

*К.Г. Сытнікова,  
студентка второго курса  
Одесского медицинского института  
Международного гуманитарного университета  
В.А. Малиновский,  
кандидат биологических наук,  
доцент кафедры общей и клинической фармакологии  
Одесского медицинского института  
Международного гуманитарного университета,  
г. Одесса, Украина*

## **РОЛЬ ФИБРОБЛАСТОВ В СТАРЕНИИ И ОМОЛОЖЕНИИ КОЖИ**

Основной компонент дермы – внеклеточный матрикс состоит из нескольких типов протеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов, которые в значительной степени продуцируются и секретируются фибробластами. Коллаген типа I является наиболее распространенным белком в коже человека, составляющим более чем 90 % от ее сухого веса.

Все фибриллярные коллагены состоят из трех полипептидных цепей, перевитых вокруг друг друга в тройной винтовой конфигурации. Каждая полипептидная цепь изначально синтезируется с дополнительными аминокислотами на обоих концах, которые придают растворимость [13]. Растворимая тройная спираль, которую называют проколлаген, собирается внутри фибробластов. Проколлаген секретируется из фибробластов, а пептидные концы удаляются эндопептидазами во внеклеточное пространство. Произведенный коллаген спонтанно собирается (т.е. созревает) в крупные волокна, которые ферментативно сшиваются [11].

Коллаген типа I подвергается гидролизу при ферментативной деградации. У людей есть только четыре фермента, которые способны инициировать фрагментацию коллагена типа I [10]. Эти коллагеназы являются членами семейства матриксных протеолитических ферментов и называются матричными металлопротеиназами (ММП) [9]. ММП ответственны за физиологическую деградацию белков внеклеточного матрикса [10]. Из четырех коллагеназ, которые вырабатываются у людей, только интерстициальная коллагеназа (ММП-1) участвует в нормальном метаболизме коллагена кожи [1]. В здоровой молодой коже ММП-1 чрезвычайно мало, близко к пределу обнаружения по наиболее чувствительным методам измерения. Денатурировавший коллаген называется желатином, который затем подвергается дальнейшей деградации другими членами семьи ММП, называемыми желатиназами. Эти желатиназы также экспрессируются на очень низком уровне в нормальной коже [1, 2]. Кроме того, кожа выделяет природные ингибиторы ММП. Эти тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ (TIMPs) способны замедлять распад коллагена [4].

Медленный темп оборота коллагена типа I позволяет накапливаться возрастным модификациям, ухудшающим его функцию. Удаление фрагментов коллагена должно осуществляться ММП-9, к которой у TIMP большее сродство [3]. Фрагменты не могут быть восстановлены или включены в новые коллагеновые фибриллы, и, следовательно, являются причиной дефектов в трехмерной коллагеновой матрице. Эти дефекты снижают структурную и механическую целостность дермы и тем самым ухудшают ее функцию.

Центральная роль, которую фрагментированный коллаген играет в процессе старения кожи, является следствием физического и функционального взаимодействия между кожными фибробластами и матриксом. Фибробласты имеют рецепторы на клеточной поверхности, называемыми интегринами, которые специфически соединяются с белками матрицы, в том числе с коллагеном типа I. От привязанности фибробластов на неповрежденный коллаген устанавливается динамическая напряженность в фибробласте и коллагеновой матрице [7]. Это динамическое механическое напряжение контролирует форму фибробластов (т.е. растяжение) и их функцию [5; 6; 8; 12]. Повышенная механическая напряженность растягивает фибробласты, которые согласованно увеличивают производство коллагена и снижают продукцию коллагеназ. Снижение механического напряжения заставляет фибробласты сжиматься, что снижает выработку коллагена и повышает производство ММП [2];

3; 14; 15]. Таким образом, сжатие фибробластов возникает в результате прямой фрагментации коллагена, при которой теряются места прикрепления для интегринов и ухудшается способность коллагеновых волокон обеспечивать механическую устойчивость против сократительных сил фибробластового цитоскелета.

Описанные механизмы фрагментации коллагена и физиологические последствия для фибробластов относятся как к фотостарению, так и к хронологическому старению. Что же тогда отличает эти два процесса? Говоря простыми словами, фотостарение можно считать ускоренным возрастным старением. Ускорение происходит потому, что УФ-облучение остро индуцирует коллагено-разрушающие MMP и подавляет выработку коллагена [1; 2]. В результате УФ-облучение, как и возрастное старение, сдвигает равновесие в сторону чистой деградации коллагена.

У старых фибробластов выявлен существенный потенциал для производства коллагена. Исследования были проведены на фибробластах в случаях фотостарения и возрастного старения человеческой кожи. Фибробласты, культивированные из сильно фотосостаренной кожи предплечья, оказались неотличимы от фибробластов, культивированных из субъекта с УФ-защищенной кожей, по производству коллагена и MMP-1 [3; 15]. Фибробласты, культивированные с защищенной от солнца кожи лиц старше 80 лет, проявляют только незначительное возрастное снижение способности производить коллаген, по сравнению с фибробластами защищенной от солнца кожи лиц в возрасте до 30. Эти данные подтверждают концепцию, согласно которой фрагментирование коллагеновой среды фибробластов является преобладающим фактором, определяющим снижение выработку коллагена при фотостарении и возрастном старении кожи человека.

Тот факт, что фибробласты и при фотостарении, и при возрастном старении кожи человека обладают существенным потенциалом для производства нового коллагена при изъятии их из фрагментированного внеклеточного матрикса, обеспечивает основу для терапевтического вмешательства.

Для косметологических целей могут применяться как аллогенные, так и аутогенные фибробласты. Аутотрансплантация фибробластов дает продолжительный терапевтический эффект, сохраняющийся 1–2 года после третьей инъекции. Интервал между процедурами составляет 3–6 недель, необходимых для культивирования достаточного количества фибробластов. Использование аутогенных клеток исключает риск заражения инфекционными агентами и развития аллергических реакций, а также не возникает трудностей с поиском подходящего донора. Биопсия, при необходимости, может проводиться неоднократно и полученные фибробласты могут быть заморожены для последующего использования [16].

На сегодняшний день достаточной популярностью пользуются кожные наполнители. Эти материалы, вводимые в дерму, заполняют неровности поверхности, делая кожу гладкой. Наполнители своим объемом фактически растягивают дерму. Как описано выше, фибробласты реагируют на растяжение, производя больше коллагена и меньше MMP, возникает предположение, что эффект от наполнителей может частично являться результатом отложения нового коллагена. Эта гипотеза была недавно исследована на фотосостаренной коже предплечья после инъекции гиалуроновой кислоты. Увеличение производства коллагена наблюдалось в течение одного месяца после инъекции и оставалось повышенным, по меньшей мере, три месяца. Многочисленные фибробласты были обнаружены вокруг участков отложения гиалуроновой кислоты в дерме. Эти фибробласты были отличной удлиненной растянутой формы и давали высокие уровни производства проколлагена типа I. Аналогичные результаты были получены и с УФ-защищенной кожей пожилых людей (старше 80 лет).

Эти результаты имеют большое значение, по крайней мере, по двум причинам: 1) они обеспечивают непосредственное доказательство того, что механическое напряжения кожной внеклеточной матрицы стимулирует коллагенопроизводство в естественных условиях; 2) они подтверждают в естественных условиях утверждение, что фибробласты при фотостарении и в возрастнo-старееющей коже имеют значительный потенциал для производства нового коллагена при изъятии их с поврежденной коллагеновой матрицы.

Очевидно, наиболее целесообразным является совместное применение аутодермальных фибробластов с компонентами внеклеточного матрикса. Быстрый краткосрочный эффект от инъекций кожных наполнителей успешно сочетается с продолжительным эффектом от трансплантации аутогенных фибробластов [16].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. Molecular basis of suninduced premature skin ageing and retinoid antagonism. // Nature – 1996. – V. 379, № 6563. – P. 335–339.
2. Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C. et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. // New Eng. J. Med. – 1997. – V.337, № 20. – P. 1419–1428
3. Fligiel S., Varani J., Datta S. et al. Collagen degradation in aged/photodamaged skin in vivo and after exposure to matrix metalloproteinase-1 in vitro. // J. Invest. Dermatol. – 2003. – V. 120, № 5. – P. 842–848.
4. Gomez D., Alonso H., Yoshiji H. et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. // Eur. J. Cell Biol. – 1997. V.74, № 2. – P.111–112.
5. Grinnell F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. // Trends Cell Biol. – 2003. – V.13, № 5. – P. 264–269.
6. Ingber D.E. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. // Faseb J. – 2006. – V.20, №7. – P. 811–827.
7. Ingber D.E. The mechanochemical basis of cell and tissue regulation. // Mech. Chem. Biosyst. – 2004. – V.1, № 1. – P. 53–68.
8. Lapiere C.M. The ageing dermis: the main cause for the appearance of “old skin”. // Brit. J. Dermatol. – 1990. – V.122, № 35. – P. 5–11.
9. Lapiere Ch. M. Tadpole collagenase, the single parent of such a large family. // Biochimie – 2005. – V.87, № 3–4. – P. 243–247.
10. Page-McCaw A., Ewald A.J, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2007. – V.8, № 3. – P. 221–233.
11. Siegel R.C. Lysyl oxidase. // Int. Rev. Connect. Tissue Res. – 1979. – V.8. – P. 73–118.
12. Silver F.H., Siperko L.M., Seehra G.P. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. // Skin Res. Technol. – 2003. – V.9, № 1. – P. 3–23.
13. Uitto, J. Collagen. In: Fitzpatrick T.B.; Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M., Austen K.F., eds. // Dermatology in General Medicine. – New York: McGraw-Hill – 1993. – P. 299–314.
14. Varani J., Dame M., Rittie L. et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin. // Am. J. Pathol. – 2006. – V.168, № 6. – P. 1861–1868.
15. Varani J., Spearman D., Perone P. et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenasedegraded collagen in vitro. // Amer. J. Pathol. – 2001. – V.158, № 3. – P. 931–942.
16. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С. и др. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. // Клет. транспл. и ткан. инж. – 2009. – Т.4, № 4. – С. 26–40.

**В.И. Тешук,**

*кандидат медицинских наук, доцент,*

*Военно-медицинский клинический центр Южного региона Украины,*

*г. Одесса, Украина*

**В.В. Тешук,**

*врач-невролог,*

*Центр анестезиологии, реаниматологии, интенсивной терапии общего профиля*

*и экстракорпоральной детоксикации коммунального предприятия*

*Киевского областного совета «Киевская областная клиническая больница»,*

*г. Киев, Украина*

## **КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОМ ТАЛАМИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ**

Постинсультный таламический болевой синдром (ПТБС) впервые был описан J. Dejerine J. Roussy [1] в 1906 г., и назван впоследствии их именем. Он характеризовался возникновением упорной боли через несколько недель и месяцев после поражения области зрительного бугра, что послужило поводом для его второго названия “таламическая боль” [2]. Боль локализовалась в зоне длительно сохранявшейся гемигипалгезии на стороне весьма умеренного и кратковременного двигательного дефекта. Нередко наблюдались симптомы гемиатаксии, астереогноза и хореоатетоза, с веге-