

УДК: 577.12.577.112.577.2

**Возрастные особенности некоторых свойств фибробластов**  
**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.*

**Вікові особливості деяких властивостей фібробластів**  
**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.*

**Age features of certain fibroblasts properties**  
**M.A.Grytsenko**

This review summarizes the data on changes in main parameters of vital activity of fibroblasts, such as morphological features, intensity of proliferation, synthetic potential, susceptibility to apoptosis etc., in the course of development and aging. In the process of fibroblasts ontogenesis their synthetic and proliferative capacity significantly reduces as well as the rate of cell migration, and the number of apoptotic cells in the culture increases. This phenomenon is the result of changes in the balance between regulatory proteins, both produced 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 концевых некодирующих последовательностей ДНК (теломер). 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 гематопозитического 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 – фермента, который восстанавливает теломерные последовательности. 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 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 биологии и цитогенеза, так и со способами получения, культивирования и разработки различных экспериментальных моделей. С точки зрения медицины актуальным является также разрешение проблем восстановления (путем регенерации) серьезных дефектов соединительной ткани (например, кожи) без стандартных хирургических методов.

Единого мнения относительно критериев определения принадлежности фибробластов к конкретному звену фибробластического дифферона нет. Остается также открытым вопрос о предшественниках фибробластов на постнатальном этапе развития организма.

Клеточный дифферон представляет собой совокупность клеточных форм, имеющих одну линию дифференцировки. Дифферон начинается со стволовой клетки и заканчивается образованием зрелой клетки данного типа. Таким образом, степень зрелости клеток в диффероне возрастает.

Однако существенным является определение промежуточных стадий дифференцировки клеток, поскольку, несмотря на принадлежность к одной цитогенетической линии, клетки с различной степенью дифференцировки отличаются морфологически, функционально, а также имеют разный пролиферативный потенциал.

Существует несколько моделей фибробластического дифферона, которые полностью соответствуют общепринятой концепции дифферонной организации цитогенеза. Разнообразие вариантов моделей связано с отсутствием унифицированных надежных маркеров клеток, входящих в состав отдельных звеньев дифферона.

Наиболее распространенной является модель дифферона, основанная на классических представлениях и современных данных о совокупности морфофункциональных характеристик и пролиферативном потенциале фибробластов (Данилов, 2001; Зорина и др., 2011а):

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

Ряд авторов, базируясь на сравнительном анализе пролиферативного потенциала фибробластов дермы, выделили две основные составляющие дифферона – митотически активные фибробласты (МФ) и постмитотические фибробласты (ПМФ). Для МФ, в свою очередь, характерно три этапа развития: МФ I, МФ II и МФ III, отличающиеся цитоморфологически, пролиферативным потенциалом, способностью вырабатывать специфические цитокины и факторы роста (TGF- $\beta$ , KGF).

Клетки типа МФ I обладают наиболее высоким пролиферативным потенциалом и проходят примерно 25–28 клеточных делений, прежде чем дифференцируются в клеточную популяцию МФ II. МФ II, в свою очередь, до перехода в МФ III совершают 15–20 делений, а МФ III перед дифференцировкой в ПМФ осуществляют всего лишь около 5–8 делений.

Сама популяция ПМФ представляет собой цитогенетический ряд от префибробласта до юного фибробласта. Клетки, характеризующиеся отсутствием пролиферативной активности, соответствуют клеточной системе «дифференцированный фибробласт – фиброцит». Следует отметить, что синтетическая активность клеточного пула ПМФ (в пересчете на клетку) в 5–8 раз выше, чем у популяции МФ, что обеспечивает поддержание оптимального для дермы соотношения продуцируемых ими основных белков межклеточного матрикса – коллагенов I, III и V типов.

Известно, 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 можно разделить на основании специфической экспрессии фермента  $\beta$ -галактозидазы, характерного для ПМФ и не синтезирующегося у МФ (Stephens, Genever, 2007). Продукция этого фермента служит

маркером для определения процессов клеточного старения в культурах фибробластов (Herskind et al., 1998).

Важно понимать, как с возрастом изменяются цитофизиологические характеристики популяции фибробластов (*in vitro* и *in vivo*) и как это скажется на строении и функциях ткани.

Первые отличия между популяциями фибробластов дермы, полученных от доноров разного возраста, проявляются на стадии получения клеточной культуры. Показано статистически значимое снижение скорости миграции клеток из биоптатов кожи пожилых людей, по сравнению с клетками молодых доноров, на поверхность подложки, что свидетельствует о снижении с возрастом функциональной активности клеток (Зорина и др., 2011б).

*In vitro* показано, что с возрастом наблюдается увеличение размеров дермальных фибробластов, повышение содержания и увеличение плотности компонентов их цитоскелета. Даже при помощи световой микроскопии заметны актиновые фибриллы, расположенные близко друг к другу, которые формируют специфическое скопление на вентральной стороне цитоплазмы. Помимо этого, увеличивается удельное содержание компонентов цитоскелета, образующих фибриллярные структуры в виде слоев и тяжей (Nolte et al., 2008; Herskind et al., 1998).

Снижение способности фибробластов дермы к миграции, от скорости которой зависит течение репаративных процессов в коже, вызвано не только дезорганизацией актинового цитоскелета, но и понижением экспрессии и функции  $\alpha 2\beta 1$ -интегринов, функция которых заключается в связывании с коллагеном I типа и ламинином. При этом продукция и активность других веществ, необходимых для движения фибробластов в межклеточном матриксе (например, металлопротеиназ), практически не изменяется с возрастом. Кроме того, биометрическими методами показано увеличение ригидности дермальных фибробластов с возрастом (на 60% при сравнении доноров 27–81 года), которое может быть связано с превращением глобулярного G-актина в фибриллярный F-актин; при этом виментин остается без изменений.

Перечисленные изменения дермальных фибробластов в процессе старения организма связаны со снижением вязкоэластических свойств организуемого ими коллагенового матрикса и 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. 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 отличия между фибробластами дермы молодых и пожилых людей касаются пролиферативных способностей. Так, инкубирование *in vitro* показало, что фибробласты, которые были получены от доноров 60–80 лет, быстрее «стареют» в культуре, чем клетки 20-летних доноров. Основной показатель, определяющий этот процесс – снижение скорости удвоения культуры, вследствие чего невозможно достичь конfluence (заселенности) монослоя в течение двух недель. При этом замедляется скорость пролиферативного процесса и уменьшается общее число клеточных делений. Например, фибробласты, полученные от 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). Причиной меньшего количества клеточных делений может служить уже упомянутый предел Хейфлика, согласно которому соматические клетки, не экспрессируют теломеразу, а следовательно, способны в среднем лишь на пятьдесят удвоений популяции. Фибробласты пожилых доноров до выделения *in vitro* уже прошли ряд клеточных циклов.

Отмечено также увеличение частоты апоптозов с возрастом в популяции фибробластов (Varani et al., 2006).

Анализ биоптатов кожи доноров в возрасте 18–29 и 80 лет и старше показал уменьшение общего числа фибробластов в группе пожилых людей примерно на 35% по отношению к молодым. Это может быть следствием уменьшения пролиферативной активности фибробластов дермы в сочетании с повышением количества апоптозов в них.

Как известно, во всех клетках организма, включая клетки кожи человека, содержится белок p53, играющий ключевую роль в поддержании стабильности генома. Белок p53 в ответ на сигналы, указывающие на повреждение клетки, может останавливать клеточный цикл для репарации генома либо индуцирует апоптотическую гибель клетки. Активированный белок p53 одновременно стимулирует активацию проапоптотических белков 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). В результате экспрессия генов белков, ответственных за гибель клетки, преобладает над экспрессией генов, отвечающих за выживаемость клеток. Полученный дисбаланс является механизмом, контролирующим нарушение гомеостаза клеток вообще и кожи в том числе.

Известно, что ген p53 отвечает за контроль репликативного старения клеток. В старых клетках ген p53 активируется. По всей видимости, в процессе укорочения теломер в стареющих клетках образуются хромосомные разрывы, наличие которых и запускает активацию гена p53 (Harley, Sherwood, 1997). Инактивация p53, напротив, приводит к тому, что клетки продолжают неограниченно пролиферировать. Есть данные о том, что дефектные по гену p53 фибробласты мышей не стареют в культуре.

Есть данные, указывающие на накопление в дерме с возрастом стареющих фибробластов. Такие клетки отличаются устойчивостью по отношению к пролиферативным 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. Следовательно, именно резистентность фибробластов к апоптозу может служить одним из факторов, обуславливающих накопление 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-β1 (ТФР-β1). Добавление его к культурам нормальных и келоидных фибробластов ингибирует Fas-опосредованный апоптоз, а нейтрализация аутокринного ТФР-β1 в культуре келоидных фибробластов снимает их апоптотическую резистентность (Grewе, 2001; Bosset et al., 2003; Bowen et al., 2003).

С возрастом резистентность кератиноцитов к апоптозу повышается, что может являться результатом блокады p53 дикого типа (wt 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 – mtp53 (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, действуя как антиоксидант или ингибируя выработку свободных радикалов (Jost et al., 1999). В эпидермисе bcl-2 обеспечивает выживание активно пролиферирующих клеток, поскольку экспрессируется базальными кератиноцитами (El-Domiaty et al., 2002; Green, Beere, 2000). Антиапоптотический эффект bcl-2 заключается в стабилизации мембран митохондрий, что предотвращает выход в цитоплазму клетки цитохрома С.

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

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 перемещаются к мембранам митохондрий, где образуют комплексы с интегральным белком наружной мембраны или белками bcl-

2, bcl-x, после чего открываются мембранные каналы, и происходит выход из митохондрий цитохрома C, инициирующего последующие апоптотические реакции. Очевидно, данная реакция является критическим событием апоптоза. 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».

Большое количество экспериментальных данных показывает существенные изменения качественного состава внутриклеточных структурных элементов фибробластов, коррелирующие с возрастом организма. Например, было показано, что в фибробластах дермы, полученных от людей старше 40 лет, достоверно снижается, по сравнению с молодыми, интенсивность синтеза митохондриальных белков, что в свою очередь связано с изменением потенциала митохондриальной мембраны, снижением уровня окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ (Витрук, 2008).

Было также показано, что фибробласты дермы людей 80 лет вырабатывают примерно  $\frac{1}{4}$  количества общего коллагена по сравнению с клетками, взятыми у доноров 20–30 лет. Это свидетельствует как о снижении общей синтетической активности для данных клеток пожилых людей, так и о недостаточной выработке ими компонентов межклеточного матрикса. Следует отметить, что, наряду с активностью, с возрастом снижается и общее количество клеток в популяции.

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 (Витрук, 2008).

Таким образом, процесс возрастных изменений дермы в рассматриваемом аспекте можно охарактеризовать уменьшением численности популяции фибробластов, снижением их пролиферативной и синтетической активности, что в результате 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 процессе старения фибробластов в них 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

Витрук Т.Ю. Особенности изменений клеточно-матриксных взаимоотношений в коже при ее хронологическом и фотоиндуцированном старении. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 2008. – 23с. /Vitruk T.Yu. Osobennosti izmeneniy kletочно-matriksnykh vzaimootnosheniy v kozhe pri yeye khronologicheskom i fotoindutsirovannom starenii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Tomsk, 2008. – 23s./

Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. Руководство по гистологии. Т.1. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2001. – 328с. /Danilov R.K. Obshchiye printsipy kletочноy organizatsii, razvitiya i klassifikatsii tkaney Rukovodstvo po gistologii. T.1. – Sankt-Peterburg: SpetsLit, 2001. – 328s./

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. – 2011а. – Т.6, №2. – С. 15–26. /Zorina A.I., Bozo I.Ya., Zorin V.L. i dr. Fibroblasty dermy: Osobennosti tsitogeneza, tsitofiziologii i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya // Kletочnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. – 2011a. – T.6, №2. – S. 15–26./

Зорина А.И., Бозо И.Я., Зорин В.Л., Черкасов В.Р. Старение кожи и SPRS-терапия // Косметика и медицина. – 2011б. – №4. – С. 60–68. /Zorina A.I., Bozo I.Ya., Zorin V.L., Cherkasov V.R. Starenie kozhi i SPRS-terapiya // Kosmetika i meditsina. – 2011b. – №4. – S. 60–68./

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 vnekletочnogo matriksa // Tsitologiya. – 2008. – T. 50, №10. – S. 862–866./

Bosset S., Bonnet-Duquennoy M., Barre P. et al. Decreased expression of keratinocyte betal 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.

EI-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.

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.

---

**Представлено: О.П.Білозоров / Presented by: A.P.Belozorov**

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

*Подано до редакції / Received: 23.04.2015*