности, что закономерно проявляется изменением количественного и качественного состава межклеточного матрикса дермы.

Еще одной интересной особенностью, приобретаемой клетками с возрастом, является накопление продуктов окисления, подобно клеткам, живущим в условиях постоянного оксидативного стресса (Jang et al., 2009). В стареющих клетках постепенно накапливаются перекисленные белки и так называемый «пигмент старения» – липофусцин. Накопление этих веществ сосредоточено в основном в ядре, поскольку обменные процессы там идут медленнее, чем в цитоплазме.

Однако нельзя считать, что клетки на определенном этапе онтогенеза перестают контролировать катаболизм подобных продуктов. По данным литературы, активность протеасом, ответственных за устранение поврежденных белков, наблюдается у клеток в течение всего жизненного цикла. Интересно, что накопление липофусцина вовсе не характерно для молодых фибробластов в норме, однако при старении липофусцин начинает накапливаться, в основном в лизосомальном компартменте, а накопившийся липофусцин уже более не расщепляется (в случае разрушения клеток липофусцин обнаруживается в строме органов в виде межклеточных скоплений).

Таким образом, в процессе старения клетка постепенно отягощается дефектными белками и некоторыми другими конечными продуктами обмена (Jang et al., 2009).

Выводы

1. Возраст организма существенно снижает способность фибробластов к миграции, скорость и число делений в культуре.
2. Форма фибробластов в культуре и особенности цитоскелета в значительной мере зависят от субстрата, к которому они прикреплены,
3. С возрастом увеличивается число апоптозов в культуре фибробластов.
4. При старении организма снижается способность фибробластов к синтезу как некоторых внутриклеточных белков, так и белков межклеточного матрикса.
5. В фибробластах при старении накапливаются дефектные белки и другие конечные метаболиты.

Возникает вопрос о том, что из наблюдаемых с культивируемыми фибробластами изменений связано со старением организма как целого, а что – с числом произошедших в культуре делений. Необходимы дальнейшие поиски возможных регуляторных воздействий, способных контролировать данные процессы.

Список литературы

- Байрейтер К., Франц П., Родеман Х. Фибробласты при нормальной и патологической терминальной дифференцировке, старении, апоптозе и трансформации // *Онтогенез.* – 1995. – Т.26 (1). – С. 22–37. /Bayreyter K., Frants P., Rodeman H. Fibroblasty pri normal'noy i patologicheskoy terminal'noy differentsirovke, starenii, apoptoze i transformatsii // *Ontogenez.* – 1995. – Т.26 (1). – С. 22–37./
- Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? // *Цитология.* – 2010. – Т.52 (2). – С. 99–109. /Bozo I.Ya., Deyev R.V., Pinayev G.P. «Fibroblast» – spetsializirovannaya kletka ili funktsional'noye sostoyaniye kletok mezenkhimnogo proiskhozhdeniya? // *Tsitologiya.* – 2010. – Т.52 (2). – С. 99–109./
- Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей // *Руководство по гистологии.* – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2001. – Т.1. – 328с. /Danilov R.K. Obshchiye printsipy kletochnoy organizatsii, razvitiya i klassifikatsii tkaney // *Rukovodstvo po gistologii.* – Sankt-Peterburg: SpetsLit, 2001. – Т.1. – 328s./
- Юдинцева Н.М., Блинова М.И., Пинаев Г.П. Особенности организации цитоскелета у фибробластов нормальной, рубцовой и эмбриональной кожи человека, распластанных на белках внеклеточного матрикса // *Цитология.* – 2008. – Т.50, №10. – С. 862–866. /Yudintseva N.M., Blinova M.I., Pinayev G.P. Osobennosti organizatsii tsitoskeleta u fibroblastov normal'noy, rubtsovoy i embrional'noy kozhi cheloveka, rasplastannykh na belkakh vnekletochnogo matriksa // *Tsitologiya.* – 2008. – Т.50, №10. – С. 862–866./
- Bosset S., Bonnet-Duquennoy M., Barre P. et al. Decreased expression of keratinocyte beta1 integrins in chronically sun-exposed skin in vivo // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – Vol.148, №4. – P. 770–778.
- Bowen A.R., Hanks A.N., Allen S.M. et al. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol.120, №1. – P. 48–55.
- Chao D.T., Korsmeyer S.J. BCL-2 family: regulators of cell death // *Ann. Rev. Immunol.* – 1998. – №16. – P. 395–419.
- Chodon T., Sugihara T., Igava H.H. et al. Keloid-derived fibroblasts are refractory to fas-mediated apoptosis and neutralization of autocrine transforming growth factor-beta 1 can abrogate this resistance // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol.157, №5. – P. 1661–1669.
- Covas D., Panepuccia R., Fontes A. et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts // *Exp. Hematol.* – 2008. – Vol.36. – P. 642–54.
- Dimri G., Lee X., Basile G. et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo // *PNAS USA.* – 1995. – Vol.92. – 9363–9367.
- El-Domiaty M., Attia S., Saleh F. et al. Intrinsic ageing vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of skin // *Exp. Dermatol.* – 2002. – Vol.11, №5. – P. 398–405.
- Engelke M., Jensen J.M., Ekanayake-Mudiyanselage S., Proksch E. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation // *Br. J. Dermatol.* – 1997. – Vol.137, №2. – P. 219–225.
- Fujiwara M., Muragaki Y., Ooshima A. Upregulation of transforming growth factor-beta1 and vascular endothelial growth factor in cultured keloid fibroblasts: relevance to angiogenic activity // *Arch. Dermatol. Res.* – 2005. – Vol.297, №4. – P. 161–169.
- Greco M., Villani G., Mazzucchelli F. Marked aging-related decline in efficiency of oxidative phosphorylation in human skin fibroblasts // *FASEB J.* – 2003. – Vol.17 (12). – P. 1706–1708.
- Green D.R., Beere H.M. Apoptosis. Gone but not forgotten // *Nature.* – 2000. – Vol.405, №6782. – P. 28–29.

- Grewe M. Chronological ageing and photoageing of dendritic cells // Clin. Exp. Dermatol. – 2001. – Vol.26, №7. – P. 608–612.
- Harley C.B., Sherwood S.W. Telomerase, checkpoints and cancer // Cancer Surv. – 1997. – №29. – P. 263–284.
- Herskind C., Bentzen S., Overgaard J. et al. Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy // Radiother. Oncol. – 1998. – Vol.47. – P. 263–269.
- Hockenbery D.M., Zutter M., Hickey W. et al. BCL2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – Vol.88, №16. – P. 6961–6965.
- Jang T., Hohn A., Catalgol B., Grune T. Age-related differences in oxidative protein-damage in young and senescent fibroblasts // Archives of biochemistry and biophysics. Germany. – 2009. – Vol.483. – P. 127–135.
- Jost M., Class R., Kari C. et al. A central role of Bcl-X(L) in the regulation of keratinocyte survival by autocrine EGFR ligands // J. Invest. Dermatol. – 1999. – Vol.112, № 4. – P. 443–449.
- Nolte S.V., Xu W., Rennekampff H.O. et al. Diversity of fibroblasts – a review on implications for skin tissue engineering cells tissues organs // Cells Tissues Organs. – 2008. – Vol.187. – P. 165–176.
- Rodemann H., Bayreuther K., Francz P. et al. Selective enrichment and biochemical characterization of seven fibroblast cell types of human skin fibroblast populations in vitro // Exp. Cell Res. – 1989. – Vol.180. – P. 84–93.
- Stephens P., Genever P. Non-epithelial oral mucosal progenitor cell populations // Oral Diseases. – 2007. – Vol.13. – P. 1–10.
- Varani J., Dame M., Rittie L. et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin. Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation // AJP. – 2006. – Vol.168 (6). – P. 1861–1868.
- Varani J., Warner R., Gharaee-Kermani M. et al. Vitamin a antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin // J. Inv. Dermatol. – 2000. – Vol.114. – P. 480–486.

Представлено: А.П.Белозоров / Presented by: A.P.Belozorov

Рецензент: Ю.Г.Кот / Reviewer: Yu.G.Kot

Подано до редакції / Received: 13.05.13