

Научная статья

УДК 573.7.017.6–611.018.21

doi:10.18499/2225-7357-2025-14-2-23-30

1.5.22 – клеточная биология



Морфофункциональная регенеративная активность дермальных фибробластов кожи в зависимости от возраста пациента

И. А. Аптекарь¹✉, М. А. Аксельров², Е. Д. Полянских², Е. Г. Костоломова²,
Ю. Г. Суховой⁴, В. И. Аптекарь^{1, 2}, Л. В. Вихарева², С. Н. Чемидронов³,
М. А. Постников³, М. А. Носова³, А. Н. Шаров⁵

¹Тюменский институт остеопатической медицины, Тюмень, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴Тюменский филиал Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии, Тюмень, Россия

⁵Стоматологический магазин «РОМАШКА», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Хронологическое старение определяется как зависящее от времени снижение гомеостаза тканей, которое существенно влияет на кожу. Выяснение механизмов старения кожи является приоритетным направлением в современных исследованиях, ограниченных отсутствием соответствующих моделей *in vitro*. Будучи компонентом старения, репликативное или вызванное стрессом старение неоднократно используется для имитации старения кожи *in vitro*. **Цель исследования** – сравнительная оценка возрастных морфологических и молекулярных изменений в первично культивируемых фибробластах, полученных от людей возраста старше 45 лет и моложе 15 лет. **Материал и методы.** В данной работе исследовались первичные нормальные человеческие дермальные фибробласты выделенных от молодых и пожилых доноров, и возрастные характеристики при культивировании в 2D-монослое, возможность применения в качестве релевантной модели для исследования процессов старения. Применяли методы флуориметрии при анализе пролиферации, оценивали клоногенную активность, различные индикаторы регенеративного потенциала: активности эластазы, экспрессии генов и оценка содержания мтДНК. Данные были статистически обработаны несколькими описательными статистиками. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** Наблюдалось выраженное снижение способности к удвоению популяции, сниженная клоногенная способность, нарушение продукции внеклеточного матрикса вместе с модификациями дыхательного метаболизма с увеличением возраста. Эти нарушения были особенно заметны при сравнении фибробластов, выделенных от лиц старше 45 лет, с фибробластами, выделенными от участников моложе 15 лет, в то время как клетки от доноров среднего возраста демонстрировали промежуточный профиль. **Заключение.** Обнаруженные изменения свойств клеток могут быть связаны с признаками старения дермы, что подтверждает предположение, свидетельствующее о том, что культивируемые первичные клетки действительно сохраняют некоторые характеристики исходной ткани, из которой они были извлечены. Результаты имеют научное и практическое значение для моделирования исследований механизмов процесса старения, понимания механизмов восстановительной регенерации в различном возрасте для направленного влияния, например, при лечении рецессий десны у пациентов разного возраста.

Ключевые слова: старение кожи; фибробласты; внеклеточный матрикс; регенерация

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аптекарь И.А., Аксельров М.А., Полянских Е.Д., Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Аптекарь В.И., Вихарева Л.В., Чемидронов С.Н., Постников М.А., Носова М.А., Шаров А.Н. Морфофункциональная регенеративная активность дермальных фибробластов кожи в зависимости от возраста пациента // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №2. С. 23–30. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-23-30>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Age-Dependent Morphofunctional Regenerative Activity of Skin Dermal FibroblastsI. A. Aptekar¹✉, M. A. Aksel'rov², E. D. Polyanskikh², E. G. Kostolomova², Yu. G. Sukhovei⁴, V. I. Aptekar^{1, 2}, L. V. Vikhareva², S. N. Chemidronov³, M. A. Postnikov³, M. A. Nosova³, A. N. Sharov⁵¹Tyumen Institute of Osteopathic Medicine, Tyumen, Russia²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia³Samara State Medical University, Samara, Russia⁴Tyumen branch of the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Tyumen, Russia⁵HAMOMILLA Dental Shop LLC, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Chronological aging is defined as the time-dependent decline in tissue homeostasis, which significantly affects the skin. Elucidating the mechanisms of skin aging is a priority in modern research, though limited by the lack of appropriate in vitro models. As a component of aging, replicative or stress-induced senescence is widely used to simulate skin aging in vitro. **The aim** of the study is a comparative assessment of age-related morphological and molecular changes in primary cultured fibroblasts derived from individuals over 45 years old and under 15 years old. **Material and methods.** This study investigated primary normal human dermal fibroblasts isolated from young and elderly donors, focusing on their age-related characteristics during 2D monolayer culture and their potential use as a relevant model for studying aging processes. We employed fluorimetry to analyze proliferation, assessed clonogenic activity, and evaluated various indicators of regenerative potential, including elastase activity, gene expression, and mitochondrial DNA (mtDNA) content. Data were statistically analyzed using multiple descriptive statistics. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** A marked decline in the population doubling ability, reduced clonogenic capacity, impaired extracellular matrix production along with modifications in respiratory metabolism were observed with increasing age. These impairments were particularly evident when comparing fibroblasts isolated from individuals over 45 years old with those from participants younger than 15 years, while cells from middle-aged donors exhibited an intermediate profile. **Conclusions.** The observed changes in cell properties may be associated with signs of dermal aging, supporting the assumption that cultured primary cells indeed retain some characteristics of the original tissue from which they were derived. The findings have both scientific and practical significance for modeling studies on the mechanisms of aging, understanding the mechanisms of regenerative repair at different ages, and for targeted interventions, such as in the treatment of gingival recession in patients of varying ages.

Keywords: skin aging; fibroblasts; extracellular matrix; regeneration**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

For citation: Aptekar I.A., Aksel'rov M.A., Polyanskikh E.D., Kostolomova E.G., Sukhovei Yu.G., Aptekar V.I., Vikhareva L.V., Chemidronov S.N., Postnikov M.A., Nosova M.A., Sharov A.N. Age-dependent morphofunctional regenerative activity of skin dermal fibroblasts. Journal of Anatomy and Histopathology. 2025. V. 14, №2. P. 23–30. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-2-23-30>

Введение

Фибробласты на сегодняшний день по-прежнему остаются основной причиной фиброзных заболеваний в большинстве органов человека. Известно, что с возрастом фиброзные изменения в тканях организма усиливаются, при этом соединительной тканью замещается часть функциональных тканей органов с потерей узко специфических функций клеток. Количество органов, поражаемых с возрастом пациента, также увеличивается, а поражения становятся более масштабными. Кожа как одна из тканей подверженных выраженным изменениям с возрастом за счет контакта с внешней средой является весьма заметным индикатором старения [1, 2]. Старение – это процесс кумуляции приобретенных в процессе жизнедеятельности изменений структуры и функции клеток, тканей и органов с одновременным снижением их активности, сопровождающееся также накоплением стареющих клеток параллельно со снижением

механизмов восстановительной регенерации. Накопление стареющих клеток – один из механизмов, способствующий заметным изменениям. С возрастом в организме накапливается и сохраняется сравнительно большее количество стареющих клеток в тканях, тогда как у молодых людей они не образуются [3, 4]. Клеточное старение – это необратимое и стабильное состояние остановки клеточного цикла с уникальным фенотипом и функциональностью клеток, а также измененным профилем экскреции [4, 5]. Стареющие клетки появляются в ответ на стресс, повреждение и пролиферативное истощение. Секреторный фенотип, связанный со старением, включает секрецию различных протеаз, цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствует заживлению ран и защищает организмы от потенциально вредных мутаций клеток. Вместе с тем нарушаются нормальные структура и функции тканей, повышается риск образования и прогрессирования опухолей и развития возрастных заболеваний. Увеличение секре-

ции металлопротеазы, разрушающей матрикс и снижение секреции коллагена приводит к ухудшению состояния внеклеточного матрикса (ВКМ) [6]. Старение характеризуется прогрессирующим функциональным упадком органов и тканей и связано с сокращением числа активных фибробластов у пожилых людей и их пролиферативной активностью. Некоторые авторы считают, что фибробласт, представляя собой низко дифференцированную форму клетки, может быть также охарактеризован как состояние, отражающее потенциал активной восстановительной регенерации [7, 8].

Одним из органов, подверженных возрастным изменениям, является кожа. На уровне тканей, старение кожи приводит к отчетливым изменениям вязкости и эластичности. Дермальный слой кожи, состоящий из фибробластов, макрофагов, тучных клеток, коллагена, эластина и ВКМ, придает коже механические свойства. Механические свойства ткани и физиология встроенных в нее фибробластов тесно связаны и взаимообусловлены, в том числе при фиброзных изменениях при заживлении ран [9, 10, 13]. Для понимания старения кожи необходимы знания биологических свойств стареющих дермальных фибробластов.

В структуре пролиферативной ниши, первоначально доминирует пролиферация, активное размножение клеток, далее – функционирование и формирование межклеточного матрикса (МКМ), за счет синтеза на матричной РНК его составляющих, в том числе коллагена, эластина и гликозаминогликанов. По мере накопления функциональных изменений со стороны клетки происходит завершение их жизнедеятельности в виде апоптоза. В детском организме этот процесс практически не встречается при репаративной регенерации, деление фибробластов имеет физиологический характер и не приводит образованию фиброзной ткани, за исключением слишком больших участков поражения тканей. С возрастом, количество клеток в фазе предапоптоза и апоптоза увеличивается, что в свою очередь инициирует формирование фиброзной ткани. Старение кожи – это генетически запрограммированный физиологический процесс, зависящий как от окружающей среды, так и от генетического фона [5, 10, 12, 13]. Существуют два комбинированных процесса старения: внешний и внутренний. Внешнее старение является результатом воздействия нескольких внешних факторов: загрязнение окружающей среды или ультрафиолетовое излучение [11], совокупные «экспосомальные» внешние воздействия, которым подвергается человек с момента зачатия до смерти [9]. Внутреннее старение кожи касается генетических факторов, связано со старением и изменениями в эндокринной среде, которые отражают процессы деградации всего организма [12]. Сравнение тканей кожи у по-

жилых и молодых людей изначально является сложной задачей из-за гетерогенности тканей у разных людей, а также из-за совокупного влияния множества внутренних и внешних факторов.

Цель исследования – сравнительная оценка возрастных морфологических и молекулярных изменений в первично культивируемых фибробластах от доноров старше 45 лет и моложе 15 лет.

Материал и методы исследования

Место и время проведения исследования. Исследование проводилось в ООО «Тюменский филиал Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии».

Характеристика объекта исследования. Культура фибробластов. Дермальные фибробласты были получены из здоровой, защищенной от солнца кожи от 15 лиц мужского пола в возрасте от 12 до 15 лет и 25 мужчин в возрасте от 45 до 68 лет, проходящих оперативное вмешательство по поводу блефаропластики, в отделении пластической хирургии.

Способ формирования выборки. Выборка формировалась сплошным способом. В исследование включали пациентов, находящихся в состоянии общесоматического практического здоровья.

Дизайн исследования. Одноцентровое, одномоментное, двухвыборочное сравнительное исследование.

Методы. Культивирование фибробластов. Дермальные фибробласты культивировали согласно методике [3, 7] в среде DMEM/F12, содержащей 2мМ L-глутамина и 10% фетальной телячьей сыворотки. Культуру фибробластов высевали на чашки Петри в плотности 1×10^6 клеток/см² и помещали в стандартные условия CO₂-инкубатора B 52 (BINDER GmbH, Германия) и использовали на 5–6-м пассаже, чтобы избежать истощения – репликативного старения [3].

Прижизненную визуализацию фибробластов проводили с помощью инвертированного микроскопа Nikon Ts2 (Nikon Corp, Япония) с помощью программного обеспечения NIS-Elements D 5.30.00 (Сборка 1531) 64bit. Полученная клеточная популяция гетерогенна: небольшие веретеновидные клетки-предшественники; более крупные веретеновидные созревающие клетки; крупные плащевидные зрелые фиброциты.

Анализ пролиферации выполняли с помощью набора CyQuant™ Cell Proliferation Assay Kit (C7026, Thermo Fischer Scientific) в соответствии с инструкциями поставщика. Флуоресцентный сигнал анализировали с помощью Tecan Infinite M1000 (30034301, Tecan, Männedorf, Switzerland).

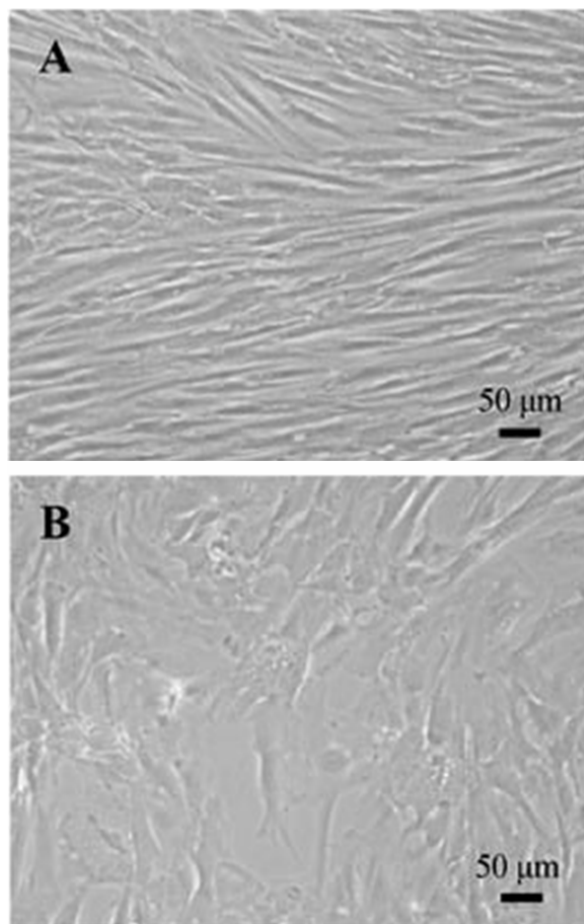


Рис. 1. Световая микроскопия фибробластов дермы человека. Культуры дермальных фибробластов, используемые для дальнейшего исследования. А – фибробласты, полученные из молодой кожи; В – фибробласты, полученные из зрелой (стареющей) кожи.

Fig. 1. Light microscopy of human dermal fibroblasts. Cultures of dermal fibroblasts used for further research. A – fibroblasts obtained from young skin; B – fibroblasts obtained from mature (aging) skin.

Анализ клоногенной активности выполняли в соответствии с инструкциями поставщика тест-систем.

Митохондрии и содержание активных форм кислорода (ROS). Изображения визуализировали с помощью инвертированного микроскопа Nikon Ts2 (Nikon Corp, Япония) с помощью программного обеспечения NIS-Elements D 5.30.00 (Сборка 1531) 64bit.

Анализ активности эластазы MMP12. Кондиционированные среды из монослойной культуры фибробластов собирали, и ферментативную активность MMP12 оценивали с использованием набора для анализа SensoLyte 520 MMP12 (AnaSpec).

Анализ экспрессии генов и оценка содержания мтДНК выполняли с использованием набора реагентов PrimeScript™ RT (Takara, Shiga, Япония) и проанализирована с помощью ПЦР в реальном времени с использованием SYBR® Premix ExTaqII (Takara, Kusatsu, Япония) на системе ПЦР в реальном времени AriaMx Realtime (Agilent). Все прай-

меры были перечислены в дополнительной таблице S1.

Сокращение коллагенового геля. После центрифугирования фибробласты были ресуспендированы в DMEM, содержащей 10% FCS при плотности $1,2 \times 10^7$. Для одной лунки, чтобы получить конечную концентрацию 2×10^6 клеток/мл и 1,5 мг/мл коллагена, 90 мкл коллагена I (5 мг/мл) были смешаны с 20 мкл $10 \times$ DMEM, 5 мкл 1M NaOH, 81 мкл H_2O , 4 мкл 7,5% $NaHCO_3$ и 50 мкл $1 \times$ DMEM (DMEM с 10% FBS), и 50 мкл концентрированной клеточной суспензии были добавлены к раствору коллагена на льду. Этот 300 мкл раствора добавляли в каждую лунку 48-луночного планшета и инкубировали в инкубаторе для клеточных культур в течение 30 мин для полимеризации геля перед добавлением еще 1,5 мл DMEM, содержащей 10% FCS. После инкубации в течение 72 ч культуральную среду заменяли свежей DMEM, содержащей 10% FCS, и коллагеновые гели смешали с краев лунок с помощью стерильного наконечника пипетки. Гели были цифровым образом сфотографированы камерой Nikon через 72 ч и оценены в ImageJ на предмет оставшейся области коллагена.

Статистический анализ. Статистический анализ клинических данных выполнен на ПК Intel®Core i5 в программном пакете Windows 10 Home Edition в среде Prism версии 7.0 (США). Использовали однофакторный дисперсионный анализ и анализ апостериорных тестов Тьюки, с помощью t-критерия Стьюдента и корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрено этическим комитетом АНО «ТИММ «Клиника семейной остеопатии доктора Аптекаря» (Тюмень). От каждого участника исследования получено информированное добровольное согласие.

Результаты и их обсуждение

Характеристика старческого состояния. Дермальные фибробласты, подобно многим другим стареющим клеткам, характеризуются такими морфологическими изменениями, как неравномерное увеличение и уплощенная форма. Ядра большинства клеток обычно круглые или овальные, но различные заболевания и старение обуславливают изменения формы ядра [3]. Как ранее описано для других стареющих клеток, дермальные фибробласты показали увеличение количества ядерных деформаций с повышенным удвоением популяции (рис. 1). Деформированные ядра являются признаком старения [13] и нарушенной целостности цитоскелета. Таким образом, на основе формы ядра выявляли стареющие фибробласты (рис. 1).

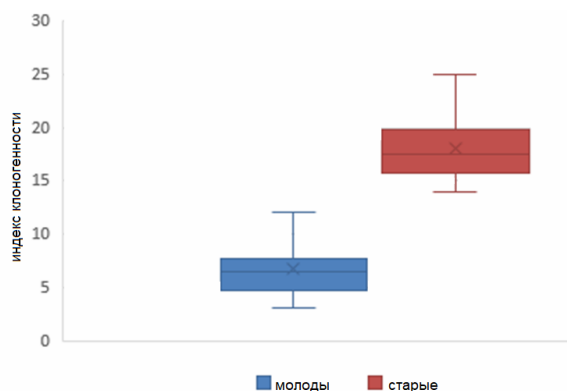


Рис. 2. Индекс клоногенности фибробластов. Индекс клоногенности первичных фибробластов из каждой группы после 14 дней культивирования. ($M \pm SD$; $n=10$; * – $p < 0,05$).

Fig. 2. Fibroblast clonogenic index. The clonogenic index of primary fibroblasts from each group after 14 days of cultivation ($M \pm SD$; $n=10$; * – $p < 0,05$).

Деформированные и уменьшенные ядра, наблюдаемые в стареющих клетках, потенциально подразумевают дестабилизацию из-за увеличения количества актиновых волокон и потери натяжения, вызванного миозином-II, в стареющих клетках, поскольку это может нарушить связь цитоскелета с ядерной оболочкой, что приводит к деформации и уменьшению размеров ядра. Предварительное напряжение в цитоскелете является обязательным для механосенсорики и передачи механических стимулов в ядро.

Старение отрицательно влияет на пролиферацию первичных фибробластов. Другой характеристикой стареющей кожи является снижение количества пролиферирующих клеток в дерме [4, 5]. Проведен краткосрочный тест пролиферации клеток с измерением концентрации ДНК в культурах в течение четырех дней. Наблюдалась быстрая пролиферация фибробластов: в первые два дня в обеих группах концентрация ДНК значительно увеличивалась. На 4-й день исследования концентрация ДНК достигла двукратного значения у лиц с молодыми фибробластами. Группе возрастных фибробластов концертная не достигла индекса увеличения 1,8. Значения не свидетельствуют о статистических различиях в группах исследования.

Оценка долгосрочной пролиферативной активности по уровню удвоения популяции в культуре в течение нескольких недель: для молодых фибробластов – 2,3 дня, для возрастных – 5,1 соответственно. При этом в пассажах 6–14 время удвоения популяции увеличилось соответственно на 28% – для молодых, на 53% – для старых фибробластов ($p < 0,05$). Таким образом, первичные фибробласты от доноров в возрасте старше 45 лет исчерпывают свою пролиферативную способность гораздо быстрее, чем у более молодых доноров *in vitro*. Клоненная активность также показала затухание с каждым последующим пассажем и составила 60% для возрастных, и 85% для

молодых фибробластов соответственно. При 8 клетках/лунке процент положительных лунок для молодых и средневозрастных фибробластов составлял 68% и 35% соответственно. Для каждого последующего разведения наблюдали измененную способность старых фибробластов генерировать клональную экспансию по сравнению с клетками молодых фибробластов. При оценке по индексу клоногенности получены значения: 18,6 – для возрастных и 7,5 для молодых фибробластов (рис. 2). Получается, что для достижения сопоставимой эффективности необходимо в два раза клеток больше.

Старение влияет на митохондриальный метаболизм в первичных фибробластах. Относительная экспрессия мРНК HMOX1 ($2,5 \pm 0,3$ и $7,9 \pm 1,0$ соответственно) $p < 0,05$; CAT ($1,0 \pm 0,2$ и $1,4 \pm 0,4$ соответственно) $p < 0,05$ и SOD2 ($0,5 \pm 0,1$ и $4,8 \pm 0,6$ соответственно) $p < 0,05$.

Оценка скорости потребления кислорода (OCR) методом Seahorse. На базальном уровне OCR для молодых фибробластов составлял порядка 38 ± 9 пмоль/мин. Для старых фибробластов данный показатель был выше (порядка 67 ± 11 пмоль/мин, что эквивалентно 168% базального дыхания в молодых фибробластах). Этот результат согласуется с увеличением числа митохондрий в этой же группе, описанным ранее.

Увеличение также наблюдалось для утечки протонов ($0,2 \pm 0,03$ и $0,4 \pm 0,07$ соответственно; $p < 0,05$), тогда как АТФ-связанное дыхание снижалось $0,9 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,06$ соответственно; $p < 0,05$). Относительно базального уровня дыхания два последних параметра в молодых фибробластах составили около 15% для утечки протонов и 85% для АТФ-связанного дыхания. С помощью флуоресцентного анализа проведена оценка митохондриального дыхания: в старых фибробластах наблюдается рост количества активных форм кислорода (ROS), что отсутствует у молодых и фибробластов (рис. 3).

Одним из признаков старения кожи является дезорганизация внеклеточного матрикса [3]. Молодые клетки синтезируют коллагеновые гели в большей степени, чем стареющие клетки. Способность фибробластов сокращать ВКМ имеет важное значение для гомеостаза кожи. Проведена количественная оценка способности клеток сокращать коллагеновые гели. Введение 10% FBS инициировало сокращение как для стареющих, так и для молодых клеточных гелей, при этом контроль 0% FBS не показал сокращения. Стареющие клетки сократили гель до $91,7 \pm 4,1\%$ от исходного размера, что было значительно меньше, чем сокращение молодых клеток до $61,8 \pm 7,3\%$ ($p < 0,001$) (рис. 4).

Молодые и стареющие клетки FF95 высевали в нейтрализованный раствор коллагена на 72 ч. Гели отсоединяли, а сокращение

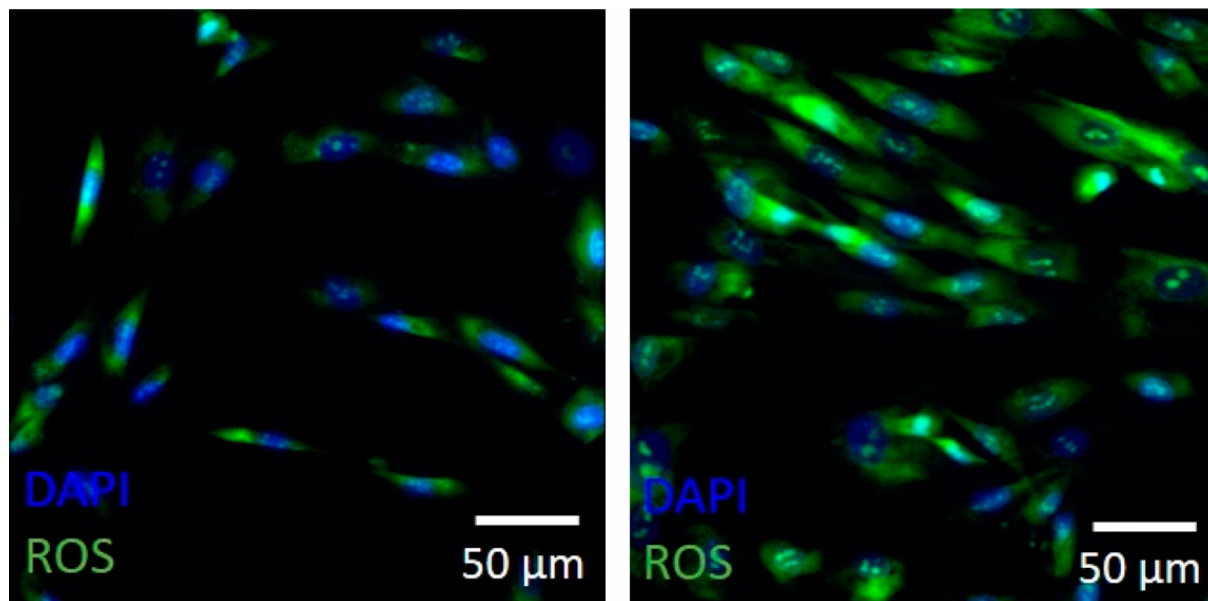


Рис. 3. Иммунофлуоресцентное окрашивание ROS в молодых (А) и старых (В) фибробластах с использованием CellROX™.

Fig. 3. Immunofluorescence staining of ROS in young (A) and old (B) fibroblasts using CellROX™.

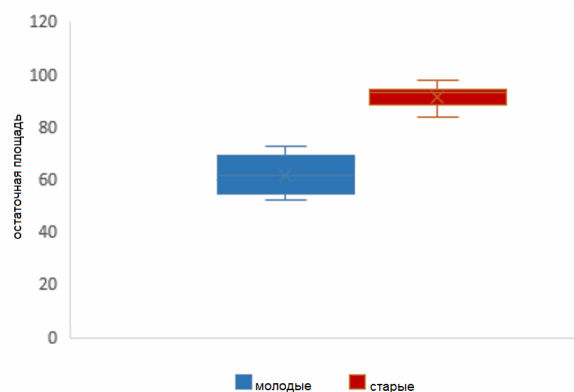


Рис. 4. Синтез коллагенового геля. Сокращение напряженных коллагеновых решеток, заселенных фибробластами FF95, в 48-луночных планшетах ($p < 0,001$).

Fig. 4. Collagen gel synthesis. Contraction of stressed collagen lattices populated with FF95 fibroblasts in 48-well plates, ($p < 0.001$).

геля документировали цифровым способом и измеряли как разницу площади поверхности геля через 72 ч после отсоединений ($n=10$). Каждое условие выполняли в трех повторах.

Закключение

В совокупности наши данные показывают, что дермальные фибробласты из старой кожи сохранили даже после нескольких субпассажей в культуре большинство признаков старения ткани, из которой они были выделены, особенно нарушенные пролиферативные и метаболические возможности и дефектное производство внеклеточного матрикса. Первичные фибробласты от доноров в возрасте старше 45 лет исчерпывают свою пролиферативную способность гораздо быстрее, чем от более молодых доноров in vitro.

Культивируемые in vitro фибробласты могут быть использованы как экспериментальная модель для исследования процессов старения. Они также представляют собой релевантную и полезную клеточную модель для высокопроизводительного скрининга предполагаемых антивозрастных соединений. Сравнительная оценка возрастных морфологических и молекулярных изменений в первично культивируемых фибробластах от доноров старше 45 лет и моложе 15 лет показала большую разницу в активности фибробластов по мере их деления в зависимости от возраста. Фибробласты у более возрастных пациентов теряют способность пролиферировать, что ведет к старению клетки. У молодых пациентов клетки сохраняют способность к пролиферации и восстановительной регенерации.

Полученные данные имеют важное практическое значение для диагностической оценки потенциала к восстановительной регенерации при проведении хирургического лечения у пациентов с множественными рессессиями десны в разных возрастных группах и с разным набором фенотипических показателей для достижения планируемого результата и высокого профиля безопасности хирургического лечения.

Список источников / References

1. Аптекарь И. А., Костоломова Е. Г., Суховей Ю. Г. Изменение функциональной активности фибробластов в процессе моделирования компрессии, гиперкапнии и гипоксии. Российский остеопатический журнал. 2019;1-2:72-84. doi: 10.32885/2220-0975-2019-1-2-72-84. Aptekar' IA, Kostolomova EG, Sukhovei YuG. Izmenenie funktsional'noi aktivnosti fibroblastov v protsesse modelirovaniya kompressii, giperkapnii i gipoksii.

- Rossiiskii osteopatcheskii zhurnal. 2019;1-2:72-84. (In Russ.). doi: 10.32885/2220-0975-2019-1-2-72-84
2. 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 IYa, Deev RV, Pinaev GP. Fibroblast – spetsializirovannaya kletka ili funktsional'noe sostoyaniye kletok mezenkhimnogo proiskhozhdeniya? Tsitologiya. 2010;52(2):99–109. (In Russ.).
3. Гольцов С.В., Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Паульс В.Ю. Патент RU2630607 (Россия) от 02.06.2016. Gol'tsov SV, Kostolomova EG, Sukhovei YuG, Paul's VYu. Patent RU2630607 (Russia) ot 02.06.2016. (In Russ.).
4. Костоломова Е.Г., Стрелин С.А., Суховой Ю.Г., Унгер И.Г., Акунеева Т.В., Марков А.А., Полянских Е.Д. Функция Т-лимфоцитов кожи человека в заживлении ран в эксперименте in vitro. Российский иммунологический журнал. 2023;(26)2:115–122. doi: 10.46235/1028-7221-12430-FOH. Kostolomova EG, Strelin SA, Sukhovei YuG, Unger IG, Akuneeva T.V., Markov A.A., Polyanskikh E.D. Funktsiya T-limfotsitov kozhi cheloveka v zazhivlenii ran v eksperimente in vitro. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. 2023;(26)2:115–122. (In Russ.). doi: 10.46235/1028-7221-12430-FOH
5. Костоломова Е.Г., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б., Полянских Е.Д., Сахаров Р.А., Комарова А.В. Оценка иммуномодулирующей активности *Bifidobacterium bifidum* 791 на модели клеток врожденного и адаптивного иммунитета в эксперименте in vitro. Российский иммунологический журнал. 2022;(25)2:213–218. doi: 10.46235/1028-7221-1133-IVE. Kostolomova E.G., Timokhina T.Kh., Perunova N.B., Polyanskikh E.D., Sakharov R.A., Komarova A.V. Otsenka immunomoduliruyushchei aktivnosti Bifidobacterium bifidum 791 na modeli kletok vrozhdennogo i adaptivnogo immuniteta v eksperimente in vitro. Rossiiskii immunologicheskii zhurnal. 2022;(25)2:213–218. (In Russ.). doi: 10.46235/1028-7221-1133-IVE
6. Кузьмичева В.И., Волова Л.Т., Гильмиярова Ф.Н., Быков И.М., Авдеева Е.В., Колотьева Н.А. Фибробласты как объект изучения пролиферативной активности in vitro. Наука и инновации в медицине. 2020;5(3):210–215 doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-210-215 Kuzmicheva VI, Volova LT, Gilmiyarova FN, Bykov IM, Avdeeva EV, Kolotyeva NA. Fibroblasts as an object for studying proliferative activity in vitro. Science and innovation in medicine. 2020;5(3):210–215. (In Russ.). doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-3-210-215
7. Минаев С.В., Григорова А.Н., Владимирова О.В., Тимофеев С.И., Сирак А.Г., Владимиров В.И., Погосян А.А., Зеленская М.В. Влияние дифференциации соединительной ткани на формирование рубцовой ткани в детском возрасте. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2021; 5:72–77. Minaev SV, Grigorova AN, Vladimirova OV, Timofeev SI, Sirak AG, Vladimirov VI, Pogosyan AA, Zelenskaya MV. Influence of connective tissue differentiation on scar tissue formation in children. Pirogov Russian Journal of Surgery. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2021; 5:72–77. (In Russ.). doi: 10.17116/hirurgia202105172
8. Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И. Соединительная ткань: гистофизиология и биохимия (в 2-х т.). М.: Известия; 2009; 638 с. Omelyanenko NP, Slutsky LI. Connective tissue: histophysiology and biochemistry (in 2 vol.). M.: Izvestia; 2009; 638 p. (In Russ.).
9. Роговая О.С., Зупник А.О., Измайлова Л.Ш., Воротеляк Е.А. Морфофункциональная характеристика фибробластов папиллярного и ретикулярного слоев дермы кожи человека/ Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология. 2021. Т. 76. № 4, с. 250–257. Rogovaya OS, Zupnik AO, Izmailova LSh, Vorotelak EA. Morphofunctional characteristics of fibroblasts of the papillary and reticular layers of the dermis of human skin. Bulletin of Moscow University. Ser. 16. Biology. 2021; 76(4): 250–257. (In Russ.).
10. Соединительная ткань у детей при патологии: монография. / Н.С. Стрелков, Р.Р. Кильдиярова, П.Н. Шараев, И.Л. Ишмамеев; под ред. проф. Р.Р. Кильдияровой. Ижевск, 2011. 210 с. Connective tissue in children with pathology: monograph. N.S.Strelkov, R.R. Kildiyarova, P.N. Sharaev, I.L. Ishmametyev; edited by prof. R.R. Kildiyarova. Izhevsk, 2011. 210 p. (In Russ.).
11. Chmielewski PP, Data K, Strzelec B, Farzaneh M, Anbiyaiee A, Zaheer U, Uddin S, Sheykhi-Sabzehpoush M, Mozdziak P, Zabel M, Dziegiel P, Kempisty B. Human Aging and Age-Related Diseases: From Underlying Mechanisms to Pro-Longevity Interventions. Aging Dis. 2024 Jun 14. doi: 10.14336/AD.2024.0280.
12. Emig R, Zgierski-Johnston CM, Beyersdorf F, Rylski B, Ravens U, Weber W, Kohl P, Hörner M, Peyronnet R. Human Atrial Fibroblast Adaptation to Heterogeneities in Substrate Stiffness. Front Physiol. 2020 Jan 10;10:1526. doi: 10.3389/fphys.2019.01526.
13. Sorrell JM, Caplan AI. Fibroblasts-a diverse population at the center of it all. Int Rev Cell Mol Biol. 2009;276:161–214. doi: 10.1016/S1937-6448(09)76004-6

Информация об авторах

✉ Аптекарь Игорь Александрович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой остеопатии и традиционной медицины; Тюменский институт остеопатической медицины; ул. Попова, 7А/4, Тюмень, 625048; aptekar72@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0000-3612-402X>
 Аксельров Михаил Александрович – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой детской хирургии; Тюменский государственный медицинский университет; akselarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6814-8894>
 Полянских Елизавета Дмитриевна – студент; Тюменский государственный медицинский университет; polyanskikh.li@mail.ru

Information about the authors

✉ Igor' A. Aptekar' – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Osteopathy and Traditional Medicine Department; Tyumen Institute of Osteopathic Medicine; ul. Popova, 7A/4, Tyumen, 625048; aptekar72@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0000-3612-402X>
 Mikhail A. Aksel'rov – Dot. Sci. (Med.), Associate Professor; Head of Pediatric Surgery Department; Tyumen State Medical University; akselarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6814-8894>
 Elizaveta D. Polyanskikh – Student; Tyumen State Medical University; polyanskikh.li@mail.ru

Костоломова Елена Геннадьевна – канд. биол. наук, доцент кафедры микробиологии; Тюменский государственный медицинский университет; lenakost@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0237-5522>

Суховой Юрий Геннадьевич – д-р. мед. наук, профессор, директор; Тюменский филиал Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии; SPIN 1164-4164

Аптекарь Владислав Игоревич – аспирант кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии с курсом остеопатии; Тюменский государственный медицинский университет; aptekaro22@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0001-9992-1162>

Вихарева Лариса Владимировна – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии; Тюменский государственный медицинский университет; vikharevalv@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

Чемидронов Сергей Николаевич – д-р. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анатомии человека; Самарский государственный медицинский университет; s.n.chemidronov@samsmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9843-1065>

Постников Михаил Александрович – д-р. мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии; Самарский государственный медицинский университет; postnikovortho@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Носова Мария Александровна – врач-стоматолог, клинический консультант; Стоматологический магазин «РО-МАШКА» (Санкт-Петербург); mashanosova2013@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8667-7850>

Шаров Алексей Николаевич – директор; Стоматологический магазин «РОМАШКА» (Санкт-Петербург); me@sharovalex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6426-3035>

Elena G. Kostolomova – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Microbiology Department; Tyumen State Medical University; lenakost@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0237-5522>

Yurii G. Sukhovei – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Tyumen branch of the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; SPIN 1164-4164

Vladislav I. Aptekar' – postgraduate student at the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery with a Course in Osteopathy; Tyumen State Medical University; aptekaro22@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0001-9992-1162>

Larisa V. Vikhareva – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Topographic Anatomy and Operative Surgery Department; Tyumen State Medical University; vikharevalv@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

Sergei N. Chemidronov – Doct. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Human Anatomy Department; Samara State Medical University; s.n.chemidronov@samsmu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9843-1065>

Mikhail A. Postnikov – Doct. Sci. (Med.), Professor, Head of Therapeutic Dentistry Department; Samara State Medical University; postnikovortho@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Mariya A. Nosova – dentist, clinical consultant; HAMOMILLA Dental Shop LLC (Saint Petersburg); mashanosova2013@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8667-7850>

Aleksei N. Sharov – Head of HAMOMILLA Dental Shop LLC (Saint Petersburg); me@sharovalex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6426-3035>

Статья поступила в редакцию 29.01.2025; одобрена после рецензирования 27.06.2025; принята к публикации 30.06.2025.
Submitted 29.01.2025; Revised 27.06.2025; Accepted 30.06.2025.