

Фибробласты дермы в фокусе современной косметологии: старение и ответ на косметологические процедуры

Л.В. Кирсанова^{✉1,2}, Е.Р. Аравийская^{1,2}, М.Г. Рыбакова¹, Е.В. Соколовский¹, А.И. Богатенков²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Институт красоты «Галактика», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор современных сведений о строении и функции фибробластов дермы. Обсуждаются морфофизиология фибробластов, их роль в формировании соединительной ткани дермы и ее восстановлении после повреждения. Детальные знания о пролиферативной и синтетической активности фибробластов представляются весьма важными для обоснованного выбора методик коррекции возрастных изменений кожи и последовательности инвазивных процедур.

Ключевые слова: фибробласты дермы, косметологические процедуры, соединительнотканые клетки, медиаторы воспаления, клеточное старение

Для цитирования: Кирсанова Л.В., Аравийская Е.Р., Рыбакова М.Г., Соколовский Е.В., Богатенков А.И. Фибробласты дермы в фокусе современной косметологии: старение и ответ на косметологические процедуры. Consilium Medicum. 2024;26(8):541–549. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202913

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Dermal fibroblasts in the focus of modern cosmetology: aging and response to cosmetic procedures: A review

Lesia V. Kirsanova^{✉1,2}, Elena R. Araviiskaia^{1,2}, Margarita G. Rybakova¹, Evgeny V. Sokolovskiy¹, Alexey I. Bogatenkov²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Medical Clinic Galaxy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article presents a review of modern information about the structure and function of dermal fibroblasts. The morphophysiology of fibroblasts, their role in the formation of connective tissue of the dermis and its restoration after damage are discussed. Detailed knowledge about proliferative and synthetic activity of fibroblasts seems to be very important in the reasonable choice of methods for correction of age-related skin changes and sequence of invasive procedures.

Keywords: dermal fibroblasts, cosmetic procedures, connective tissue cells, inflammatory mediators, cellular aging

For citation: Kirsanova LV, Araviiskaia ER, Rybakova MG, Sokolovskiy EV, Bogatenkov AI. Dermal fibroblasts in the focus of modern cosmetology: aging and response to cosmetic procedures: A review. Consilium Medicum. 2024;26(8):541–549. DOI: 10.26442/20751753.2024.8.202913

Кожа как орган, выполняя многочисленные жизненно важные функции, такие как защитная, терморегулирующая, выделительная, рецепторная, участие в иммунных реакциях и другие, имеет существенное эстетическое значение для человека. Возрастает популярность концепции продолжительного сохранения «молодого» внешнего

вида, непременным условием которого является хорошее качество кожи, свойственное лицам молодого возраста [1]. В связи с тенденцией к повышению активности социальной жизни людей старшего возраста вопросы эстетической коррекции возрастных изменений кожи приобретают все большую актуальность. Современные исследования

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кирсанова Леся Васильевна** – канд. мед. наук, каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», косметолог Института красоты «Галактика». E-mail: lvkirsanova@yandex.ru

Аравийская Елена Роеальдовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», Институт красоты «Галактика». E-mail: arelenar@mail.ru; SPIN-код: 9094-9688

Рыбакова Маргарита Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: rybakova@spb-gmu.ru

Соколовский Евгений Владиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: s40@mail.ru; SPIN-код: 6807-7137

Богатенков Алексей Игоревич – глав. врач Института красоты «Галактика». E-mail: Alex.bogatenkov@mail.ru

[✉]**Lesia V. Kirsanova** – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Medical Clinic Galaxy. E-mail: lvkirsanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4038-5630

Elena R. Araviiskaia – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Medical Clinic Galaxy. E-mail: arelenar@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6378-8582

Margarita G. Rybakova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: rybakova@spb-gmu.ru; ORCID: 0000-0002-8404-1859

Evgeny V. Sokolovskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-7610-6061

Alexey I. Bogatenkov – Chief doctor, Medical Clinic Galaxy. E-mail: Alex.bogatenkov@mail.ru

свидетельствуют о том, что состояние кожи влияет на эмоциональное здоровье, качество жизни, самовосприятие и социальное взаимодействие с окружающими [2, 3]. С целью улучшения состояния кожи используется широкий спектр аппаратных и инъекционных процедур, а также разнообразные средства дерматокосметики [4].

Целенаправленное внимание в омолаживающих технологиях уделяется ключевым клеткам дермы – фибробластам (ФБ) [4, 5], которые обладают, как известно, пролиферативной, синтетической, иммунной и регуляторной активностью [5]. Фактически каждая инъекционная или лазерная процедура напрямую или опосредованно направлена на стимуляцию функций ФБ. Научные разработки и практический опыт показывают, что принципиально важно учитывать при этом морфологические и функциональные свойства этих клеток, в первую очередь их митотический и дифференцировочный потенциал, способность к синтезу компонентов межклеточного матрикса (МКМ), а также к соответствующему ответу на стимулирующие воздействия [1, 2, 6–8]. Настоящая статья содержит сведения о морфофункциональных свойствах ФБ и их роли в образовании волокнистой соединительной ткани кожи с учетом возрастных аспектов и ее регенерации после повреждения.

ФБ (от лат. *fibra* – волокно и греч. *blastos* – росток) – наиболее распространенные и функционально ведущие клетки рыхлой соединительной ткани, относящиеся к клеточной линии механоцитов [7, 9]. Впервые эти клетки описаны как отдельный тип в 1858 г. немецким врачом – патологоанатомом, гистологом, одним из основоположников клеточной теории в биологии и медицине Рудольфом Вирховым (Rudolf Virchow), который назвал их *Spindelzelle des Bindegewebes* – «веретенообразные клетки соединительной ткани». Р. Вирхов и вскоре французский гистолог, анатом Матиас-Мари Дюваль (Mathias-Marie Duval) использовали классические морфологические приемы и микроскопию, чтобы описать обнаруженные клетки, находящиеся в соединительной ткани. Термин «фибробласт» предложен в 1895 г. швейцарским патологоанатомом Эрнстом Циглером (Ernst Ziegler) для описания клеток, которые производят новую соединительную ткань в процессе регенерации. Испанский врач – гистолог Сантьяго Рамон-и-Кахаль (Santiago Ramón y Cajal) также считал так называемые «фузиформные клетки» основными продуцентами грануляционной ткани при заживлении кожных ран (цит. по [10]).

ФБ *in vivo* характеризуются разнообразием форм (овальная, полигональная, веретеновидная и др.), крупным ядром и значительным количеством отростков. Эндоплазма ФБ содержит большую часть органелл, а эктоплазма заполнена преимущественно элементами цитоскелета. Органеллы типичны для синтезирующих и секретирующих белок клеток: значительный объем занимает зернистый эндоплазматический ретикулум, имеются многочисленные свободные рибосомы, элементы комплекса Гольджи рассредоточены по всему объему цитоплазмы, что связано с секрецией веществ всей поверхностью клетки, развиты митохондрии. ФБ обладают незначительной подвижностью, фагоцитарной активностью, а также способностью изменять свою форму и обратимо прикрепляться к другим клеткам и компонентам МКМ (например, волокнам) [6, 7, 9, 11].

ФБ являются клетками, синтезирующими структурные белки МКМ – коллаген I, III типов и эластин, из которых формируются соответствующие волокна, а также адгезивные белки и компоненты основного (аморфного) вещества рыхлой соединительной ткани (гликозаминогликаны, гликопротеины, протеоглики и др.). Адгезивные белки (фибронектин и ламинин) способствуют прикреплению различных клеток к фибриллам МКМ и обеспечивают их взаимодействие с рецепторами трансмембранной клеточной адгезии, или интегринами [10, 12–14]. Кроме того, ФБ синтезируют ферменты, разрушающие компоненты МКМ

(матриксные металлопротеиназы – MMPs) и их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ – TIMPs). Показано, что различные цитокины воздействуют на экспрессию генов синтеза коллагена в ФБ. Трансформирующий фактор роста (ТФР)- β является основным регулятором синтеза МКМ. Он регулирует рост ФБ, их пролиферацию, коллагеногенез, апоптоз, индуцирует фосфорилирование белков smad2 и smad310, ингибируя при этом ферменты, разрушающие матрикс [15, 16]. В целом это способствует поддержанию структурной организации и химического гомеостаза МКМ соединительной ткани за счет сбалансированных процессов его выработки и разрушения [8, 17–19].

Регуляторное влияние ФБ на другие клетки обеспечивается за счет продукции ими ряда факторов/цитокинов [например, макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора роста фибробластов-10, эпидермального фактора роста, интерлейкина (ИЛ)-6 и др.], воздействующих на пролиферацию, рост, миграцию, дифференцировку и функциональную активность как их собственной популяции, так и клеток рыхлой соединительной ткани, а также гладкомышечных и эпителиальных клеток [6, 8, 10, 17]. На указанные клетки в качестве локальных регуляторов оказывают влияние вырабатываемые ФБ компоненты МКМ (в особенности фибронектин, гликозаминогликаны, коллагены различных типов) [10, 20].

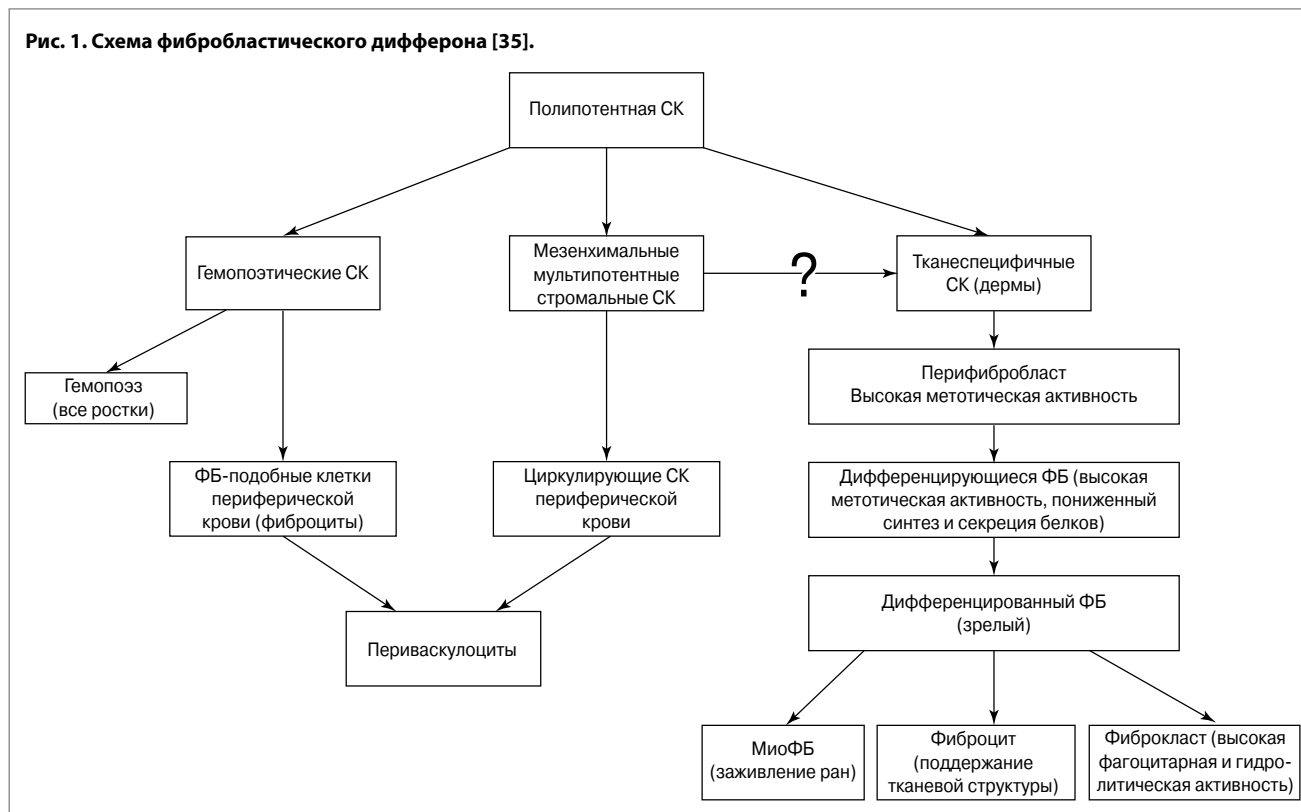
Интегрины на поверхности ФБ способствуют их прикреплению к коллагену и другим белкам МКМ. Рецептор $\alpha 2 \beta 1$ стимулирует транскрипцию гена коллагена I типа, а сигнал от рецептора $\alpha 1 \beta 1$ ингибируется по принципу обратной связи. В присутствии частично деградировавших молекул коллагена этот механизм изменяется. Показано, что в фотоповрежденной коже происходит нарушение передачи сигнала от пептидов коллагена к интегринам ФБ, приводящее к снижению синтеза проколлагена. Происходит это по причине нахождения большого количества фрагментов коллагена, не взаимодействующих с указанными интегринами [14, 20].

Регуляция деятельности ФБ осуществляется факторами, вырабатываемыми макрофагами, Т-лимфоцитами, тромбоцитами, кератиноцитами, а также эндотелиальными клетками: ТФР- α и β , тромбоцитарным фактором роста, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, эпидермальным фактором роста (EGF) и фактором некроза опухоли [8, 9, 21]. На пролиферативную активность ФБ оказывают влияние различные цитокины, в частности ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-8 [1, 2, 18, 21]. Указанное объясняет роль PRP-терапии в коррекции возрастных изменений кожи, а также способствует значительному восстановлению тканей после аппаратных процедур с повреждением целостности кожных покровов.

Следует отметить, что ФБ играют важную роль в регенерации тканей при заживлении ран, регуляции дифференцировки эпидермиса, опосредованно участвуют в неоангиогенезе путем синтеза проангиогенных факторов (VEGFs, FGFs, ТФР- $\beta 1$, HGF/SF, ангиопоэтин-1 и др.), которые индуцируют деление, миграцию и дифференцировку эндотелиоцитов [11, 20, 22, 23]. Выявлено их значение в воспалительном процессе, опухолевой прогрессии и метастазировании, а также в физиологическом и патологическом фиброзе тканей [10, 12, 24, 25]. Исследования механизмов аутокринных и паракринных межклеточных ассоциаций, взаимодействия ФБ и МКМ лежат в основе новых медицинских стратегий и современных методов лечения заболеваний, связанных с цито- и гистопатологией ФБ и соединительной ткани [10, 15, 25, 26].

Исходными клетками для развития ФБ являются мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (или стволовые стромальные клетки) [22, 27, 28] костномозгового происхождения. Это самоподдерживающаяся популяция клеток, способных к дивергентной дифференцировке,

Рис. 1. Схема фибробластического дифферона [35].



в том числе с образованием ФБ. Эти клетки имеют общего предшественника и различаются по степени дифференцировки, специализации, а также морфологическим и функциональным характеристикам. Наименее дифференцированными, морфологически распознаваемыми клетками рыхлой соединительной ткани являются камбиальные, или периваскулярные, клетки (реже используют термин «стволовые стромальные клетки периваскулярной локализации»). Они претерпевают несколько циклов деления, пополняя клеточную совокупность новыми элементами, часть из которых под влиянием факторов микроокружения дифференцируется в зрелые функционирующие ФБ, которые рассматривают как медленно растущие клетки с незначительной транскрипционной активностью [13]. Заключают цитогенетический ряд (дифферон) терминально дифференцированные клетки (фибробласты), а также стареющие и гибнущие клеточные элементы [7, 29–31].

Более подробные сведения о пролиферативном потенциале (ПП) ФБ дермы использованы рядом авторов [32–34] как уточнение данных о фибробластическом диффероне (рис. 1), включивших в него митотически активные ФБ (МФБ) и постмитотические ФБ (ПМФБ). Согласно результатам этих исследований процессы дифференцировки МФБ, изменения их цитоморфологии, потенциала к делению, способности синтезировать специфические цитокины и факторы роста (ТФР- β , KGF) проходят три последовательных стадии (МФБ I, II и III), которые представляют собой цитогенетический ряд от преФБ до юного ФБ. Клеточный пул, характеризующийся отсутствием пролиферативной активности – ПМФБ, отражает клеточную совокупность линии «дифференцированный ФБ – фиброцит». Установлено, что соотношение клеточных популяций МФБ/ПМФБ в коже постоянно и составляет 2:1 независимо от возраста человека [32, 36].

Часть ФБ разрушается в процессе жизнедеятельности организма, но значительная доля их дифференцируется в малоактивные долгоживущие клетки – фиброциты, которые не пролиферируют и являются терминальными элементами фибробластического дифферона. Они имеют веретенообразную форму, их тонкие длинные ветвящие-

ся отростки располагаются между пучками коллагеновых волокон. Уплотненное ядро с преобладанием гетерохроматина вытянуто и расположено вдоль клетки. Имеются рассеянные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, лизосомы и аутофагосомы, незначительное количество митохондрий. Основная функция фиброцитов состоит в поддержании гомеостаза соединительной ткани дермы посредством постоянного медленного синтеза компонентов МКМ [9, 17, 37]. В некоторых работах получает распространение постулат о «фибробластах периферической крови», согласно которому эти клетки циркулируют в кровотоке, могут развиваться в фибробластическом направлении, принимать участие в регенерации соединительной ткани, заживлении ран и ангиогенезе [21, 38]. Эти понятия и термин расходятся с устоявшимися представлениями морфологов о фиброците как дефинитивном элементе дифферона, который не способен к пролиферации и дальнейшей дифференцировке. В обстоятельном исследовании этим клеткам отведен особый уровень в составе дифферона – циркулирующие или мобильные соединительнотканые клетки [17]. Вопрос о происхождении и цитогенетических потенциалах «фибробластов периферической крови» дискуссионный, но можно считать обоснованным предположение, что указанные клетки являются циркулирующим в кровотоке пулом предшественников ФБ, дифференцировавшихся из гемопозитической стволовой клетки (СК) [11].

Изучение дивергентной дифференцировки общего предшественника ФБ привело ученых к идентификации миоФБ, которые выявлены при исследовании заживления ран [39], повреждений соединительной ткани, остром и хроническом воспалении и фиброзе [6, 40–42]. В ответ на повреждение или ассоциированный с ним стимул ФБ активируются и дифференцируются в клетки с выраженным сократительным аппаратом, занимающим более 1/2 их объема и включающим комплекс α -гладкомышечного актина и миозина, – миоФБ. Они образуются в ответ на несколько сигнальных путей, включая передачу сигналов ТФР- β , WNT и тромбцитарного фактора роста и воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , ИЛ-1 или 6. Эти факторы воздействуют на тканевые ФБ, которые рас-

считаются как доминирующий источник миоФБ после травмы [10, 41]. Способность ФБ к подобной дифференцировке обусловлена в том числе разнообразием рецепторов адгезии на их клеточной поверхности (интегрины, синдеканы, кадгерин). МиоФБ присутствуют как в здоровых, так и патологически измененных тканях [41, 43]. Они активно участвуют в посттравматической регенерации, обеспечивая контракцию тканей в краевой зоне раны, способны вырабатывать коллаген (преимущественно III типа), который заполняет дефект и связывает поврежденные участки, функционируя совместно с эндотелиоцитами сосудов, входят в состав грануляционной ткани при заживлении ран [8, 20, 39, 41, 44]. Имеются сведения о том, что адипоциты гиподермы при истощении запасов липидных включений, возможно, могут дифференцироваться в сократительные миоФБ [10]. Указанное важно учитывать при назначении пациентам пожилого и старческого возраста таких процедур, как криолиполиз и радиочастотный липолиз, приводящих к апоптозу адипоцитов.

Существует мнение, что одним из свойств ФБ является их способность дифференцироваться в клетки мезенхимальной линии, включая хондроциты, эндотелициты и др. ФБ рассматриваются автором [13] как зрелая форма резидентных тканевых мезенхимальных СК (resident mesenchymal stem cells – rMSCs). Важно подчеркнуть, что изучение цитогенетических потенциалов ФБ может уточнить ряд важных аспектов регенерации кожи после инвазивных косметологических процедур.

К настоящему времени сложилось обоснованное представление о коже как органе иммунной системы и ФБ как клетках, принимающих участие в иммунных реакциях [45–47]. Выявлено, что они способны экспрессировать Toll-подобные рецепторы (TLR 3, 4), активация которых влечет за собой продукцию провоспалительных молекул и антимикробных пептидов (кателицидинов, дефенсинов) в ответ на вторжение различных микроорганизмов. ФБ также способны регулировать пролиферацию Т-лимфоцитов (продукция ряда цитокинов: GFβ1, ИЛ-1β, 6, 8, 33), обладают иммуносупрессивными и иммуномодулирующими свойствами [47]. Благодаря этим факторам реализуются механизмы взаимодействия иммунокомпетентных клеток с участием ФБ, активируется миграция иммунных клеток (например, макрофагов) против бактерий и вирусов [22, 46]. ФБ синтезируют ряд медиаторов инфекционного иммунного воспаления, одним из которых является фактор транскрипции RelB ядерного фактора κB семейства NF-κB [46, 47].

ФБ и клетки других дифферонов соединительной ткани входят в состав двух морфологически различных слоев дермы: сосочкового и сетчатого. Слои различаются по объему, плотности, составу и организации МКМ, а также по наличию разных субпопуляций дермальных ФБ. Показано, что состав сосочковых ФБ отличается от популяции сетчатых ФБ большей долей клеток-предшественников ФБ, обладающих высоким пролиферативным и синтетическим потенциалом, тогда как зрелые (дифференцированные) ФБ преимущественно локализируются в сетчатом слое дермы. ФБ сосочкового слоя дермы также демонстрируют морфологические отличия от ФБ сетчатого слоя [23]. Так, например, первые чаще имеют веретенообразную форму, вторые – более распластанную. Считают, что ФБ сосочкового и сетчатого слоев дермы представляют собой разные популяции клеток, поскольку существуют различия в их морфологии, скорости деления, продукции МКМ и факторов роста/цитокинов [23, 24, 26, 48]. Указанное объясняет закономерность фокуса различных косметологических процедур, как инъекционных, так и аппаратных, на ФБ сосочкового слоя дермы.

Имеются сведения о том, что ФБ, расположенные в поверхностной части сосочкового слоя, участвуют в форми-

ровании волосяного фолликула (ВФ) и регулируют реэпителизацию при заживлении ран. Глубже лежащие ФБ в большей степени отвечают за выработку МКМ [8, 20, 23]. Придатки кожи, особенно ВФ, населены специализированными ФБ, основная функция которых заключается в регуляции дифференцировки тканевых СК эпителия и активации пролиферации кератиноцитов. В ВФ к ним относятся так называемые ФБ дермального сосочка, которые образуют плотное скопление клеток у его основания, и ФБ соединительнотканной волосяной сумки, которая окружает фолликул снаружи. Оба типа ФБ развиваются во время эмбриоморфогенеза ВФ из «папиллярных» предшественников ФБ [10, 49], и после полного его формирования они экспрессируют несколько специфических маркерных генов [10, 50]. По сравнению с другими ФБ кожи, ФБ дермального сосочка имеют отличительные особенности: они обладают высокой агрегативностью, в том числе *in vitro*; взаимодействуют с СК эпителия фолликула волос и функционируют как сигнальная ниша для них; экспрессия их генов периодически изменяется синхронно с циклом роста волос; могут индуцировать образование новых ВФ [10, 51–53]. С возрастом способность тканевых СК кожи к самообновлению снижается, что приводит к постоянной атрофии ВФ. Более того, ФБ волосяной сумки взаимодействуют с резидентными иммунными клетками кожи и продуцируют иммуносупрессивные факторы, такие как лиганды ТФР-β1 и β2, и иммуномодулирующие молекулы, такие как лиганд запрограммированной гибели 1 (PDL1) и CD200, которые способствуют защите ВФ от аутоиммунных реакций [10, 53].

Под сетчатым слоем дермы предшественники ФБ с адипогенным потенциалом дают начало адипоцитам подкожной жировой клетчатки (ПЖК), которые проявляют ряд отличительных свойств по сравнению с адипоцитами белой жировой ткани другой локализации в организме [10, 54]. Известно, что предшественники жировых клеток ПЖК распознают микроорганизмы и реагируют быстрой дифференцировкой и секрецией антимикробного пептида кателицидина [10, 55], состав липидов зрелых адипоцитов ПЖК может модулировать гомеостаз МКМ дермы [10, 55, 56]. Указанные сведения также чрезвычайно интересны с точки зрения разработки программ в косметологии тела и нутрициологии.

Процессы, происходящие с возрастом, изменяющие состав и соотношение клеток фибробластического дифферона, приводят к нарушению гомеостаза соединительной ткани кожи и, как следствие, к снижению регенеративного потенциала тканей кожи. В результате с возрастом развиваются деструктивные изменения в МКМ, а именно снижение продукции коллагена и увеличение содержания фрагментированного коллагена за счет образования новых поперечных связей. Такие шивки представлены конечными продуктами гликозилирования, которые накапливаются в МКМ с возрастом.

Клеточное старение, необратимая остановка роста клеток первоначально задокументированы в 1961 г. Л. Хейфликом и П. Мурхедом [57] в их экспериментах на ФБ человека. Они продемонстрировали ограниченную продолжительность жизни и пролиферации ФБ *in vitro* и постепенное истощение их репликативного потенциала (так называемый лимит Хейфлика, который для ФБ составляет 50±6 делений [24, 57]). Наряду с необратимой остановкой роста такие клетки характеризуются нарушением процесса дифференцировки [58], резистентностью к апоптозу, изменением морфологии и биосинтетической активности [24].

Учитывая сказанное, можно предположить, что косметологические процедуры у пациентов старшего возраста, направленные на стимуляцию сохранивших митотическую активность ФБ, способствуют истощению потенциала делений ФБ за счет ускорения достижения ими лимита Хейфлика [57]. В таких ситуациях косметологи должны учи-

тивать это при назначении и выполнении как аппаратных, так и инъекционных стимулирующих выработку коллагена процедур. Необходимо принимать во внимание количество процедур, интервал между ними, назначать корректные параметры при выполнении повреждающих аппаратных методик (лазерной дермабразии, ультразвукового SMAS-лифтинга, игольчатого и др.), заблаговременную подготовку кожи (биоревитализацию, биореструктуризацию и др.).

В процессе старения количество дермальных ФБ уменьшается (в среднем их общее количество у пожилых людей на 35% меньше, чем у молодых), в первую очередь за счет сокращения клеток-предшественников ФБ, что в свою очередь неизбежно приводит к уменьшению количества дифференцированных (зрелых) клеток, ответственных за выработку и организацию МКМ [3, 20, 26]. Ряд исследователей указывают на накопление в дерме с возрастом стареющих ФБ (Senescent dermal fibroblasts – senDFs), устойчивых к пролиферативным и проапоптотическим сигналам [35, 59]. Такие клетки приобретают провоспалительную активность за счет выделения молекул-медиаторов воспаления, включая хемокины (воспалительные белки макрофагов, белки-хемоаттрактанты моноцитов, ИЛ-1, 6, 8, 18), MMPs, компоненты МКМ, факторы роста (ТФР- β), протеазы и цитокины, которые вызывают воспаление и изменяют микроокружение [14, 37]. В результате секреции указанных факторов senDFs способствуют истощению пула СК по паракринному пути, вызывают локальные воспалительные процессы в коже, нарушают регенераторный потенциал тканей, индуцируют разрушение МКМ под действием MMPs, приводят к прогрессированию процессов старения [31, 59]. Состояние МКМ в свою очередь оказывает существенное влияние на функции ФБ. Происходит своеобразный «коллапс» ФБ, сопровождающийся нарушением их функций, в частности происходит подавление синтеза коллагена и увеличение продукции MMP, в результате чего скорость деградации коллагена превышает скорость его обновления [26, 60].

Нормальное функционирование ФБ зависит от контакта с МКМ и степени натяжения коллагеновых волокон (такое взаимодействие называется механотрансдукцией). Когда клетки прикрепляются к неповрежденному матриксу (который можно определить как механически прочный, с толстыми ориентированными волокнами и высокой плотностью эндогенных протеогликанов), их механорецепторы могут активировать пролиферацию. Потеря контакта или натяжения инициирует клеточное старение или апоптоз [19]. Измерены механические силы, создаваемые ФБ в трехмерном пространстве матрикса, и установлено, что снижение интенсивности синтеза коллагена – прямое следствие ослабления механического натяжения, потеря натяжения приводит к подавлению транскрипции генов проколлагена и увеличению концентрации MMP. При исследовании механорегуляции ФБ, ассоциированной со старением, показано, что клетки хронологически стареющей кожи производят значительно меньше коллагена из-за постепенной потери механического натяжения волокон [2, 28] и что состарившиеся волокна изменяют направление, жесткость и толщину, что отрицательно влияет на морфологию ФБ и приводит к уменьшению площади клеточной поверхности [61–64]. Показано также, что введение филлеров, включающих стабилизированную гиалуроновую кислоту (ГК), способствует механическому растяжению ФБ и его дальнейшей синтетической активности [62, 63].

Исследование дермы состарившихся лабораторных мышей показало, что ФБ частично теряют профиль своей принадлежности, приобретая характеристики адипоцитов [37, 56]. GO-анализ (Gene Ontology), сравнивающий молодые и старые дермальные ФБ, выявил активацию генов, связанных с иммунным ответом, что характерно для стареющих клеток [33]. Генная онтология (GO) и анализ обогащения набора генов (gene set enrichment analysis – GSEA)

показали, что старые ФБ имели сильное снижение экспрессии основных генов внеклеточного матрикса, включая коллагены и гликозаминогликаны, а также инактивацию органелл, участвующих в их синтезе и секреции (гранулярной эндоплазматической сети, комплекса Гольджи и транспортных везикул). Одновременно в старых ФБ наблюдались повышенная экспрессия генов, участвующих в воспалении, врожденном иммунитете, фиброзе, и дифференциальная регуляция генов, связанных с установлением межклеточных контактов, а также активация значительного числа генов, связанных с дифференцировкой в направлении жировых клеток и липидным обменом [56]. В старых ФБ не только снижается экспрессия генов, ответственных за формирование МКМ, но и одновременно усиливается экспрессия генов, регулирующих воспаление и адипогенез, – они приобретают адипогенные свойства, становясь более похожими на проадипогенные ФБ у новорожденных [37, 56]. Старые ФБ принимают адипогенный профиль независимо от их местоположения внутри дермы. Эти изменения чувствительны к системным метаболическим сдвигам: долгосрочное ограничение калорий обратимо предотвращает их, тогда как диета с высоким содержанием жиров усиливает изменения. Подчеркивают, что потеря идентичности клеток и приобретение адипогенных признаков являются механизмом, лежащим в основе клеточного старения, на который влияет общий метаболизм, и предлагаются терапевтические возможности для замедления старения кожи с помощью диетического и метаболического вмешательств [37].

Как указывалось ранее, основной мишенью антивозрастной терапии кожи являются ФБ дермы [26, 64]. Их индивидуальная способность поддерживать гомеостаз кожи и восстанавливать его после повреждения определяется как репаративный потенциал. Количественным выражением его является показатель эффективности колониеобразования ФБ (ЭКОФ), который генетически детерминирован и не зависит от возраста, а его значение составляет в среднем $45,0 \pm 9,5\%$ [65]. При значении ЭКОФ менее указанного диагностируется низкий регенераторный потенциал кожи, и воздействие повреждающих косметологических процедур может привести к нежелательным последствиям в связи с недостаточностью репаративного процесса после воздействия. При назначении процедур необходимо учитывать показатель ПП ФБ кожи – количество делений, которое клетки могут пройти до своей гибели. Его определяют по процентному соотношению долей плотных, диффузных и смешанных колоний в культуре ФБ кожи пациентов [66]. Значение пролиферативного потенциала коррелирует с возрастом, уменьшаясь у пожилых [1, 67, 68].

К настоящему времени в эстетической медицине разработаны и применяются множество методов, цель которых – стимуляция митотической активности и синтетической функции ФБ дермы (ФБ-ориентированные процедуры): инъекционное введение нативной и кросс-линкованной ГК [68], полимолочной кислоты, гидроксиапатита кальция [67–69], использование наиболее эффективных (востребованных) аппаратных методик (игольчатого RF [1, 70], высокотехнологичных лазеров [71–74], ультразвукового сфокусированного SMAS-лифтинга [1, 75, 76]) и др.

Учитывая, что с возрастом развиваются деструктивные изменения в МКМ, целесообразно в первую очередь использовать разрушающие и стимулирующие методики, такие как лазерная дермабразия (аблативная, неаблативная) [4, 5]. В табл. 1 представлены ФБ-ориентированные процедуры и показано, что лазерное воздействие на кожу приводит к термическому повреждению эпидермиса и дермы (при определенных лазерах – только дермы), что стимулирует репаративные процессы, ремоделирование соединительнотканного МКМ, а также создает благоприятные условия для функционирования ФБ, приводящих в свою очередь к ревитализации кожи.

Таблица 1. ФБ-ориентированные процедуры в косметологии		
Название метода	Направленность метода	ФБ-ориентированный механизм
Инъекции нативной и кросс-линкованной ГК [62, 63, 77]	Введение филлеров субдермально и интрадермально с целью опосредованной стимуляции ФБ	«Растягивающий» механизм действия ФБ приводит к растяжению коллагеновых волокон и активации близлежащих ФБ через рецепторы интегрин. Растянутые ФБ прерывают деградационные процессы MMP МКМ и активируются для производства компонентов МКМ
Коллагенстимулирующие препараты – PLLA [16, 69, 78, 79]	Введение филлеров субдермально с целью прямой стимуляции ФБ	ФБ мигрируют после выделения хемокинов, цитокинов моноцитами, макрофагами и тромбоцитами, которые привлекаются в результате реакции на инородное тело (после субдермального введения PLLA). В результате ФБ приводят к волокнистой инкапсуляции имплантируемого материала. PLLA-индуцированная аугментация, скорее всего, основана на формировании капсул, управляющих макрофагами, (мио-)ФБ и волокнами коллагена I и III типов
Коллагенстимулирующие препараты – CaHA [67, 68, 75]	Введение филлеров субдермально с целью прямой стимуляции ФБ	Данные некоторых авторов [75] указывают на то, что CaHA может стимулировать пролиферацию клеток, продуцирующих коллаген (ФБ), что может частично объяснить увеличение выработки коллагена и отражается в более высоких уровнях Ki-67. Авторы [67] указывают на то, что только ФБ, находящиеся в прямом контакте с CaHA, повышали экспрессию коллагена III типа. Механизм действия CaHA представляет собой невоспалительную реакцию, в то время как PLLA инициирует экспрессию нескольких цитокинов, которые играют роль в воспалении. Исследование B. Nowag и соавт. [68] подтверждает концепцию о том, что эти два «биостимулирующих» наполнителя действуют разными путями и их механизм действия следует рассматривать индивидуально
УЗ SMAS [75, 76]	Множественные фракционные сфокусированные ультразвуком точки коагуляции дермы, ПЖК, SMAS	Экспрессия HSP47, белка теплового шока, участвующего в заживлении ран (после SMAS) посредством пролиферации ФБ и выработки коллагена посредством блокады сигнального пути STAT3, повышается через 3 мес после термической обработки. Экспрессия белка теплового шока HSP47 предполагает неоколлагенез и может отражать причину улучшения дряблости/подтянутости кожи, сохраняющегося в течение как минимум 3 мес после лечения
Аблативный фракционный лазер [48, 80]	Множественные фракционные аблативные колонки повреждения эпидермиса и дермы (вплоть до ретикулярного слоя) с контракцией дермы	Лазерное воздействие: • повышает количество ТФР-β и, соответственно, восстановление МКМ дермы, включая неоколлагенез I и III типов; • ингибирует старение клеток и индуцирует экспрессию супероксид-дисмутазы и сигнального белка SMAD3; • предотвращает остановку клеточного цикла и апоптоз ФБ, вызванный облучением UVB, а также восстанавливает пролиферацию ФБ, ингибированных подавлением SMAD3
Неаблативный фракционный лазер [71, 81]	Множественные фракционные микротермальные колонки коагуляции дермы без повреждения эпидермиса. Не происходит контракции кожи	НАФЛ уменьшает количество стареющих ФБ в возрастной дерме, увеличивает кожную экспрессию инсулиноподобного фактора роста-1 и корректирует неадекватную реакцию UVB, наблюдаемую в необработанной коже. При НАФЛ максимальная экспрессия HSP70 в эпидермисе вокруг повреждения микротермальных зон (в течение 2–48 ч после процедуры) и в структуре дермы, в частности вокруг кровеносных сосудов, ВФ и сальных желез, достигается позже, чем при использовании абляционных CO ₂ -лазеров
Пикосекундный лазер [72, 73, 82, 83]	Множественные фракционные микротравмы эпидермиса и дермы посредством фотоакустического действия лазерного излучения, основанного на доставке в ткани большого количества энергии за ультракороткий пикосекундный импульс (мощность 0,53–0,90 ГВт, импульсы 375–450 пс)	Образование LIOB и LIC в эпидермисе и дерме соответственно после пикосекундного лазерного излучения. Впоследствии ремоделирование дермы вызвано механизмом заживления ран, таким как активация ФБ и регенерация капиллярных кровеносных сосудов. В исследовании [72] наблюдалось увеличение внеклеточного матрикса, т.е. разрастание капиллярных сосудов в сосочковом слое над глубоким слоем дермы, а также увеличение количества коллагеновых и эластических волокон
SPRS* [26, 32, 62, 84]	В основе метода лежит применение аутологичных дермальных ФБ для коррекции возрастных и других структурных изменений кожи. Из биоптата заушной области кожи пациента в специальных лабораторных условиях (класса GMP) получают клеточный препарат, содержащий культивированные дермальные аутологичные ФБ	Внутрикожная трансплантация дермальных аутологичных ФБ ремоделирует микроструктуру дермы посредством увеличения количества функционально активных клеток и образования новых коллагеновых волокон, позволяет эффективно корректировать возрастные изменения кожи. При этом отмечается стимуляция активности и самих резидентных ФБ

*SPRS (от англ. Service for Personal Regeneration of Skin) – процедура омоложения собственными клетками кожи.

Использование высоко- и микрофокусированного ультразвука способствует образованию многочисленных микротермальных точек коагуляций в ткани, денатурации коллагеновых белков, что посредством пролиферации ФБ, репаративных процессов приводит к постепенному образованию новых коллагеновых волокон, утолщению и упругости кожи.

Инъекции поперечноштитой ГК стимулируют синтез коллагена за счет механического растяжения дермы, что в свою очередь приводит к растяжению и активации ФБ, частичному восстановлению компонентов МКМ [77]. Эти

результаты подразумевают, что поперечноштитая ГК может быть полезна для терапевтической стимуляции выработки коллагена, особенно при атрофических состояниях кожи. Таким образом, филлеры ГК функционируют как своеобразный каркас для ФБ, индуцируют взаимодействия клеток и биоматериала, приводящие к восстановлению архитектуры МКМ, структуры и функций кожи, и создают благоприятный эстетический результат [64].

Прямым стимулирующим действием на ФБ, в отличие от опосредованного действия ГК, обладают препараты, содержащие полимолочную кислоту, гидроксипатит кальция.

По мере разрушения частиц данных веществ и сопутствующей стимуляции синтеза коллагена происходит постепенное восстановление объема ткани. Таким образом, оба препарата широко используются в качестве дермального наполнителя для улучшения внешнего вида пациента и устранения дефектов кожи.

Некоторые косметологические методики воздействия на кожу, в частности на дерму, в своей основе имеют контролируемый процесс альтерации, призванный запустить механизмы восстановления дермы и, как следствие, увеличение популяции синтетически активных ФБ, местное повышение активности процессов репаративного образования компонентов МКМ. Однако следует принимать во внимание факт наличия в поврежденной ткани ФБ, отличающихся коротким периодом жизни с последующим апоптозом, отстающих в разворачивании регенеративных процессов. Воздействие повреждающих-стимулирующих процедур влечет за собой функциональное напряжение репаративных механизмов дермы.

Перед проведением повреждающей процедуры необходимо учитывать интенсивность воздействия определенной аппаратной методики на кожу каждого конкретного пациента с точки зрения достижения оптимального эффекта и безопасности. Такие действия определяют успех и позволяют минимизировать риски развития нежелательных явлений. Для этого необходимо определить регенераторные и пролиферативные возможности клеточной популяции кожи – ФБ.

Институтом стволовых клеток человека (ИСКЧ) разработана технология «Паспорт кожи®» (основанная на методике клонирования стромальных клеток-предшественников, разработанной А.Я. Фриденштейном и соавт. [59]), позволяющая оценить эффективность ЭКОФ in vitro и степень пролиферации составляющих колонии клеток. Технология дает возможность с высокой степенью достоверности определить регенераторный потенциал и ПП популяции ФБ кожи конкретного пациента [65, 66].

К настоящему времени недостаточно разработан вопрос изменения ПП и синтетической активности ФБ у людей, стабильно использующих косметологические методики в течение длительного промежутка времени. Интенсивное повреждающее воздействие влечет за собой разворачивание репаративного процесса с мобилизацией циркулирующих в крови костномозговых предшественников ФБ и активную пролиферацию местных тканевых предшественников. Принимая во внимание возрастное снижение показателя ПП, можно предположить, что косметологические процедуры, направленные на стимуляцию сохранивших митотическую активность клеток, способствуют истощению потенциала делений ФБ за счет ускорения достижения ими лимита Хейфлика [1, 57], и важно продолжить исследования в этом направлении.

В связи с изложенным необходимо учитывать индивидуальные показатели ПП и регенераторного потенциалов кожи, полученные при помощи оригинальной технологии «Паспорт кожи®» [85], основанной на методике клонирования ФБ. К примеру, при низких показателях этих параметров проводить любые косметологические процедуры нужно с определенной осторожностью, чтобы не истощить и без того малый пул клеток-предшественников ФБ. К таким пациентам необходимо индивидуально подходить с выбором методики (например, использовать высокотехнологичные малотравматичные фотоакустические технологии пикосекундных лазеров), параметров аппаратных процедур, их частоты, особое внимание уделить подготовке и реабилитации. В противном случае, прежде чем применять какие-либо воздействия на кожу, необходимо провести курс SPRS-терапии, чтобы восполнить дефицит функционально активных клеток дермы. В то же время если у пациента показатели регенераторного/пролиферативного потенциалов высокие или соответствуют возрастной норме,

можно использовать (согласно инструкции) любые косметологические методики [66].

Таким образом, расширены представления о морфогенезе, пролиферативной и синтетической активности ФБ дермы. Полученные учеными сведения играют важную роль в понимании механизмов действия современных косметологических процедур, а также открывают перспективы для появления новых методик.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарности. Авторы статьи выражают глубокую признательность доктору медицинских наук, профессору Валерию Григорьевичу Гололобову за неоценимую помощь в анализе материала.

Acknowledgments. The authors of the article express their deep gratitude to Doctor of Medical Sciences, Professor Valery Grigorievich Gololobov for his invaluable assistance in the data analysis.

Литература / References

- Штыркова Е.В. Фибробласты дермы. Источники дифференцировки, Пролиферативная активность и методы ее стимуляции. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2017;(6):43-50 [Shtyrkova EV. Fibroblasts dermy. Iсточники differentsirovki, Proliferativnaia aktivnost' i metody ee stimulatsii. *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2017;(6):43-50 (in Russian)].
- Humphrey S, Brown SM, Cross SJ, Mehta R. Defining Skin Quality: Clinical Relevance, Terminology, and Assessment. *Dermatol Surg*. 2021;47(7):974-81. DOI:10.1097/DSS.0000000000003079
- Силина Е.В., Мантурова Н.Е., Моргулис Н.В., Ступин В.А. Физиология старения кожи. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2020;(2):40-5 [Silina EV, Manturova NE, Morgulis NV, Stupin VA. Physiology of skin aging. *Journal of Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2020;2:40-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/plast.hirurgia202002140
- Аравийская Е.Р. Изменения в перименопаузе: принципы современной комплексной коррекции. *Клин дерм и вен*. 2007;(2):97-100 [Aravitskaia ER. Izmeneniia v perimenopauze: printsipy sovremennoi kompleksnoi korrektsii. *Klin derm i ven*. 2007;(2):97-100 (in Russian)].
- Аравийская Е.Р. Возрастные изменения в дерме: новые сведения и пути коррекции с помощью средств ежедневного ухода. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(8):574-5 [Aravitskaia ER. Vozrastnye izmeneniia v derme: novye svedeniia i puti korrektsii s pomoshch'iu sredstv ezhednvnogo ukhoda. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(8):574-5 (in Russian)].
- Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Дж., и др. Фибробласты и их трансформации: семейство клеток соединительной ткани. Молекулярная биология клетки. 4-е изд. Нью-Йорк: Гарланд Наука, 2002 [Al'berts B, Dzhonson A, L'uis Dzh, et al. Fibroblasts i ikh transformatsii: semeistvo kletok soedinitel'noi tkani. *Molekuliarnaia biologiiia kletki*. 4-e izd. N'iu-Iork: Garland Nauka, 2002 (in Russian)].
- Руководство по гистологии (в двух томах). Под ред. Р.К. Данилова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2011 [Rukovodstvo po gistologii (v dvukh tomakh). Pod red. RK Danilova. 2-e izd., ispr. i dop. Saint Petersburg: SpetsLit, 2011 (in Russian)].
- Dick MK, Miao JH, Limaem F. Histology, Fibroblast. StatPearls [Internet]. 2023.
- Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф., и др. Гистология, эмбриология, цитология. Учебник. Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Afanasyev Iul,

- Lurina NA, Kotovskii EF, et al. Gistologia, embriologiya, tsitologiya. Uchebnik. Pod red. Iu.I. Afanas'eva, N.A. Iurinoi. M.: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
10. Plikus MV, Wang X, Sinha S, et al. Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*. 2021;184(15):3852-82. DOI:10.1016/j.cell.2021.06.024
11. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» – специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения. *Цитология*. 2010;52(2):99-109 [Bozo IJa, Deev RV, Pinaev GP. «Fibroblast» – spetsializirovannaja kletka ili funktsional'noe sostojanie kletok mezenkhimnogo proiskhozhdenija. *Tsitologiya*. 2010;52(2):99-109 (in Russian)].
12. Kendall RT, Feghali-Bostwick CA. Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Front Pharmacol*. 2014;5(123). DOI:10.3389/fphar.2014.00123
13. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nate Rev Cancer*. 2016;16(16):582-98. DOI:10.1038/nrc.2016.73
14. Борзых О.Б., Шнайдер Н.А., Карпова Е.И., и др. Синтез коллагена в коже, его функциональные и структурные особенности. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):443-50 [Borzykh OB, Shneider NA, Karpova EI, et al. Sintez kollagena v kozhe, ego funktsional'nye i strukturnye osobennosti. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2021;16(4):443-50 (in Russian)].
15. Zhu W, Dong C. Poly-L-Lactic acid increases collagen gene expression and synthesis in cultured dermal fibroblast (Hs68) through the TGF- β /Smad pathway. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1213-9. DOI:10.1111/jocd.15571
16. Stein P, Vitavska O, Kind P, et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation. *J Dermatol Sci*. 2015;78(1):26-33. DOI:10.1016/j.jdermsci.2015.01.012
17. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: Известия, 2009. Т. 1 [Omel'ianenko NP, Slutskii LI. Soedinitel'naia tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya). Moscow: Izvestiya, 2009. T. 1 (in Russian)].
18. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, et al. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Pros Nat Acad Sci USA*. 2002;99:12877-82. DOI:10.1073/pnas.162488599
19. Fligiel SEG, Varani J, Datta SC, et al. Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):842-8. DOI:10.1046/j.1523-1747.2003.12148.x
20. Xue M, Jackson CJ. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(3):119-36. DOI:10.1089/wound.2013.0485
21. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med*. 1994;1(1):71-81.
22. Chang Y, Li H, Guo Z. Mesenchymal Stem Cell-Like Properties in Fibroblasts. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(3):703-14. DOI:10.1159/000363035
23. Woodley DT. Distinct fibroblasts in the papillary and reticular dermis: Implications for wound healing. *Dermatol Clin*. 2017;35(1):95-100. DOI:10.1016/j.det.2016.07.004
24. Gauthier V, Kyriazi M, Nefla M, et al. Fibroblast heterogeneity: Keystone oftissue homeostasis and pathology ininflammation and ageing. *Front Immunol*. 2023;14:1137659. DOI:10.3389/fimmu.2023.1137659
25. Rognoni E, Pisco AO, Hiratsuka T, et al. Fibroblast state switching orchestrates dermal maturation and wound healing. *Mol Syst Biol*. 2018;14(8):8174. DOI:10.15252/msb.20178174
26. Zorina A, Zorin V, Isaev A, et al. Dermal Fibroblasts as the Main Target for Skin Anti-Age Correction Using a Combination of Regenerative Medicine Methods. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45:3829-47. DOI:10.3390/cimb45050247
27. Parsonage G, Filer AD, Haworth O, et al. A stromal address code defined by fibroblasts. *Trends Immunol*. 2005;26(3):150-6. DOI:10.1016/j.it.2004.11.014
28. Toma J, Akhavan M, Fernandes K, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol*. 2001;3:778-84. DOI:10.1038/ncb0901-778
29. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984 [Klishov AA. Gistogenez i regeneratsiia tkanei. Leningrad: Meditsina, 1984 (in Russian)].
30. Данилов Р.К. Гистология, эмбриология, цитология. Атлас-справочник: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Danilov RK. Gistologiya, embriologiya, tsitologiya. Atlas-spravochnik: uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
31. Zorina A, Zorin V, Isaev A, et al. Age-Related Changes in the Fibroblastic Differon of the Dermis: Role in Skin Aging. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6135. DOI:10.3390/ijms23116135
32. Зорина А.И., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Старение кожи и SPRS-терапия. *Медицинская косметология. Косметика & медицина*. 2011;4(60-8) [Zorina AI, Zorin VL, Cherkasov VR. Starenie kozhi i SPRS-terapiia. *Meditsinskaja kosmetologiya. Kosmetika & meditsina*. 2011;4(60-8) (in Russian)].
33. Zhong J, Hua N, Xiong X, et al. A novel promising therapy for skin aging: Dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- β /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2011;76(3):343-6. DOI:10.1016/j.mehy.2010.10.035
34. Nolte SV, Xu W, Rennekampff HO. Diversity of fibroblasts – a review on implications for skin tissue engineering cells tissues organs. *Cells Tissues Organs*. 2008;187:165-76. DOI:10.1159/000111805
35. Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л., и др. Фибробласты дермы: особенности цитогенеза, цитофизиологии и возможности клинического применения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011;6(2):16-26 [Zorina AI, Bozo IJa, Zorin VL, et al. Fibroblasty dermy: osobennosti tsitogenez, tsitofiziologii i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniia. *Kletochnaia transplantologiya i tkanevaia inzheneriya*. 2011;6(2):16-26 (in Russian)].
36. Хертель Б. Молекулярные и клеточные механизмы естественного старения и фотостарения (стрессорные факторы, защитный механизм). *Косметика и медицина*. 2000;4:5-17 [Kherte'l' B. Molekuliarnye i kletochnye mekhanizmy estestvennogo starenija i fotostarenija (stressornye faktory, zashchitnyi mekhanizm). *Kosmetika i meditsina*. 2000;4:5-17 (in Russian)].
37. Salzer MC, Lafzi A, Berenguer-Llgero A, et al. Identity Noise and Adipogenic Traits – Characterize Dermal Fibroblast Aging. *Cell*. 2018;175:1575-90. DOI:10.1016/j.cell.2018.10.012
38. Петрович Ю.А., Яремя И.В., Киченко С.М., Гури А.Н. Значение клеток крови фиброцитов при травме, развитии рубца и келоида. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008;4:31-3 [Petrovich IuA, Iaremia IV, Kichenko SM, Gurin AN. Znachenie kletok krovi fibrotsitov pri travme, razvitii rubtsa i keloida. *Patologicheskaja fiziologiya i eksperimental'naia terapiia*. 2008;4:31-3 (in Russian)].
39. Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*. 1971;27:549-50. DOI:10.1007/BF02147594
40. Desmouliere A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis. *Lab Invest*. 2003;83:1689-707. DOI:10.1097/01.Lab.0000101911.53973.90
41. Darby IA, Laverdet B, Bonte F, Desmouliere A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:301-11. DOI:10.2147/CCID.S50046
42. Kuppe C, Ibrahim MM, Kranz J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis. *Nature*. 2021;589:281-6. DOI:10.1038/s41586-020-2941-1
43. Guerrero-Juarez CF, Astrowski AA, Murad R, et al. Wound Regeneration Deficit in Rats Correlates with Low Morphogenetic Potential and Distinct Transcriptome Profile of Epidermis. *J Invest Dermatol*. 2018;138(6):1409-19. DOI:10.1016/j.jid.2017.12.030
44. Горбулич А.В. Сравнительная характеристика репаративного гистогенеза кожи при различных повреждающих факторах. Инновационные технологии изучения гистогенеза, реактивности и регенерации тканей. *Труды Военно-медицинской академии*. 2024;263:111-5 [Gorbulich AV. Sravnitel'naja kharakteristika reparativnogo gistogeneza kozhi pri razlichnykh povrezhdaushchikh faktorakh. Innovatsionnye tekhnologii izucheniia gistogeneza, reaktivnosti i regeneratsii tkanei. *Trudy Voenno-meditsinskoi akademii*. 2024;263:111-5 (in Russian)].
45. Bos J. Skin immune system: Cutaneous immunology and clinical immunodermatology. 2nd ed. CRC Press. 2004.
46. Bird JA, Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, et al. Skin as an immune organ and clinical applications of skin-based immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):38. DOI:10.1186/s40413-018-0215-2
47. Chambers ES, Vukmanovic-Steijc M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160(2):116-25. DOI:10.1111/imm.13152
48. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов и физиологических функций, роль в старении кожи. *Эстетическая медицина*. 2012;1(1):15-31 [Zorina A, Zorin V, Cherkasov V. Dermal'nye fibroblasty: raznoobrazie fenotipov i fiziologicheskikh funktsii, rol' v starenii kozhi. *Esteticheskaja meditsina*. 2012;1(1):15-31 (in Russian)].
49. Mok KW, Saxena N, Heitman N, et al. Dermal Condensate Niche Fate Specification Occurs Prior to Formation and Is Placode Progenitor Dependent. *Dev Cell*. 2019;48(1):32-48. DOI:10.1016/j.devcel.2018.11.034
50. Shin W, Rosin NL, Sparks H, et al. Dysfunction of Hair Follicle Mesenchymal Progenitors Contributes to Age-Associated Hair Loss. *Dev Cell*. 2020;53(2):185-98. DOI:10.1016/j.devcel.2020.03.019
51. Van Haasterecht L, Dsouza C, Ma Y, et al. In vitro responses of human dermal fibroblasts to mechanical strain: A systematic review and meta-analysis. *Front Mech Eng*. 2023;9. DOI:10.3389/fmech.2023.1049659
52. Sennett R, Rendl M. Mesenchymal-epithelial interactions during hair follicle morphogenesis and cycling. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(8):917-27. DOI:10.1016/j.semcdb.2012.08.011
53. Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The Hair Follicle and Immune Privilege. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003;8(2):188-94. DOI:10.1046/j.1087-0024.2003.00807.x
54. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metab*. 2018;27(1):68-83. DOI:10.1016/j.cmet.2017.12.002
55. Zhang L-J, Guerrero-Juarez CF, Hata T, et al. Dermal adipocytes protect against invasive Staphylococcus aureus skin infection. *Science*. 2015;347(6217):67-71. DOI:10.1126/science.1260972
56. Zhang Z, Kruglikov I, Zhao S, et al. Dermal adipocytes contribute to the metabolic regulation of dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2021;30(1):102-11. DOI:10.1111/exd.14181
57. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25(3):585-621. DOI:10.1016/0014-4827(61)90192-6
58. He S, Wang LH, Liu Y, et al. Single-cell transcriptome profiling of an adult human cell atlas of 15 major organs. *Genome Biol*. 2020;21(1):294. DOI:10.1186/s13059-020-02210-0
59. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;703-13. DOI:10.1038/nrm2241
60. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications. *Arch Dermatol*. 2008;144(5):666-72. DOI:10.1001/archderm.144.5.666
61. Rolin G, Binda D, Tissot M, et al. In vitro study of the impact of mechanical tension on the dermal fibroblast phenotype in the context of skin wound healing. *J Biomech*. 2014;47(14):3555-61. DOI:10.1016/j.jbiomech.2014.07.015

62. Varani J, Schuger L, Dame M, et al. Reduced fibroblast interaction with intact collagen as a mechanism for depressed collagen synthesis in photodamaged skin. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1471-9. DOI:10.1111/j.0022-202X.2004.22614.x
63. 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. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1861-8. DOI:10.2353/ajpath.2006.051302
64. Aguilera SB, McCarthy A, Khalifan S, et al. The Role of Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) as a Regenerative Aesthetic Treatment: A Narrative Review. *Aesthet Surg J*. 2023;43(10):1063-90. DOI:10.1093/asj/sjad173
65. Зорин В.Л., Зорина А.И., Копнин П.Б., и др. Качественная и количественная оценка состояния кожи лица после применения аутологичных дермальных фибробластов. *Вестник эстетической медицины*. 2011;10(2):16-26 [Zorin VL, Zorina AI, Kopnin PB, et al. Kachestvennaia i kolichestvennaia otsenka sostoianiia kozhi litsa posle primeneniia autologichnykh dermal'nykh fibroblastov. *Vestnik esteticheskoi meditsiny*. 2011;10(2):16-26 (in Russian)].
66. Зорина А.И., Зорин В.Л. Регенераторный потенциал кожи. Определение и применение в косметологической практике. *Облик Esthetic Guide*. 2015;4:46-9 [Zorina AI, Zorin VL. Regeneratornyi potentsial kozhi. Opredelenie i primeneniye v kosmetologicheskoi praktike. *Oblik Esthetic Guide*. 2015;4:46-9 (in Russian)].
67. Nowag B, Casabona G, Kippenberger S, et al. Calcium hydroxylapatite microspheres activate fibroblasts through direct contact to stimulate neocollagenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):426-32. DOI:10.1111/jocd.15521
68. Nowag B, Schäfer D, Hengli T, et al. Biostimulating fillers and induction of inflammatory pathways: A preclinical investigation of macrophage response to calcium hydroxylapatite and poly-L lactic acid. *J Cosmet Dermatol*. 2023;23(1):99-10618. DOI:10.1111/jocd.15928
69. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008;20(2):86-100. DOI:10.1016/j.smim.2007.11.004
70. Неробеев А.И., Аликова А.В., Близиуков О.П., и др. Экспериментальное обоснование применения радиочастотных токов (RF) в коррекции инволюционных изменений мягких тканей лица и шеи. *Российский стоматологический журнал*. 2012;2:12-6 [Nerobeev AI, Alikova AV, Blizniukov OP, et al. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniia radiochastotnykh tokov (RF) v korrektsii involutsionnykh izmenenii miagkikh tkanei litsa i shei. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2012;2:12-6 (in Russian)].
71. Spandau DF, LewisAlly-Khan DA, Ally-Khan S, et al. Fractionated Laser Resurfacing Corrects the Inappropriate UVB Response in Geriatric Skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1591-6. DOI:10.1038/jid.2012.29
72. Nakano S. Histological investigation of picosecond laser-toning and fractional laser therapy. *J-STAGE. Laser Ther*. 2020;29(1):53-60. DOI:10.5978/islsm.20-OR-05
73. Kirsanova LV, Araviyskaya ER, Rybakova MG, et al. Histological characterization of age-related skin changes following the use of picosecond laser: low versus high energy. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13635. DOI:10.1111/dth.13635
74. Borges J, Araújo L, Cuzzi T, et al. Fractional Laser Resurfacing Treats Photoaging by Promoting Neocollagenesis and Cutaneous Edema. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(1):22-7.
75. Contini M, Hollander Marijke HJ, Vissink A, et al. A Systematic Review of the Efficacy of Micro-focused Ultrasound for Facial Skin Tightening. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(2):1522. DOI:10.3390/ijerph20021522
76. Gutowski KA. Microfocused Ultrasound for Skin Tightening. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):577-82. DOI:10.1016/j.cps.2016.03.012
77. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In Vivo Stimulation of De Novo Collagen Production Caused by Cross-linked Hyaluronic Acid Dermal Filler Injections in Photodamaged Human Skin. *Arch Dermatol*. 2007;143(2). DOI:10.1001/archderm.143.2.155
78. Schierle CF, Casas LA. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume. *Aesthet Surg J*. 2011;31(1):95-109. DOI:10.1177/1090820X10391213
79. Bartus C, Hanke WC, Daro-Kaftan E. A Decade of Experience with Injectable Poly-L-Lactic Acid: A Focus on Safety. *Dermatol Surg*. 2013;39(5):698-705. DOI:10.1111/dsu.12128
80. Wang H, Guo B, Hui Q, et al. CO2 lattice laser reverses skin aging caused by UVB. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7056-65. DOI:10.18632/aging.103063
81. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;225:24-7. DOI:10.1126/science.6836297
82. Habbema L, Rieko Verhagen R, Hal RV, et al. Efficacy of minimally invasive non-thermal laser-induced optical breakdown technology for skin rejuvenation. *Lasers Med Sci*. 2013;28(3):935-40. DOI:10.1007/s10103-012-1179-z
83. Tanghetti EA. The histology of skin treated with a picosecond alexandrite laser and a fractional lens array. *Lasers Surg Med*. 2016;48(7):646-52. DOI:10.1002/lsm.22540
84. Zhong J, Hua N, Xiong X, et al. A novel promising therapy for skin aging: Dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- β /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2011;76(3):343-6. DOI:10.1016/j.mehy.2010.10.035
85. Фриденштейн А.Я., Чайлахджан Р.К., Лалыкина К.С. Развитие колоний фибробластов в монослойных культурах клеток костного мозга и селезенки морских свинок. *Cell Tissue Kinet*. 1970;3(4):393-403 [Fridenshtein AI, Chailakhdzhan RK, Lalykina KS. Razvitie kolonii fibroblastov v monosloinykh kul'turakh kletok kostnogo mozga i selezenki morsikh svinok. *Cell Tissue Kinet*. 1970;3(4):393-403 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 30.09.2024