

## РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОЖИ

**М. Г. Еремина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук; **А. В. Еремин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры стоматологии ортопедической, кандидат медицинских наук; **Я. С. Елдесбаева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **С. Б. Дроздова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Е. В. Рощепкина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Ю. В. Чумаченко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **Е. В. Рощепкина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка.

## REGENERATIVE CAPABILITIES OF THE SKIN

**M. G. Eremina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, PhD; **A. V. Eremin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Orthopedic Dentistry, PhD; **Ya. S. Eldesbaeva** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Assistant; **S. B. Drozdova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Medical Resident; **E. V. Roshchepkina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Student; **Yu. V. Chumachenko** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, student; **E. V. Roshchepkina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, student.

Дата поступления — 22.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

**Еремина М. Г., Еремин А. В., Елдесбаева Я. С., Дроздова С. Б., Рощепкина Е. В., Чумаченко Ю. В.** Регенеративные возможности кожи. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 738–739.

Кожа является самым большим по площади органом человеческого организма и обладает множеством функций. Стволовые клетки эпидермиса и волосяных фолликулов необходимы для гомеостаза и регенерации кожи, что приводит к восстановлению целостности и функции поврежденной ткани. В настоящее время активно ведется поиск лучших терапевтических стратегий для восстановления барьерной функции кожи. Стволовые клетки получают признание в качестве потенциальных кандидатов для лечения многочисленных патологий кожи. Терапевтические стратегии современной медицины требуют понимания возможностей потенциального применения стволовых клеток для лечения кожных заболеваний.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, регенерация кожи, кожные заболевания.

**Eremina MG, Eremin AV, Eldesbaeva YaS, Drozdova SB, Roshchepkina EV, Chumachenko YuV.** Regenerative capabilities of the skin. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 738–739.

The skin is the largest organ of the human body and has many functions. Stem cells of the epidermis and hair follicles are necessary for homeostasis and skin regeneration, which leads to the restoration of the integrity and function of the damaged tissue. Currently, we are actively searching for the best therapeutic strategies to restore the barrier function of the skin. Stem cells are recognized as potential candidates for the treatment of numerous skin pathologies. Therapeutic strategies of modern medicine require an understanding of the potential uses of stem cells for treating skin diseases.

**Key words:** stem cells, skin regeneration, skin diseases.

Кожа представляет собой сложный орган, состоящий из различных тканей, которые действуют в гармонии для обеспечения защиты от ежедневного износа, вредных микроорганизмов и других факторов внешней среды. Таким образом, когда этот барьер нарушается, требуется координация между различными типами клеток, сигнальными факторами и матричными взаимодействиями, чтобы восстановить целостность и функцию ткани. Ключевыми участниками этого процесса являются стволовые клетки, которые способны самостоятельно обновлять и поддерживать свою численность во время гомеостаза, а также создавать один или несколько специализированных типов клеток для поддержания и восстановления функции ткани.

Стволовые клетки взрослых находятся в определенных микросредах, называемых нишами, которые важны для модуляции судьбы и активности стволовых клеток. В коже идентифицированы три отдельные эпидермальные ниши стволовых клеток: базальный слой эпидермиса, «область луковицы» волосяного фолликула и область основания сальных желез. Считается, что в волосяных фолликулах существуют две основные субпопуляции стволовых клеток: первая расположена внутри зародыша воло-

са; вторая, покоящаяся, группа находится в области сосочка [1, 2].

Эпидермальные стволовые клетки обладают потенциалом для регенерации кожи, поэтому они используются как удобный механизм для генетических исследований и отличный новый вариант лечения [3]. В настоящее время продолжается клиническое исследование с применением аутологичных эпидермальных листов, состоящих из кератиноцитов с коллагеном типа VII первоначального типа, полученных ретровирусной инфекцией, у пациентов с рецессивным дистрофическим буллезным эпидермолизом — генетическим заболеванием, вызванным мутациями в гене COL7A1 и приводящим к длительно незаживающим эрозиям [4]. Продемонстрировано также, что трансфекция кератиноцитов пациентов, страдающих эпидермолизом слизистой оболочки, привела к успешному созданию фенотипически нормальной кожи у мышей с комбинированным иммунодефицитом [5]. Японскими учеными разработан трехмерный метод культивирования, включающий высевание смеси диссоциированных клеток волосяных фолликулов и дермальных клеток у взрослых мышей или людей в коллагеновых гелях. При трансплантации некоторые из этих мини-органовидов могут превращаться в функциональные волосяные фолликулы, которые получают нервную иннервацию, образуют мышцу, поднимающую волос, и подвергаются циклам роста волос [6]. Значительный прогресс в понимании

**Ответственный автор** — Еремина Мария Геннадьевна  
Тел.: +7 (927) 2231053  
E-mail: 913693@mail.ru

взаимодействия нишевых клеток в волосяных фолликулах и потовых железах открывает новые возможности для терапевтических достижений: пересадки кожи и лечения алопеции.

Несколько исследований подтвердили выживаемость эпидермальных стволовых клеток в культуре *in vitro* [7]. В исследованиях использовались определенные стробирующие методы для выделения трех популяций мышинных эпидермальных клеток: стволовых клеток, пролиферативных и непролиферативных базальных клеток. При использовании в сочетании с гелем коллагенного типа I, засеянным дермальными фибробластами, только группа стволовых клеток могла образовывать и поддерживать нормальный эпидермис на срок до шести месяцев.

Другим важным достижением является идентификация предшественников, которые вызывают развитие потовых желез у мышей. При гомеостазе и травме большинство взрослых дочерних стволовых клеток ведут себя унипотентно, только приводя к миоэпителиальным или протоковым эпителиальным клеткам. Однако при приживлении очищенных миоэпителиальных стволовых клеток последние могут регенерировать целую железу, содержащую как миоэпителиальные, так и протоковые эпителиальные слои [8]. Вместе эти исследования еще больше усиливают идею о том, что потенциал и поведение стволовых клеток не являются фиксированными и могут быть изменены при воздействии на различные среды. При постоянно растущем знании о популяциях стволовых клеток, регуляторных сигналах в нише стволовых клеток и экосистеме кожи способность восстанавливать полностью функциональную кожу для замены ткани в регенеративной медицине должна продолжаться улучшаться.

Кожа демонстрирует глубокие структурные и функциональные изменения с возрастом, включая кожные и эпидермальные истончения, снижение эпидермальной пролиферации и нарушение восстановления повреждений, потерю кожной эластичности и морщин, седину, истончение и потерю волос. Возрастные стволовые клетки волосяного фолликула сохраняют свою численность и сигнатуры генов. Однако телоген удлиняется с возрастом, предполагая, что покоящиеся стволовые клетки волосяного фолликула становятся все более устойчивыми к активации [9, 10].

В культуре стволовые клетки волосяного фолликула возрастных мышей размножаются медленнее и генерируют меньше крупных колоний, чем их младшие аналоги, что указывает на то, что внутренние изменения с возрастом влияют на их пролиферацию [3]. Состав иммунных клеток на коже также изменяется с возрастом. Данные изменения сильно зависят от воздействия патогенов и целостности кожного барьера, они добавляют переменный компонент к возрасту, уменьшающий активность стволовых клеток.

Терапевтические стратегии современной медицины требуют понимания возможностей потенциального применения стволовых клеток для лечения кожных заболеваний. Исследовательское сообще-

ство стремится разъяснить роли взрослых стволовых клеток, связанных с ними молекулярных путей и матричных компонентов, в восстановлении нарушенного гомеостаза кожи, тем самым помогая в дальнейшем развитии более эффективных методов лечения дерматозов.

Таким образом, эмульсия сложных клеточных взаимодействий и регуляторов поведения стволовых клеток в кожных структурах остается важным направлением. Выбор правильного типа стволовых клеток, который поможет в полной регенерации полностью функциональной кожи со всеми компонентами и придатками *in vivo*, чрезвычайно важен. Эти препятствия, вероятно, будут преодолены с продолжением разработки специфических для стволовых клеток генетических инструментов, выявлением новых маркеров для более точного определения конкретных популяций стволовых клеток и улучшением стратегий визуализации. Благодаря своей богатой сотовой структуре кожа будет продолжать служить важной парадигмой в стремлении понять ниши стволовых клеток. В эпоху тканевой инженерии, обусловленной надеждой на то, что в будущем мы сможем манипулировать поведением стволовых клеток, подавлять образование и прогрессирование опухолей и выращивать функциональные ткани для регенеративной медицины, еще важнее понимать устройство нишевых компонентов в коже.

**Конфликт интересов** не заявляется.

**Авторский вклад:** написание статьи — С.Б. Дроздова, Е.В. Рощепкина, Я.С. Елдесбаева, Ю.В. Чумаченко; утверждение рукописи для публикации — М.Г. Еремина, А.В. Еремин.

#### References (Литература)

1. Hsu YC, Li L, Fuchs E. Emerging interactions between skin stem cells and their niches. *Nat Med* 2014; (8): 847–56.
2. Gonzales KA, Fuchs E. Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Developmental Cell* 2017; 43 (November 20): 387–401.
3. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem Cells in Skin Regeneration, Wound Healing, and Their Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2015; (16): 25476–501.
4. Robbins PB, Lin Q, Goodnough JB, et al. In vivo restoration of laminin 5  $\beta^3$  expression and function in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98, 5193–8.
5. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S, et al. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 2006; 12, 1397–402.
6. Toyoshima KE., Asakawa K, Ishibashi N, et al. Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches. *Nat Commun* 2012; 3: 784.
7. Dunnwald M, Tomanek-Chalkley A, Alexandrunas D, et al. Isolating a pure population of epidermal stem cells for use in tissue engineering. *Exp Dermatol* 2001; (10): 45–54.
8. Wong VW, Levi B, Rajadas J, et al. Stem Cell Niches for Skin Regeneration. *International Journal of Biomaterials*, published online. DOI: 10.1155/2012/926059 (June 2012).
9. Keyes BE, Brice E, et al. Nfatc1 orchestrates aging in hair follicle stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (51): E4950–9.
10. Chen CC, PJ Murray, Jiang TX, et al. Regenerative hair waves in aging mice and extra-follicular modulators follistatin, Dkk1, and Sfrp4. *J Invest Dermatol*, published online, 2014. DOI: 10.1038/jid.2014.139.