

ФИБРОБЛАСТЫ - ОСНОВНЫЕ КЛЕТКИ ДЕРМЫ

Фибробласты — основной тип клеток дермы. Термин «фибробласт» обычно применяют к клеткам, активно продуцирующим компоненты межклеточного вещества. Морфологически они характеризуются круглой или удлинённой, веретенообразной плоской формой с отростками и плоским овальным ядром. Популяция фибробластов неоднородна и включает малодифференцированные, дифференцированные фиброциты, фиброкласты и миофибробласты. Кроме этих клеток, в дифферон (совокупность всех клеток одной линии дифференцировки от стволовой до конечной) фибробластов включаются стволовые клетки и полустволовые клетки предшественники. Источником развития всех клеток фибропластического ряда считают адвентициальные клетки, сопровождающие микрососуды.

ФИБРОБЛАСТЫ — ОСНОВНЫЕ КЛЕТКИ ДЕРМЫ

А.В. Согомонян

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Фибробласты — основной тип клеток дермы. Термин «фибробласт» обычно применяют к клеткам, активно продуцирующим компоненты межклеточного вещества. Морфологически они характеризуются круглой или удлинённой, веретенообразной плоской формой с отростками и плоским овальным ядром. Популяция фибробластов неоднородна и включает малодифференцированные, дифференцированные фиброциты, фиброкласты и миофибробласты. Кроме этих клеток, в дифферон (совокупность всех клеток одной линии дифференцировки от стволовой до конечной) фибробластов включаются стволовые клетки и полустволовые клетки-предшественники. Источником развития всех клеток фибропластического ряда считают адвентициальные клетки, сопровождающие микрососуды.

Зарубежные исследователи в качестве стволовой клетки дифферона фибробластов рассматривают перициты — клетки, располагающиеся в расщеплении базальной мембраны гемокapилляров. Эти клетки, делясь, дают малодифференцированные фибробласты, которые способны интенсивно делиться митозом и, дифференцируясь, превращаться вначале в юные, затем в зрелые, дифференцированные фибробласты. Группы зрелых фибробластов неоднородны и подразделяются на синтезирующие фибробласты, фиброкласты и миофибробласты. Зрелые синтезирующие фибробласты являются активными продуцентами межклеточного вещества. Их функциональные антагонисты — фиброкласты. Последние способны фагоцитировать и осуществлять гидролиз с помощью ферментов лизосом (число которых в фиброкластах увеличено). Миофибробласты характеризуются хорошо развитой гранулярной эндоплазматической сетью и системой неischerченных миофибрилл. Эти клетки способны активно сокращаться и похожи на гладкие миоциты.

Старая и постепенно теряя функциональную активность, зрелые фибробласты всех трех разновидностей разрушаются или переходят в дефинитивную клеточную форму — фиброциты. Они имеют, как правило, веретеновидную форму, ядро занимает большую часть объема, цитоплазма бедна органоидами, пластинчатый комплекс и гладкая эндоплазматическая сеть слабо выражены. Синтез коллагена и ГАГ в фиброцитах по сравнению с фибробластами резко уменьшен. Таким образом, каждый из перечисленных клеточных типов характеризуется определенными ультраструктурными признаками, соответствующими основным функциям этих клеток: малодифференцированные фибробласты — размножение; юные фибробласты — размножение, миграция, синтез ГАГ, гликопротеинов, коллагена; зрелые фибробласты — продукция коллагена; миофибробласт — контракция; фиброкласт — резорбция коллагена; фиброцит — регуляция метаболизма и механической стабильности соединительной ткани. Однако все эти клеточные формы не являются абсолютно специализированными: во всех клетках (кроме малодифференцированных) в той или иной степени осуществляется продукция коллагена, ГАГ и гликопротеинов. Следовательно, зрелые формы (коллагенобласты, миофибробласты, фиброкласты) можно считать лишь функциональным вариантом одной клетки, т.е. временно или постоянно специализированным типом фибробластов. Направление дифференцировки этих форм из юного фибробласта или трансформация из коллагенобласта определяется, вероятно, не генотипом, а влиянием микроокружения и действием других регулирующих факторов.

Указанные виды фибробластов (фенотипические варианты) способны к взаимопревращениям и имеют свою топографию в коже: малодифференцированные, юные и зрелые синтезирующие фибробласты, а также фиб-

Основная функция фибробластов — синтез коллагена и эластина

**Фибробласты
могут
продуцировать
коллагены
I и II типов**

рокласты локализуются в сосочковом слое, гиподерме и в грануляционной ткани. Фиброциты преимущественно сосредоточены в сетчатом слое дермы, однако определенное их количество обнаруживается и в остальных слоях соединительнотканной части кожи.

Фибробласты кожи обладают высокой синтетической активностью, обеспечивая не клеточные механизмы резистентных свойств кожи. Особенно важна их защитная роль в заживлении кожных ран как особой форме защиты организма. Основная функция фибробластов — синтез коллагена и эластина — осуществляется по генетически заложенной программе «архитектурного плана» на всех этапах и уровнях организации ткани.

1. Клетки секретируют ГАГ и структурные гликопротеины. Последние формируют микрофибриллы, ориентирующиеся по оси клетки и клеточных отростков, повторяя рельеф клеточной поверхности. Для фибрилlogenеза коллагена ориентиром служат микрофибриллы и рельеф клеточной поверхности. Таким образом, обеспечивается направленная сборка коллагеновых фибрилл.

2. Фибробласт движется вдоль фибрилл, достраивая их в длину и формируя тонкие волокна (агрегаты фибрилл). Затем, двигаясь челночно вдоль волокон, он производит материал для новых фибрилл, способствуя росту волокон в толщину и их стабилизации за счет цементирующего вещества.

3. С помощью своих длинных отростков фибробласт регулирует более сложное трехмерное взаимоотношение волокон и пучков волокон, характерное для каждой ткани. На это же направлена и траектория движения клетки, которая, как и ориентация клеток, определяется «линиями напряжения», т.е. биомеханической нагрузки на развивающуюся ткань.

4. В расположении клетки есть механизм выбраковки «неправильных» деталей. Учитывая наличие на поверхности фибробластов систем рецепторов к коллагену, можно допустить, что между клеткой и волокнами в процессе конструирования ткани существует обратная связь. При несоответствии конструкции с «планом» межклеточные структуры сигнализируют об ошибке, и клетка путем секреции коллагеназы или прямой фибролизиса восстанавливает правильную структуру.

Помимо этого, фибробласты могут продуцировать коллагены I и II типов (Varga и соавт., 1987), компоненты внеклеточного матрикса (ламинин, нидоген, тинасцин, хон-

дроитин-4-сульфат, протеогликан, фибронектин), а также факторы роста. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о большой роли факторов роста в эпителизации кожи. Факторы роста — это регуляторные пептиды (тканевые гормоны), вырабатываемые клетками различных типов, которые в значительной степени ускоряют регенераторный процесс. Продуцируемые фибробластами факторы роста могут ускорять восстановление пораженной дермы, что во многом объясняет стимулирующее воздействие аллогенных клеток на заживление ран.

Факторы роста, продуцируемые фибробластами:

- основной фактор роста фибробластов (bFGF) — положительно влияет на рост всех типов клеток кожи, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса фибробластами (фибронектина и коллагена), а также хемотаксис фибробластов и выработку ими новых волокон коллагена, эластина и фибронектина;
- трансформирующий ростовой фактор (TGF- β) — стимулирует хемотаксис фибробластов и продукцию ими коллагена и фибронектина (Кап С. и соавт., 1991);
- трансформирующий ростовой фактор (TGF- α) — влияет на ангиогенез (Chen J. и соавт., 1993);
- эпидермальный фактор роста (ЕСР) — усиливает пролиферацию и миграцию кератиноцитов;
- фактор роста кератиноцитов (КСР) — усиливает заживление и эпителизацию ран;
- трансформирующий фактор роста (α -NGF) активно влияет на ангиогенез.

Функциональная активность фибробластов искажается под влиянием различных медиаторов и факторов внешней среды, что приводит к нарушению синтеза межклеточного матрикса, нормального строения кожи, вследствие чего страдают ее барьерно-защитные свойства. Существует целый ряд факторов, влияющих на рост и функции фибробластов. Деление, хемотаксис и миграцию фибробластов стимулируют: факторы роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, пептид, активирующий соединительную ткань, фактор роста эпидермиса, инсулиноподобные факторы роста, соматомедины А и С, макрофагальный фактор роста, ИЛ1, коллаген I — III типов, макрофагальный и Т-клеточный фактор роста, фибронектин, инсулин.

Подавляют эти процессы α - и γ -интерфероны, простагландин E2, сывороточный ингибитор миграции, нейтрофильный ингибитор миграции, глюкокортикостеронды.

Продукцию межклеточного вещества усиливают ИЛ1, коллаген I — III типов, макрофагальный и T-клеточный факторы синтеза коллагена, ретиноиды, витамин E.

Нарушение функции фибробластов (как повышение, так и снижение) приводит к существенному изменению нормального строения кожи и к нарушению ее барьерно-защитных свойств.

Основная функция фибробластов — синтезировать и воссоздавать межклеточное вещество. Фибробласты синтезируют и выделяют в окружающую среду большое количество биологически активных веществ, с помощью которых они разрушают коллаген и гиалуроновую кислоту, а также синтезируют эти молекулы заново. Этот процесс происходит непрерывно, благодаря чему межклеточное вещество постоянно обновляется. Особенно интенсивно протекает метаболизм гиалуроновой кислоты.

По мере старения человеческого организма в коже происходят возрастные изменения. Одна из основных причин этого — снижение пролиферативной и синтетической

активности фибробластов. Особенно быстро утрачивается способность к синтезу межклеточного вещества. В то же время катаболические функции долго остаются на прежнем уровне. Поэтому в стареющей коже уменьшается толщина дермы, снижается содержание влаги, в результате чего кожа теряет упругость и эластичность. Происходит растяжение кожи и образование морщин.

Старение кожи на различных участках тела протекает неравномерно. Особенно быстро возрастные изменения обнаруживаются на открытых участках кожи и в местах сгибов.

В настоящее время отрабатываются модели и методы получения препаратов фибробластов из кожи и жировой ткани человека, которые можно использовать в косметологии. Согласно данным многочисленных исследований, фибробласты, полученные от взрослых доноров, сохраняют высокую способность к пролиферации. Проводятся испытания по применению полученных препаратов для коррекции возрастных изменений кожи. Предварительные результаты демонстрируют значительный и стойкий положительный эффект, указывают на перспективность использования культуры аутогенных фибробластов в терапевтической косметологии.

Продуцируемые фибробластами факторы роста могут ускорять восстановление пораженной дермы

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.А., Попов С.В. // Комбустиология. — 1999. — №1.
2. Келлер Г., Себастиан Дж., Лакомбе Ю., Тофт К., Паск Г., Ревазова Е. Сохранность инъецируемых аутологических человеческих фибробластов // Бюллетень эксперим. биол. мед. — 2000; Т30 (8): 203–206.
3. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. — М., 2006.
4. Серов В.В. Соединительная ткань. — М., 1980.
5. Терехов С.М. // Цитология. — 1981; 23 (6): 717–718.