

Клеточные технологии в эстетической медицине: перспективы применения

БУДУЩЕЕ МЕДИЦИНЫ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЕЕ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ, СЕГОДНЯ НАПРЯМУЮ СВЯЗЫВАЮТ С КЛЕТОЧНЫМИ ТЕХНОЛОГИЯМИ. ПО КАКИМ НАПРАВЛЕНИЯМ ИДЕТ ИХ РАЗВИТИЕ? КАКИЕ ИЗ НИХ УЖЕ СЕЙЧАС МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ В ПРАКТИЧЕСКОЙ КОСМЕТОЛОГИИ? КАК РАСШИРЯЮТСЯ ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОЙ ЭСТЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ?

АЛЛА ЗОРИНА, к.м.н., врач-исследователь Института стволовых клеток человека, Москва

Клеточные технологии, то есть технологии, основанные на применении препаратов, содержащих жизнеспособные клетки, представляют собой одно из направлений регенеративной медицины. Она сфокусирована на репарации, замещении, регенерации клеток, тканей и органов для восстановления утраченных ими функций и структуры. На сегодняшний день лечение повреждений кожи является одной из наиболее перспективных и успешных областей применения клеточных технологий — десятки и даже сотни тысяч пациентов в мире получили терапию кожи клеточными препаратами. К примеру, препарат Apligraf (США) — дермальный эквивалент кожи, включающий аллогенные кератиноциты и дермальные фибробласты, — для лечения хронических язв использовали более 250 тысяч пациентов; Dermagraft (США) — клеточный препарат, включающий аллогенные дермальные фибробласты, — более 50 тысяч пациентов; а Epicel

(США), содержащий аутологичные кератиноциты, помог 2 тысячам пациентов при тяжелых ожоговых повреждениях кожи.

В эстетической медицине в настоящее время официально признанными являются два типа клеточных технологий. Технологии первого типа используют в терапевтической косметологии для коррекции возрастных изменений кожи; они основаны на применении аутологичных (собст-

Россия). Технологии второго типа относятся к области реконструктивной хирургии: использование аутожира, обогащенного концентрированной фракцией клеток (так называемая стромально-васкулярная клеточная фракция, содержащая клетки с высоким регенераторным потенциалом), для восполнения дефектов мягких тканей.

Если рассматривать применение аутологичных и аллогенных фиб-

«**Трансплантированные аутологичные дермальные фибробласты проявляют биосинтетическую активность не менее года. Все это время идет синтез нового коллагена, эластина и других компонентов межклеточного матрикса дермы. Учитывая, что период полного распада, например, коллагена в коже человека — 30 лет, можно ожидать длительных клинических эффектов от введения фибробластов».**

венных) клеток кожи пациента — фибробластов (SPRS-терапия, Россия; LaViv, США) и аллогенных (чужеродных) фибробластов пуповины человека (Fibroelastan,

робластов для коррекции возрастных изменений кожи, то, несмотря на то, что оба эти метода относятся к регенеративной медицине, в их основе лежат разные

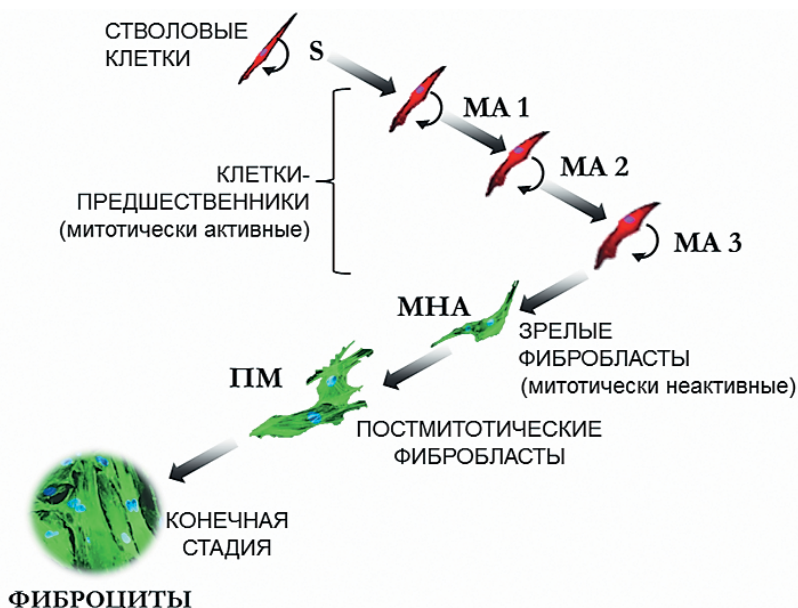


Рис. 1. Общая схема фибробластического дифференцирования дермы.

биологические механизмы. При использовании аутофибробластов наблюдается интеграция трансплантированных клеток в дерму, где они, пополнив популяцию резидентных фибробластов, полноценно функционируют, продуцируя и обновляя компоненты межклеточного матрикса. Механизм действия аллогенных фибробластов основан на индукции функциональной активности резидентных клеток дермы. При этом, поскольку клетки — чужеродные, этот эффект не может быть длительным.

В настоящей статье мы будем говорить о клеточных технологиях, официально признанных в мировой практике и уже разрешенных к применению в эстетической медицине у нас и за рубежом.

Применение аутофибробластов кожи в косметологии

Впервые в эстетической медицине дермальные аутофибробласты для коррекции возрастных изменений кожи и рубцов поставке применили специалисты компании Isologen (ныне Fibrocell) еще

в 1994 году. И с 1995 по 2003 годы данная технология (после проведения пилотных исследований, доказавших ее безопасность и клиническую эффективность) активно применялась в ведущих косметологических клиниках Европы и США. Затем по требованию FDA — регуляторного органа США — в 2003–2008 годы были проведены многоцентровые пла-

кой медицины в США и Китае. В Европе технология по применению аутофибробластов активно применяется под названием «Эстетеген».

В России технология на основе аутологичных дермальных фибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи разрешена к применению Росздравнадзором Института стволовых клеток человека (ИСКЧ) с июля 2010 года. С января 2011 года данная технология — SPRS-терапия (от англ. Service for Personal Regeneration of Skin — персонализированный комплекс лечебно-диагностических процедур для восстановления кожи) — выведена на российский рынок эстетической медицины.

Почему именно фибробласты?

Известно, что фибробласты — основной клеточный компонент дермы — отвечают за продукцию, организацию и обновление ее межклеточного матрикса (рис. 1, 2). Они контролируют состав и структуру матрикса путем регулируемого по принципу обратной связи синтеза коллагена, эластина и основного вещества, а также пу-

« В настоящее время, наряду с применением дермальных аутофибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи, активно изучается возможность использования этих клеток для пролонгации клинического эффекта филлеров на основе гиалуроновой кислоты, введенных с целью восполнения объемов мягких тканей».

цебоконтролируемые клинические исследования. Их итогом стало получение в июне 2011 году компанией Fibrocell лицензии FDA на применение этой технологии (LaViV) для коррекции морщин. В настоящее время она выводится на рынок эстетичес-

тем участия в разрушении этих компонентов.

С возрастом численность популяции фибробластов в коже сокращается (в среднем на 35%), уменьшаются также и их биосинтетические потенции (так, продукция коллагена — основного конструк-

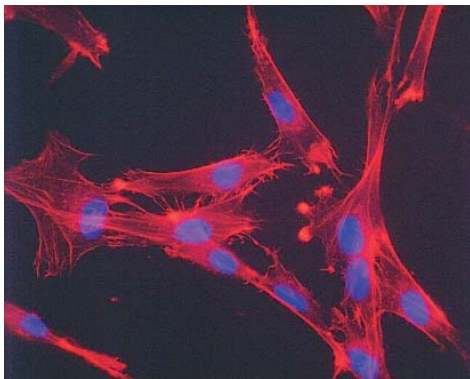


Рис. 2. Культура фибробластов кожи человека. Флуоресцентная микроскопия, увеличение 200х.

тивного белка кожи — у пожилых людей по сравнению с молодыми снижается примерно на 75%). Соответственно, нарушение физиологического баланса в этой клеточной популяции приводит к значительным изменениям как в микро— так и в макроструктуре кожи. Трансплантация же аутологических фибробластов кожи пациента, выращенных в специальных лабораторных условиях по специальной технологии, позволяет увеличить количество функционально активных клеток в тех областях кожи человека, которые требуют коррекции.

Клеточный материал вводится по мезотерапевтической методике: интрадермально, тоннельным способом, с помощью специальных игл (30G, 13 мм), что позволяет пополнить функционально активными клетками пул резидентных фибробластов, причем равномерно, с адекватной плотностью по всей области кожи, требующей коррекции. При этом отмечается стимуляция активности и самих резидентных фибробластов. В результате наблюдается ремоделирование микроструктуры кожи: увеличивается содержание коллагеновых и эластиновых волокон, гидратация и объем дермы, усиливается гемомикроциркуляция. Клинический эффект, выражающийся повышением эластичности, упругости и толщины кожи,

уменьшением глубины и количества морщин, улучшением цвета кожи, носит постепенно нарастающий (на протяжении не менее 12 месяцев) и длительный характер. Это объясняется тем, что трансплантированные фибробласты проявляют биосинтетическую активность довольно долгое время: по данным гистологических исследований биоптатов кожи — не менее 1 года. Все это время идет активный синтез нового коллагена, эластина и других компонентов межклеточного матрикса дермы. Учитывая, что период полного распада, например, коллагена в коже человека составляет 30 лет, можно обоснованно предполагать, что клинические эффекты введения фибробластов будут достаточно длительными.

Как получают аутологичные фибробласты кожи?

Выделяют фибробласты из небольшого (3–5 мм) фрагмента кожи, взятого у пациента из заушной области. Исследования *in vitro* показали, что пролиферативный потенциал дермальных фибробластов взрослого человека в течение

Особенностью данной технологии является и то, что часть полученных клеток можно хранить в жидком азоте в криобанке неограниченное время. Сохраненные таким образом клетки могут быть использованы для производства клеточного препарата в течение всей жизни пациента. Их использование позволяет не затрачивать время на длительный (60 дней) и дорогостоящий процессинг (в несколько раз дороже даже долгосрочного хранения).

Противопоказаниями к применению дермальных аутофибробластов являются: аутоиммунные заболевания соединительной ткани, острые или в стадии обострения хронические заболевания кожи, онкологические заболевания.

Клеточные технологии в реконструктивной хирургии

В реконструктивной хирургии к применению разрешена технология по восполнению дефектов мягких тканей с помощью ауто-

«**Преимущества применения аутологичных клеток (по сравнению с аллогенными) неоспоримы: исключены риски контаминации инфекционными агентами и развития иммунологических реакций, отсутствует необходимость решения этических вопросов. И, конечно, чрезвычайно важен такой фактор, как долговременность клинического эффекта».**

всей его жизни остается на довольно высоком уровне — первичные культуры, полученные даже от очень пожилых людей (95 лет), содержат до 14% митотически активных фибробластов, что дает возможность из небольшого биоптата кожи взрослого человека, независимо от возраста, получить значительное количество функционально активных клеток (фото 1).

жира, обогащенного стромально-васкулярной клеточной фракцией (СВКФ), то есть речь идет о применении клеточной технологии при липофиллинге лица и тела (в частности, молочных желез). Разработали эту технологию в 2005 г. ученые медицинской школы Токийского университета, а в 2008 г. американские ученые компании Cytori пе-

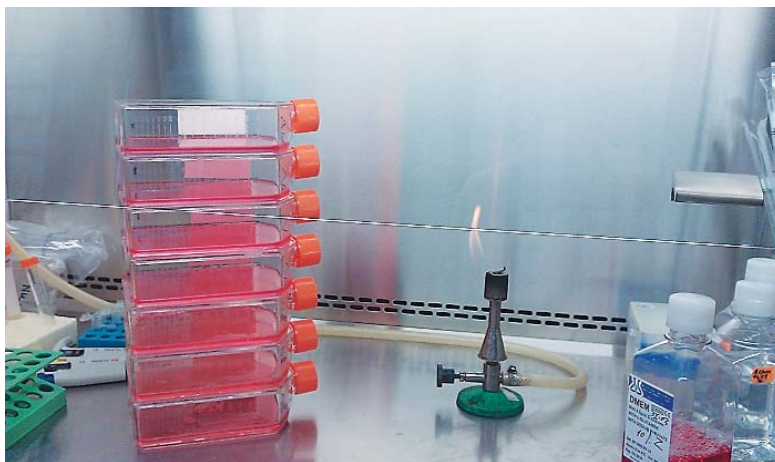


Фото 1. Культивирование фибробластов.

ализовали идею на практике, создав аппарат, позволяющий из жировой ткани пациента в течение 80 минут получить концентрат СВКФ.

Известно, что среди методов восполнения утраченных объемов мягких тканей липофиллинг занимает особое место, поскольку основан на пересадке собственного жира пациента — аутологичного трансплантата, не способного вызывать побочные иммунологические реакции. При этом зоны, объем которых увеличен с помощью липофиллинга, выглядят абсолютно естественно, кожа становится более гладкой, приобретает хороший тонус и цвет.

Но в то же время существует проблема, которая зачастую останавливает специалистов, — это непредсказуемость процесса приживления трансплантата из-за вероятной его резорбции даже при правильно выполненной технике трансплантации. Дело в том, что приживаемость трансплантата зависит от его обеспеченности кислородом и питательными веществами, то есть хорошего кровоснабжения, что, в свою очередь, зависит от образования в зоне пересаженного жира новых кровеносных сосудов.

Около 10 лет назад ученые установили, что подкожная жировая ткань имеет в своем составе поли-

потентные клетки с потенциальными стволовыми, которые, как полагают, локализованы в периваскулярном пространстве. По сравнению с другими источниками стволовых клеток взрослого человека жировая ткань является самым богатым. Установлено также, что после трансплантации в мягкие ткани взвесь таких клеток существенно улучшает репаративные процессы, причем в большей степени — за счет стимуляции и поддержания ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов). Простота выделения стволовых клеток из липоасpirата, полученного при липосакции, обусловила

интерес к разработке методики использования этих уникальных клеток в реконструктивной хирургии.

Метод получения аутожира, обогащенного стромально-васкулярной клеточной фракцией

На сегодняшний день это единственный метод обогащения аутожира пациента СВКФ, успешно прошедший все фазы клинических исследований, доказавших его безопасность и клиническую эффективность. Аппарат, позволяющий сразу после липосакции в течение 80 минут получить концентрированную СВКФ пациента в закрытой системе, применяется в ведущих клиниках США, Японии, Европы, Австралии, Индии, Новой Зеландии. Суть метода заключается в том, что у пациента посредством липосакции забирают определенное количество жира, из которого с помощью аппарата непосредственно в операционной (минуя длительный этап культивирования клеток!), получают концентрат клеток, обладающих высокой регенеративной способностью, и сразу же, смешав его с аутожиром, трансплантируют пациенту в зоны, требующие коррекции (рис. 3, 4).

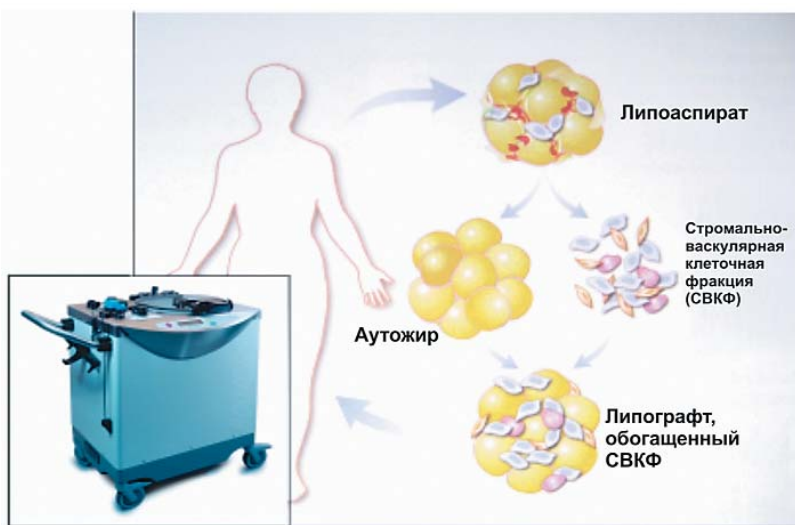


Рис.3. Процесс получения аутожира, обогащенного стромально-васкулярной клеточной фракцией.

Выделенная стромально-васкулярная клеточная фракция характеризуется высокой жизнеспособностью и представляет собой смесь мезенхимных стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественниц, зрелых клеток — эндотелиоцитов и фибробластов, а также васкулярных гладкомышечных клеток. Данные клетки продуцируют множество факторов роста и цитокинов; эндотелиальные прогениторные клетки, дифференцируясь в эндотелиоциты (клетки кровеносных сосудов), способствуют образованию и стабилизации новых кровеносных сосудов. Входящие же в состав СВКФ мезенхимальные стволовые и прогениторные клетки стимулируют регенерацию и репарацию мягких тканей. В результате обогащенный СВКФ аутожир после пересадки не резорбируется из области трансплантации и успешно интегрируется в окружающие ткани.

В скором времени и у российских специалистов появится возможность применения технологии трансплантации аутожира, обогащенного СВКФ. Клинические исследования, проведенные Институтом стволовых клеток человека совместно с Центральным научно-исследовательским институтом стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и Федеральным медицинским биофизическим центром им. А.И. Бурназяна, подтвердили эффективность и безопасность применения аппарата для получения концентрированной СВКФ. По результатам исследования и технология применения аутожира, обогащенного СВКФ, и аппарат будут зарегистрированы в России, и это, бесспорно, позволит значительно расширить арсенал методов объемно-контурной пластики. Важная особенность этой клеточной технологии заключается в том, что СВКФ также можно длительное время хранить в условиях

криобанка и использовать при липофиллинге для коррекции мягких тканей в любое время.

Заключение

Применение клеточных технологий в эстетической медицине имеет, бесспорно, большие перспективы, поскольку эти технологии — за счет активного включения жизнеспособных клеток в биосинтетические процессы — обеспечивают морфо-функциональное восстановление тканей. Речь идет прежде всего о технологиях, в основе которых лежит использование аутологических клеток пациента. Преимущества применения этих клеток (по сравнению с аллогенными, несмотря на более длительный и дорогостоящий процессинг) неоспоримы: исключены риски контаминации инфекционными агентами и развития иммунологических реакций, отсутствует необходимость решения этических вопросов. И,

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

В. Н. Хабаров

П. Я. Бойков

М. А. Селянин

практическая медицина

Компания «Мартинекс» представляет книгу

Гиалуроновая кислота

М. А. Селянин

В. Н. Хабаров

П. Я. Бойков

В монографии обобщены литературные данные и результаты собственных научных исследований авторов по химии, биологии и медицинскому применению гиалуроновой кислоты.

Приводятся данные о новом классе физиологически активных соединений гиалрипайерах — комплексах гиалуроновой кислоты с ключевыми метаболитами и об использовании их в медицине для коррекции биохимических циклов при различных патологиях.

Рассмотрен исторический аспект участия полисахарида в эволюции живых систем.



По вопросам приобретения книги обращаться в отдел продаж:
Краснопролетарская, д.16, стр.11, +7 (495) 741 70 87, 660 34 00, www.martinex.ru

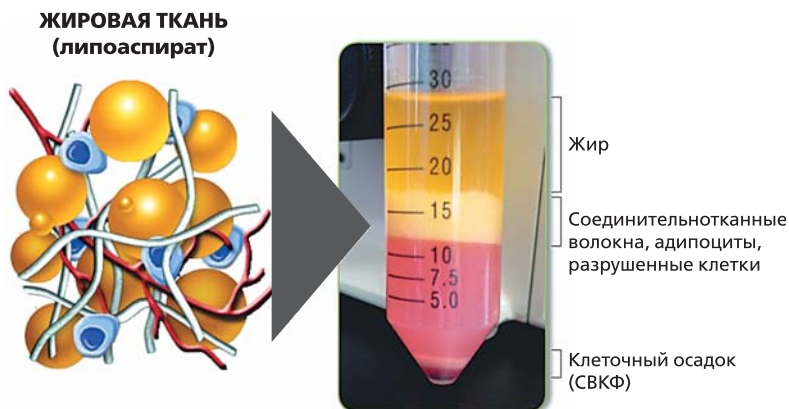


Рис. 4. Выделение концентрата стромально-васкулярной клеточной фракции из липоаспирата пациента.

конечно, чрезвычайно важен такой фактор, как долговременность клинического эффекта.

В настоящее время, наряду с применением дермальных аутофибробластов для коррекции возрастных и рубцовых изменений кожи, активно изучается возможность использования этих клеток для пролонгации клинического эффекта филлеров на основе гиалуроновой кислоты, введенных с целью восполнения объемов мягких тканей. В частности, показана,

но, что при их совместном использовании с дермальными аутофибробластами в ринопластике значительно увеличивается длительность клинического эффекта применяемого филлера. Проводится также множество исследований по использованию стволовых клеток для восстановления сильно поврежденного кожного покрова. Ученые выявили, что стволовые мезенхимальные клетки, выделенные из костного мозга пациента, способны дифференцироваться в

эпителиальные клетки кожи, а это означает, что при использовании данных стволовых клеток есть вероятность полного восстановления кожи даже при тяжелых повреждениях, включая регенерацию полноценных придатков кожи — потовых желез и волосяных фолликулов.

Получены первые многообещающие результаты в лечении и такого заболевания кожи, как витилиго. Показано, что совместное использование меланоцитов пациента и выделенных из его жировой ткани стволовых клеток значительно увеличивает пролиферацию и дифференцировку пигментных клеток, тем самым способствуя восстановлению нормальной пигментации кожи.

Но прежде чем эти технологии получат применение в широкой медицинской практике, необходимо проведение целого ряда исследований (доклинических и клинических), подтверждающих их безопасность и эффективность, и получение разрешения на их применение у соответствующих регуляторных органов. **Ki**

Стволовые, прогениторные и дифференцированные клетки

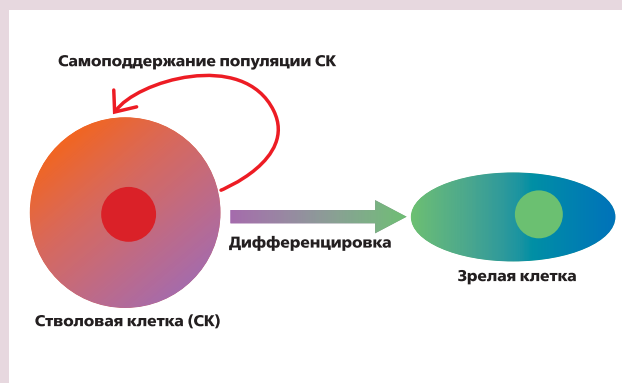
Понятия стволовых, прогениторных и дифференцированных клеток целесообразно рассмотреть на примере фибробластического дифферона дермы (рис. 1, с. 26) — ряда клеток одной гистогенетической линии от наименее дифференцированной до терминально дифференцированной.

Стволовые клетки — это самоподдерживающиеся недифференцированные клетки, обладающие высокой митотической активностью и при определенных условиях способные к дифференцировке в клетки разных типов.

Прогениторные клетки (следующее за стволовыми клетками

звено) — дифференцирующиеся клетки-предшественницы, которые также обладают высокой митотической активностью. Они способны при определенных условиях к дифференцировке в клетки разных типов, но уже не способны к самоподдержанию. Как стволовые, так и прогениторные клетки характеризуются высокой пролиферативной активностью и ограниченным синтетическим потенциалом (синтезируют только факторы роста/цитокины и другие сигнальные молекулы).

Следующее звено в этой иерархии — дифференцированные клетки — **фибробласты**, которые являются центральным звеном дифферона. Это уже зрелые клет-



ки, имеющие ограниченное число делений и обладающие высокой синтетической активностью (отвечают за синтез, организацию и обновление всех компонентов межклеточного матрикса ткани).

Завершает дифферон **конечная форма фибробластов — фиброциты** (митотически и синтетически неактивные клетки), функция которых — поддержание структуры дермы.