

Литература

1. Зырянов Б.Н. Растворимость эмали в патогенезе кариеса зубов у детей Крайнего Севера Дальнего Востока / Б.Н. Зырянов // Институт стоматологии. – 2014. – №2 (63). – С. 82-84.

Zyryanov B. N. Solubility of enamel in teeth cariogenesis among children of the Far North of the Far East / B. N. Zyryanov // Institute of Dentistry. – 2014. – № 2 (63). – P. 82-84.

2. Клиническая характеристика состава и свойств твердых тканей интактных зубов у детей школьного возраста, проживающих в условиях Севера / А.Д. Семенов, И.Д. Ушницкий, Т.Е. Яворская [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – Т.55, №3. – С.33-36.

Semenov A.D. The clinical characteristic of structure and properties of hard tissues of intact teeth among children of school age living in the conditions of the North / A. D. Semenov, I. D. Ushnitsky, T. E. Yavorskaya [et al.] // Yakut medical journal. – 2016. – № 3. – V.55. – P. 33-36.

3. Медико-географическая характеристика Севера и современные аспекты совершенствования стоматологической помощи / И.Д. Ушницкий, А.Д. Семенов, Е.Ю. Никифорова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №3. – С.49-53.

Medical-geographical characteristic of the North and modern aspects of dental help modernization / I. D. Ushnitsky, A. D. Semenov, E. Yu. Nikiforova [et al.] // Yakut medical journal. – 2016. – №3. – P. 49-53.

4. Особенности организации стоматологической помощи населению Крайнего Севера Тюменской области / Б.Н. Зырянов, Л.В. Глушкова, Н.И. Мышко [и др.] // Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2012. – №2. – С. 28-30.

Features of the organization of dental help

to the population of the Far North of the Tyumen region / B. N. Zyryanov, L. V. Glushkova, N. I. Myshko [et al.] // Economy and management in dentistry. – 2012. – № 2. – P. 28-30.

5. Паничева Е.С. Стоматологический статус, психофизические характеристики и метаболические показатели у детей с дисплазией соединительной ткани : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Е.С. Паничева. – Красноярск, 2012. – 22 с.

Panicheva E.S. The dental status, psychophysical characteristics and metabolic indexes among children with connective tissue dysplasia: thesis... candidate of medical sciences: 14.01.14 / E. S. Panicheva. – Krasnoyarsk, 2012. – 22 p.

6. Петко В.В. Стоматологическая заболеваемость у детей с дисплазией соединительной ткани в неблагоприятных климатических условиях Севера: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Петко. – Новосибирск, 2009. – 19 с.

Petko V.V. Dental rate among children with connective tissue dysplasia in adverse climatic conditions of the North: thesis... candidate of medical sciences: 14.01.21 / V.V. Petko. – Novosibirsk, 2009. – 19 p.

7. Современные аспекты проблем стоматологических заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.М. Аммосова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – Т.52, №4. – С.85-91.

The modern aspects of problems of dental diseases among children with connective tissue dysplasia / I.D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova, A. M. Ammosova [et al.] // Yakut medical journal. – 2015. – № 4. – V.52. – P. 85-91.

8. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) / И.Д. Ушницкий, Е.Ю. Никифорова, А.С. Черемкина [и др.] //

Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. – 2015. – Т.12, №2. – С.124-128.

The dental status of the children with connective tissue dysplasia living in the Republic Sakha (Yakutia) / I.D. Ushnitsky, E. Yu. Nikiforova, A. S. Cheremkina [et al.] // Bulletin of the North-Eastern federal university named after M. K. Ammosov. – 2015. – № 2. – V.12. – P. 124-128.

9. Уманская Ю.Н. Комплексная диагностика и реабилитация пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Ю.Н. Уманская. – Ставрополь, 2014. – 21 с.

Umanskaya Yu. N. Complex diagnostics and rehabilitation of patients with the dysfunction of temporal - mandibular joint associated with connective tissue dysplasia: thesis... candidate of medical sciences: 14.01.14 / Y.N. Umanskaya. – Stavropol, 2014. – 21 p.

10. Фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, проявляющиеся в зубочелюстной системе у детей школьного возраста Якутии / Е.Ю. Никифорова, И.Д. Ушницкий, Г.И. Осковский [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №3. – С.72-75.

The phenotypical symptoms of connective tissue dysplasia in dentoalveolar system among children of school age of Yakutia / E.Yu. Nikiforova, I. D. Ushnitsky, G. I. Oskolsky [et al.] // Far East medical journal. – 2015. – № 3. – P. 72-75.

11. Adekoya S.M. Oral health of adults in northern Norway – a pilot study / S.M. Adekoya, M. Brustad // NorskEpidemiologi. – 2012. – Vol.22, №1. – P.31-38.

12. Marya C.M. Relationship of dental caries at different concentrations of fluoride in endemic areas: an epidemiological study / C.M. Marya // J. Clin. Pediatr. Dent. – 2010. – Vol.35, №1. – P.41-45.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Г.А. Апсолихова, В.А. Алексеев, Н.И. Павлова, Х.А. Куртанов ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

УДК 616.31-089.843

Освещены вопросы использования аутологичных дермальных фибробластов в клеточной терапии дефектов кожи. Показаны высокая клиническая эффективность и безопасность применения фибробластов при лечении термических травм, длительно незаживающих ран, регенерации сухожилий и коррекции возрастных изменений кожи.

Ключевые слова: клеточная терапия, аутологичные дермальные фибробласты.

The article dwells on questions of studies of autologous dermal fibroblasts in the cell therapy for the treatment of skin defects. High clinical efficacy and safety of fibroblasts in the treatment of thermal injuries, non-healing wounds, regeneration of tendons and correction of age-related skin changes are shown.

Keywords: cell therapy, autologous dermal fibroblasts.

Введение. Фибробласты (ФБ) – это мезенхимальные клетки, расположенные на границе эпидермиса и дермы. Их основными функциями являются

синтез компонентов межклеточного матрикса, поддерживающих структуру кожи, и обеспечение морфофункциональной организации и гомеостаза кожи как в норме, так и при патологии. Фибробласты участвуют в восстановлении целостности кожи после повреждений, взаимодействию с другими клетками кожи и мигрирующими в зону повреждения форменными элементами крови, т.е. реализуют как физиологический, так и репаративный гистогенез в дерме. В зависимости от места расположения существуют различные субпопуляции фибробластов, имеющие уникальные свойства, влияющие на их регенераторные способности [2]. Глубокое понимание различий субпопуляций было использовано при разработке новых методов лечения, предназначенных для омоложения кожи с помощью коллагена.

Неправильное заживление кожи приводит к нарушению функций кожи

ЯНЦ КМП: АПСОЛИХОВА Галина Александровна – м.н.с., G.Arsolikhova@gmail.com, АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович – м.н.с., vldslvalexseev@gmail.com, ПАВЛОВА Надежда Ивановна – м.н.с., аспирант ЯГСХА, Solnishko_84@inbox.ru, КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – к.м.н., зав. лаб., hariton_kurtanov@mail.ru.

и ухудшению ее внешнего вида вследствие образования рубцов, язв, что способствует присоединению вторичной инфекции и нарушению барьерной функции кожи. Традиционные методы лечения ран кожи способствуют скорейшей эпителизации, но не всегда происходит восстановление функций кожи. Новый подход к заживлению и регенерации кожи заключается в изменении локальной микросреды раны путем введения в нее или ее края клеток человека.

Фибробласты, взаимодействуя с эпителиальными клетками и продуцируя факторы роста, регулируют эпидермальный морфогенез, вырабатывают коллагены и гликопротеины, способствуют регенерации кожи и омоложению [29]. Хотя были достижения в области использования других типов клеток для регенерации кожи, в данном обзоре особое внимание будет уделено применению аутологичных ФБ кожи в клеточной терапии.

Таким образом, в настоящее время клеточные технологии на основе ФБ являются методом регенеративной медицины, который не только эффективно устраняет внешние недостатки кожи, но и реорганизует ее изнутри. Постоянно растущий опыт использования клеточных технологий в различных медицинских сферах, в том числе при лечении термических травм, трофических язв, в ортопедии, заживлении ран различной этиологии, для решения косметологических проблем позволяет говорить о необходимости изучения этого вопроса.

Использование аутологичных ФБ в клеточной терапии. Понимание участия ФБ в регенерации и омоложении кожи привело к расширению показаний для клеточной терапии: длительно незаживающие раны; термические травмы кожи; диабетические и трофические язвы; возрастные изменения кожи лица, шеи, рук (уменьшение толщины, упругости и эластичности кожи, наличие морщин); рубцы различной этиологии; лечение алопеции. В недавнее время культуры ФБ начали активно внедряться в медицинскую практику, когда было установлено, что дермальные ФБ сохраняют диплоидный кариотип, имеют ограниченную продолжительность жизни [2] и не проявляют онкогенных свойств после инъекций лабораторным животным [12].

Трансплантированные аутологичные кожные ФБ показали высокий уровень выживаемости и более ускоренную эпителизацию и заживление ран по сравнению с аллогенными ФБ

кожи. Это, вероятно, связано с более выраженной иммунной реакцией на аллогенные ФБ и значительным увеличением рубцовой ткани, тогда как аутогенные дермальные ФБ вызвали восстановление кожной функции с минимальным образованием рубцовой ткани. Аутологичные дермальные ФБ также улучшают заживление ран при лучевом поражении, увеличивая скорость заживления ран, предел прочности на разрыв, а также при их использовании отмечается более высокая плотность клеток по сравнению с аллогенными ФБ [5].

Дермальные ФБ также рассматривались для регенерации других тканей. Так, ФБ кожи в сочетании с Bmp2 (bonemorphogenetic protein-2) в желатиновом каркасе вызвали полную регенерацию черепных швов за 4 недели после приживления. Этот метод имеет перспективы в качестве терапии для пациентов с врожденными нарушениями преждевременного окостенения черепных швов [23]. Также были рассмотрены другие области применения кожных ФБ, такие как регенерация сухожилий, закрытие плевральных дефектов для герметизации дыхательных путей и восстановления передней крестообразной связки.

Для получения ФБ из биоптатов тканей используют различные методы: механические и ферментативные. Известен также комбинированный способ, который включает ферментативную обработку и последующую механическую дезагрегацию образцов. После культивирования полученные клетки можно подвергнуть криоконсервации или направить в медицинское учреждение для непосредственного использования [9].

Клеточные технологии на основе аутологичных дермальных ФБ имеют огромный потенциал и требуют дальнейшего изучения, особенно такие области, как выделение из неоднородного материала однородной популяции ФБ, технология быстрого получения необходимого количества клеток с необходимыми функциями, оптимальный выбор участка биопсии с учетом желаемого лечебного эффекта, а также хранение и транспортировка ФБ в медицинские учреждения.

Показания к применению. *Термическая травма кожи.* Главные цели при лечении ожогов кожи – восстановление барьерной функции кожи, предотвращение вторичной инфекции, предупреждение образования рубцов и обезображивания. Раневые перемещаемые материалы и синтетические

заменители обеспечивают временный барьер для снижения рисков развития инфекции.

Наиболее эффективный подход – это наложение на раневую поверхность матричного материала, содержащего ФБ. В качестве матриц используют как синтетические, так и природные полимеры, а также их смеси и производные [8]. К настоящему времени разработаны различные виды заменителей кожи. Они являются гетерогенной группой терапевтических средств, которые различаются по биологическим свойствам и способам применения. Длительный срок хранения, простота в использовании при оптимальном соотношении цена-эффект обеспечили их повсеместную доступность [6]. Общим для них является принцип создания заменителя по аналогии со структурой нормальной кожи: заменитель состоит из дермального и эпидермального слоев. В основе дермального компонента – как правило, трехмерная коллагеновая матрица, содержащая мезенхимальные клетки. Эпидермальный слой формируется на поверхности дермального слоя за счет роста и дифференцировки кератиноцитов. Состав белков матрицы, клеточных элементов и способов формирования эпидермального слоя в разных моделях варьирует [13]. Существует несколько разработок для сочетания клеток с матриксом. Успешно разработаны кожные эквиваленты кожи с аутологичными ФБ и кератиноцитами, которые были использованы на пациентах с ожогами [18].

Совсем недавно была разработана спрей-система для доставки клеток непосредственно в раневую область. Спрей-система, разработанная AvitaMedical (Нортридж, Калифорния, США), содержит смесь собственных клеток пациента и распыляется непосредственно на место ран, рубцов и гипопигментаций. Это приводит к ускоренному заживлению кожи за короткие сроки с менее выраженными рубцами [20].

Возможность использования искусственной кожи из аутологичных ФБ и кератиноцитов по другим показаниям, кроме ожогов, была продемонстрирована Llamas с соавторами [16]. Они использовали дермальные эквиваленты для лечения пациентов с большими ранами после удаления гигантских невусов. У этих пациентов произошла эпителизация во всех случаях без образования пузырей и стягивания краев раны. Эти исследования показывают, что клеточная терапия на основе ауто-

логичных дермальных ФБ изолированно или в комплексе с дермальными эквивалентами эффективна при лечении ожогов и других крупных дефектов.

ФБ в косметологии. В 2011 г. FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США – одобрило использование аутологичных дермальных ФБ в виде инъекций в дерму для коррекции носогубных складок от умеренной до тяжелой степени у взрослых (технология LaViv, Fibrocell Technologies, Экстон, Пенсильвания, США) [14].

В исследованиях с использованием в терапии аутологичных ФБ показано значительное улучшение контура лица при введении аутогенных клеток. Помимо уменьшения морщин, рубцы после акне также сгладились, побочных эффектов при исследовании не наблюдалось. С учетом ранних успехов использования аутологичных дермальных ФБ при устранении носогубных морщин и улучшении контура лица показания были расширены и на эстетическую медицину. Использование аутологичных ФБ разрешено также для лечения рубцов постакне и уменьшения дряблости кожи в периорбитальной области.

Использование ФБ в ортопедии. Компания Replicell Life Sciences Incorporated развивает терапию на основе аутологичных ФБ волосных фолликулов для лечения хронического тендинита. Аутологичные ФБ кожи способствуют активизации репаративного процесса в поврежденных сухожилиях [16]. Еще одно ортопедическое показание – это использование аутологичных ФБ в костноинтегрированных протезах. Аутологичные ФБ снижают возможность инфицирования кожи и развития остеомиелита – самых тревожных осложнений на месте прикрепления протеза [28].

Заживление ран. Заживление послеоперационных ран – еще одна область применения аутологичных ФБ. Раны, обработанные аутологичными дермальными эквивалентами на основе гиалуроновой кислоты, эпителизируются быстрее, образуется меньший рубец и повышается удовлетворенность пациентов по сравнению с использованием только кожного трансплантата. Эти результаты были получены в результате изучения дефектов кожи после удаления базальной клеточной карциномы [17].

Apligraf (Organogenesis, Кантон, Огайо, США) – это аллогенный кожный эквивалент из 2 слоев кожи, полученный из ФБ и кератиноцитов. Этот

эквивалент одобрен FDA для лечения хронических ран, таких как трофические и диабетические язвы стопы. В настоящее время с применением данного продукта пролечено более 200 тыс. пациентов [25]. Тем не менее это аллогенный продукт и может провоцировать иммуноопосредованное отторжение. Эта проблема может быть решена посредством использования аутологичных составляющих кожи, состоящих из ФБ и кератиноцитов, для изготовления индивидуальных двухслойных эквивалентов с целью восстановления и регенерации кожи. В свете последних открытий ясно, что обработка длительно незаживающих диабетических язв смесью аутологичных ФБ и кератиноцитов в суспензии фибрина приводит к их более быстрому заживлению без побочных эффектов [26]. Также ФБ можно использовать в виде взвеси в растворе при лечении раны или язвенного дефекта. При диабетической язве стопы запатентованную смесь кератиноцитов и ФБ суспендируют в фибриновом клее и наносят на рану перед наложением повязки.

Еще одной областью применения аутологичных дермальных ФБ являются хронические длительно незаживающие раны, образованные вследствие сосудистой патологии (атеросклероз, тромбоз, варикоз), физического воздействия (пролежни), вредного воздействия окружающей среды (радиационные и прочие излучения). Применение кожных эквивалентов способствует полной эпителизации подобных поражений кожи. Однако поскольку главной причиной препятствующей эпителизации раны является непроходимость сосудов, абсолютное заживление ран невозможно без устранения основной причины заболевания.

Также клеточная терапия на основе аутологичных дермальных ФБ эффективна при дерматологических заболеваниях, таких как витилиго, буллезный эпидермолиз, гангренозная пиодермия [24]. Так, Fibrocell Science совместно с компанией Intrexon Corp. (США) занимается разработкой генетически модифицированных аутологичных дермальных ФБ для лечения таких серьезных орфанных заболеваний кожи и соединительной ткани, как буллезный эпидермолиз – изнуряюще тяжелая наследственная патология, которая развивается вследствие мутации гена, кодирующего синтез коллагена VII типа (белка COL7) [21]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о возможности увеличения содержания коллагена VII типа в зоне

дермо-эпидермального соединения и заживления длительно существующих дефектов кожи у больных буллезным эпидермолизом методом внутрикожного введения аллогенных ФБ [15].

Особенности ФБ в зависимости от их расположения. Одно из самых интересных свойств кожи – это региональная специфика. Она наблюдается у многих видов и является адаптивным признаком, который неукоснительно поддерживается. У человека это легко заметить по наличию остистых и пушковых волос. Также к этому явлению относятся различия между кожей ладоней и подошв и кожей лица.

Для изучения эффекта региональной спецификации кожи проводились эксперименты на животных по смене мест эпидермиса и дермы. Эта серия экспериментов показала, что ФБ могут определять фенотип [19].

Исследования на людях показали аналогичный результат. Если пересадить ФБ с волосистой части головы на руку, то могут вырасти длинные волосы, так как ФБ могут «вспомнить» свое местоположение на теле и определить соответствующий фенотип. Показано, что ФБ сохраняют экспрессию специфических генов, отражающих их локализацию на коже. Наиболее известны гены *HOX*. ФБ сохраняют их даже после 35 делений клеток в культуре. Эти работы осветили различия в экспрессии генов и функций ФБ из различных анатомических областей, что подтверждает теорию о том, что ФБ должны быть взяты из участков, подходящих для терапевтического применения [27].

Таким образом, ФБ не просто играют вспомогательную роль. Они оказывают большое влияние на определение региональной индивидуальности кожи. Важность ФБ в развитии фенотипа кожи имеет большое значение для разработки клеточной терапии, дает возможность контролировать фенотип кожи.

Рассматривалась идея использовать аутологичные ФБ как способ помочь людям с ампутированными конечностями с пролежнями и изменениями на месте культы [22]. Учитывая, что в 48% случаев на месте культы развивается кожное заболевание, целью клеточной терапии на основе аутологичных ФБ является изменение фенотипа кожи культы, чтобы лучше фиксировать ортопедическое устройство.

Разработка терапии аутогенными ФБ является перспективной областью, но существуют препятствия в виде материально-технического обеспечения сбора и транспортировки материала,

затрат на производство. Если эти трудности будут преодолены, то это приведет к увеличению перспективных работ на основе аутологичных ФБ для регенеративной медицины.

Индивидуальность строения. В дополнение к региональной индивидуальности ФБ, выделенных из различных участков кожи, также существует различие в свойствах и строении ФБ, характерных для каждой отдельной популяции. ФБ, выделенные из сетчатого и сосочкового слоев, имеют разные генетические маркеры и функциональные свойства, что показывает их региональную уникальность. Синтез коллагена присущ всем ФБ, независимо от происхождения, но тем не менее сетчатые ФБ выделяют больше проколлагена. На примере кожных эквивалентов показано, что сосочковые ФБ имеют более высокую скорость дифференцировки и созревания и секретируют различные растворимые факторы. ФБ из сетчатого слоя секретируют различные цитокины, такие как фактор роста кератиноцитов и интерлейкин-6, а также подавляют терминальную дифференцировку кератиноцитов и формирование базальной мембраны. Также они секретируют молекулярные мишени, которые способствуют различной реконструкции гликозаминогликанов в коллагене межклеточного матрикса. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что сосочковый и сетчатый слои дермы содержат разные популяции ФБ. Было продемонстрировано, что верхняя популяция имеет значение для формирования волосяного фолликула [20], а нижняя – в основном отвечает за синтез внеклеточного матрикса, способствует заживлению ран, что приводит к развитию ткани, богатой матриксом, но лишенной волосяных фолликулов. Эти исследования могут быть использованы для антивозрастной клеточной терапии на основе аутологичных ФБ.

Отечественные исследования. В 1990-е гг. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского были проведены фундаментальные лабораторно-клинические исследования и разработаны эффективные методы восстановления целостности кожных покровов с использованием культивированных ФБ кожи человека. В 1994 г. впервые предложили использовать 3-дневную культуру аллогенных ФБ для лечения раневых поверхностей на коже как изолированно, так и в сочетании с аутодермопластикой [11]. В Институте хирургии им. А.В. Вишневского разработан способ лечения глубоких обширных ожогов, включающий предва-

рительную хирургическую обработку и комбинированную аутодермопластику (КАДП) с использованием сетчатого перфорированного кожного лоскута и ФБ, распределенных в клеточном геле [1].

На базе 1-го Военно-морского клинического госпиталя (г. Санкт-Петербург) в 2008 г. проведены исследования, показывающие эффективность мезотерапии дистрофических и деструктивных процессов дермы суспензией аллогенных ФБ. Полученные результаты показали, что применение культуры ФБ позволяет оптимизировать обменные процессы в дерме [10].

В ходе трехлетних клинических испытаний аутологичных дермальных ФБ для коррекции дефектов кожи, проведенных на базе Уральской государственной медицинской академии и Института медицинских клеточных технологий (Екатеринбург), все испытуемые после введения аутоФБ отмечали положительный косметический эффект в проблемной области: уменьшение выраженности крупных и мелких морщин, кожных дефектов, а также общее оздоровление кожи лица в области трансплантации ФБ [9].

В клинических исследованиях, проведенных на базе РГМУ и Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича РАН, авторы сделали вывод о безопасности и эффективности использования клеточной культуры дермальных аутологичных ФБ для лечения возрастных изменений кожи [5].

К настоящему времени в России официально признана технология с использованием аутологичных дермальных ФБ: SPRS-терапия (от англ. Service for Personal Regeneration of Skin – персонализированный комплекс диагностических и терапевтических процедур для восстановления кожи), разработанная ОАО «Институт стволовых клеток человека» (ИСКЧ). В 2010 г. ИСКЧ получил разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзора) на применение SPRS-терапии для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи [2].

Отечественными исследователями Института цитологии РАН разработан дермальный эквивалент на основе коллагена, нанесенного на полилактидную матрицу, и аллогенных ФБ, который успешно апробирован при лечении трофических язв и ожоговых ран в клиниках Санкт-Петербурга [7]. Он представляет собой гель из белков внеклеточного матрикса – коллагена I типа, либо фибриногена (коммерческий препарат, приготовленный из

плазмы крови человека) с дермальными ФБ человека, заключенными внутри геля. На него составлена нормативная документация в виде технических условий. Были выполнены токсикологические испытания в Институте травматологии и ортопедии им. В.И. Шумакова МЗ РФ и клинические испытания в 3 клиниках – Региональном ожоговом центре Института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург), на кафедре амбулаторной хирургии Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург), Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко (Москва). По результатам всех испытаний в 2006 г. получено разрешение Росздравнадзора на производство и клиническое применение сроком на пять лет. В настоящее время в рамках выполнения прикладных научных исследований по планам и государственному заданию Федерального агентства научных организаций (ФАНО России), Санкт-Петербургской больницей РАН, совместно с Институтом цитологии РАН, разрабатываются организационно-методические подходы к внедрению данного эффективного метода лечения в клиническую практику [3].

Заключение. Благодаря своим свойствам ФБ играют важную роль в процессах регенерации, им свойственны формирование внеклеточного матрикса, синтез биологически активных веществ, способность вызывать миграцию и пролиферацию различных типов клеток при повреждениях, что делает перспективным их изучение для клинического применения во многих областях медицины: комбустиологии, дерматологии, косметологии, ортопедии, эндокринологии, хирургии. Учитывая особенности строения и функциональные различия ФБ в зависимости от локализации, их роль в развитии индивидуального фенотипа кожи, открывается широкая область для исследований по перепрограммированию кожи, но также необходимо обратить внимание на необходимость выбора места биопсии с учетом анатомического расположения участка кожи, на котором будет проведена клеточная терапия.

Исходя из вышеизложенного о развитии клеточных технологий в мире, ясно, что клеточная терапия в медицине развивается очень активно. Определены главные направления, доказаны безопасность и эффективность данной технологии. Клеточная терапия на основе аутологичных дермальных ФБ имеет огромный потенциал в области регенеративной медицины. Она

предлагает безопасный, иммунологически приемлемый и простой вариант для регенерации тканей.

В настоящее время в Республике Саха (Якутия) клеточная терапия на основе дермальных ФБ не применяется, хотя, учитывая климатические условия региона, проблема лечения пациентов с поражениями и дефектами кожи относится к одному из самых актуальных разделов медицины. За последнее десятилетие в мире клеточные технологии достигли значительных успехов. Накоплен широкий клинический опыт об эффективности и безопасности применения дермальных ФБ для лечения различных дефектов кожи, что позволяет поднять вопрос о необходимости изучения этого вопроса.

Литература

- Алексеев А.А. Комплексное лечение глубоких ожогов на основе применения хирургической некрэктомии и современных биотехнологических методов / А.А. Алексеев, К.З. Салахиддинов, Б.К. Гаврилюк, Ю.И. Тюриков // *Анналы хирургии*. – 2012. – №6. – С. 41-45.
- Alekseev A.A. Complex treatment of deep burns on basis of surgical necrectomies and modern biotechnological methods / A.A. Alekseev, K.Z. Salakhiddinov, B.K. Gavriluyuk, Yu.I. Tyurnikov // *Annals of surgery*. – 2012. – №6. – P.41-45.
- Зорина А.И. Применение клеточных технологий в эстетической медицине: современное состояние вопроса / А.И. Зорина, В.Л. Зорин // *Инъекционные методы в косметологии* – 2016. – №2. – С. 56-69.
- Zorina A.I. The use of cell technologies in esthetic medicine: current state of the question / A.I. Zorina, V.L. Zorin // *Injection methods in cosmetology*. – 2016. – №2. – P.56-69.
- Клинический опыт заживления трофических язв с использованием клеточного продукта «Эквивалент дермальный ЭД» / М.И. Блинова, Н.М. Юдинцева, О.И. Александрова [и др.] // *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. – 2015. – Т.10, №2. – С. 690-695.
- Clinical experience of healing of venous ulcers with the use of a cellular product «The dermal equivalent ED» / I.M. Blinova, N.M. Udintsev, O.I. Aleksandrova, M.F. Ballyuzek [et al.] // *Health – the basis of human potential: problems and ways of their decision*. – 2015. – №2 (10). – P.690-695.
- Клеточные технологии в ревитализации кожи лица / В.В. Бурунова, Н.Е. Мантурова, Г.О. Смирнова [и др.] // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – №17. – С. 1058-1062.
- Cell technologies in revitalization of facial skin / V.V. Burunov, N.E. Manturov, G.O. Smirnova [et al.] // *Russian Journal of Medicine*. – 2009. – №17. – P.1058-1062.
- Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна/К.В. Котенко, И.И. Еремин, Б.Б. Мороз [и др.] // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* – 2012. – № 2. – Т VII. – С.97-102.
- Cell technologies in the treatment of radiation burns: experience of Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre / K.V. Kotenko, I.I. Eremin, B.V. Moroz [et al.] // *Celltransplantation and tissue engineering*. – 2012. – №2 (7). – P.97-102.
- Константинова М.В. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи / М.В. Константинова, Н.В. Хайцев, А.А. Кравцова, Л.Д. Балашов // *Педиатр*. – 2015. – №2. – С. 85-95.
- Konstantinova M.V. Skin wounds' healing basic problems and the use of skin substitutes / M.V. Konstantinova, N.V. Khaytsev, A.A. Kravtsova, L.D. Balashov // *Pediatrician*. – 2015. – №2. – P.85-95.
- Крылов К.М. Опыт применения дермального эквивалента в лечении ожогов 3 степени / К.М. Крылов, Д.А. Козулин, А.В. Панов, М.И. Блинова // III съезд комбустиологов России: сб. тез. – 2010. – С. 174.
- Krylov K.M. The experience of use of skin equivalent in treatment of 3rd degree burns / K.M. Krylov, D.A. Kozulin, A.V. Panov, M.I. Blinova // III congress of combustologists of Russia: Collection of abstracts. – 2010. – 174 p.
- Легонькова О.А. Современные раневые покрытия: их свойства и особенности / О.А. Легонькова, А.А. Алексеев // *Вестник Росздравнадзора*. – 2015. – №6. – С. 66-68.
- Legon'kova O.A. Modern wound dressings: properties and features / O.A. Legon'kova, A.A. Alekseev // *Bulletin of Roszdravnadzor*. – 2015. – №6. – P. 66-68.
- Макеев О.Г. Отчет от трехлетних клинических испытаниях аутологичных дермальных фибробластов для коррекции дефектов кожи / О.Г. Макеев, А.И. Улыбин, П.С. Зубанов, Е.Г. Малишевская // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. – 2008. – №4. – С. 63-70.
- Makeev O.G. Report about three-year clinical research of autologous dermal fibroblasts for correction skin defects / O.G. Makeev, A.I. Ulybin, P.S. Zubanov, E.G. Malishevskaya // *Bulletin of the Ural medical academic science*. – 2008. – №4. – P. 63-70.
- Озерская О.С. Экспериментальные подходы к обоснованию применения клеточных композиций на основе фибробластов в дерматокосметологии / О.С. Озерская, В.В. Щеголев // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. – 2008. – №2. – С. 66-67.
- Ozyorskaya O.S. Experimental approaches to prove the usage of fibroblast-based cellular compositions in dermatocosmetology / O.S. Ozyorskaya, V.V. Shchegolev // *Celltransplantation and tissue engineering*. – 2008. – №2. – P. 66-67.
- Саркисов Д.С. Теоретические и практические аспекты использования культивированных фибробластов при восстановлении целостности кожного покрова / Д.С. Саркисов, А.А. Алексеев // *Вестн. ПАМН*. – 1994. – №7. – С.6-11.
- Sarkisov D.S. Theoretical and practical aspects of use of cultivated fibroblasts in restoration of skin integrity / D.S. Sarkisov, A.A. Alekseev // *Bulletin of Russian Academy of Medical Science*. – 1994. – №7. – P. 6-11.
- Сохранность инъецируемых аутологических человеческих фибробластов / Г. Келлер, Дж. Себастиан, Ю. Лакомбе [и др.] // *Бюл. эксперимент. биол. мед.* – 2000. – №130 (8). – С.203-206.
- The integrity of injected autologous human fibroblasts / G. Keller, J. Sebastian, U. Lacombe [et al.] // *Bulletin of Experiment. Biol. Medicine*. – 2000. – №130 (8). – 203-206.
- Эквивалент кожи и способ его получения: пат. РФ № 2342164, от 03.04.2006 / Н.В. Калмыкова, М.И. Блинова, Н.М. Юдинцева [и др.]
- Skin equivalent and method of its production. Patent of the Russian Federation № 2342164. 2006 / N.V. Kalmukova, M.I. Blinov, N.M. Yudinseva [et al.].
- A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of autologous fibroblast therapy for the treatment of nasolabial fold wrinkles / S.R. Smith, G. Munavalli, R. Weiss [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2012. – №38. – P.1234-1243.
- A phase II randomized vehicle-controlled trial of allogeneic fibroblasts for recessive dystrophic epidermolysis bullosa / S.S. Venugopal, W. Yan, J.W. Frew [et al.] // *J Am Acad Dermatol*, – 2013. – №10. – P.898-908.
- Clinical results of an autologous engineered skin / S. Llames, E. Garcia, V. Garcia [et al.] // *Cell Tissue Bank*. – 2006. – №7. – P. 47-53.
- Comparison of tissue-engineered and artificial dermis grafts after removal of basal cell carcinoma on face-A pilot study / S.K. Han, S.Y. Kim, R.J. Choi [et al.] // *Dermatol. Surg.* – 2014. – №40. – P.460-467.
- Cultured composite autografts as coverage for an extensive body surface area burn: Case report and review of the technology / D.M. Caruso, W.H. Schuch, M.F. Al-Kasspoulos [et al.] // *Burns*. – 1999. – №25. – P. 771-779.
- Dhouailly D. Dermo-epidermal interactions between birds and mammals: differentiation of cutaneous appendages / D. Dhouailly // *J. Embryol. Exp. Morphol.* – 1973. – №30. – P.587-603.
- Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. / R.R. Driskell, B.M. Lichtenberger, E. Hoste [et al.] // *Nature*. – 2013. – №504. – P.277-281.
- Fleming K. Denuded congenital lesions: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa / K. Fleming [et al.] // *Dermatol Online J.* – 2009. – №15(4). – P.4.
- High prevalence of stump dermatoses 38 years or more after amputation / N.B. Yang, L.A., Garza C.E. Foote [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2012. – 148. – P.1283-1286.
- Hong L. Tissue-engineered rabbit cranial suture from autologous fibroblasts and BMP2 / L. Hong, J.J. Mao // *J.Dent. Res.* – 2004. – №83. – P.751-756.
- Intradermal injection of dissociated epidermal cell suspension improves vitiligo / L. Khodadadi, S. Shafieyan, M. Sotoudeh [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2010. – №302. – P.593-599.
- Karr J.C. Retrospective comparison of diabetic foot ulcer and venous stasis ulcer healing outcome between a dermal repair scaffold (PriMatrix) and a bilayered living cell therapy (Apligraf) / J.C. Karr // *Adv. Skin Wound Care.* – 2011. – №24. – P.119-125.
- Marcelo D. Tissue therapy with autologous dermal and epidermal culture cells for diabetic foot ulcers / D. Marcelo, P.M. Beatriz, R. Jussara, B. Fabiana // *Cell Tissue Bank.* – 2012. – 13. – P.241-249.
- Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: aiming for site-specific tissue regeneration / Y. Yamaguchi, V.J. Hearing, S. Itami [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2005. – 40 (1). – P.1-9.
- Two-stage implantation of the skin – and bone integrated pylon seeded with autologous fibroblasts induced into osteoblast differentiation for direct skeletal attachment of limb prostheses / M.A. Shevtsov, N.M. Yudinseva, M.T. Blinova [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research – Part A*. – 2014. – № 9. – P. 3033-3048.
- Weiss R.A. Autologous cell therapy: Will it replace dermal fillers? / R.A. Weiss // *Fac. Plast. Surg. Clin. N. Am.* – 2013. – №21. – P.299-304.