

«ФИБРОБЛАСТ» — СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ КЛЕТКА ИЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ?

© *И. Я. Бозо,¹ Р. В. Деев,¹ Г. П. Пинаев²*

¹ *Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова*

² *Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;
электронный адрес: romdey@gmail.com*

Дискуссионная статья посвящена анализу последовательного изменения представлений о происхождении, миграции, морфофункциональной гетерогенности, дифференцировке и пролиферативном потенциале основных клеток соединительной ткани — фибробластов. Несмотря на большое количество фактического материала по этому разделу клеточной биологии, до сих пор нет единой концепции о фибробластах, в полной мере определяющей их цитогенез, особенности фенотипических ответов и положение в дифференционной организации. В данной статье систематизированы и обобщены имеющиеся в литературе данные и предложена современная схема фибробластического дифферона для последующего определения роли и места различных его звеньев в нормальных физиологических и патологических реакциях соединительной ткани.

Ключевые слова: соединительная ткань, фибробласт, происхождение, миграция, морфофункциональная гетерогенность, дифференцировка, пролиферативный потенциал.

К концу XX в. из многочисленных противоречивых данных сформировалась обоснованная концепция о наиболее распространенных клетках основных соединительных тканей — фибробластах, объединяющая в себе данные об их строении, свойствах и функциях. Однако до настоящего времени предметом неутраченной дискуссии остаются вопросы, касающиеся их происхождения, миграции, морфофункциональной гетерогенности, дифференцировочного потенциала и других фундаментальных свойств (Хрущов, 1976; Серов, Шехтер, 1981; Юрина, Радостина, 1990; Омеляненко, Слуцкий, 2009). При этом широкий пласт информации, полученной за последние 10 лет, не только не заполняет «белые пятна», а, наоборот, порождает новые вопросы и активные споры. Возникает необходимость систематизировать имеющиеся данные и предложить приоритетные направления экспериментальных исследований.

В научный терминологический обиход прочно вошли названия различных субпопуляций фибробластов, место которых в дифференцировочной иерархии не определено в должной степени: фиброциты, фиброкласты, миофибробласты, «фиброциты периферической крови» и др.

Целенаправленное изучение клеточного состава основных соединительных тканей началось еще в начале XX в. и связано с трудами ученых, ставших впоследствии классиками — основоположниками гистологических школ. По выражению Максимова (1918, с. 180—181), фибробласты представляют собой «самую обычную, постоянную принадлежность соединительной ткани, и именно в рыхлой волокнистой соединительной ткани все характерные их особенности выступают особенно отчетливо». Это положение общепринято, в связи с чем, наи-

большее количество исследований как *in vivo* (модели асептического воспаления, физиологической и репаративной регенерации), так и *in vitro* связано с фибробластами рыхлой волокнистой соединительной ткани (РВСТ) (Хрущов, 1976; Серов, Шехтер, 1981; Юрина, Радостина, 1990). Основные признаки фибробластического фенотипа (отростчатая форма клеток *in vivo*, продукция компонентов волокнистого и основного вещества межклеточного матрикса), отмеченные А. А. Максимовым и его современниками, не подвергнуты ревизии по сей день. Существуют ли специфические только для фибробластов морфофункциональные особенности? Этот вопрос активно разрабатывается, в основном за счет уточнения и описания новых иммунофенотипических особенностей фибробластов (экспрессии фибронектина, коллагенов I и III типов, МНС I, CD44, CD54 и CD106). Однако работа по установлению специфических критериев фибробластов по аналогии с другими клеточными линиями к настоящему времени далека от завершения.

Цель обзора — систематизировать имеющиеся данные о биологии основных клеток соединительной ткани — «фибробластов» — и предложить современную схему фибробластического дифферона.

Развитие научных представлений о фибробластическом диффероне

Термином «дифферон» принято обозначать ряд клеток одной гистогенетической детерминации от наименее дифференцированной до терминально дифференцированной (Клишов, 1984), причем по мере дифференци-

ровки — «взросления» клеток — изменяются и их морфофункциональные свойства. Данная концепция прочно вошла в гистологию в середине и второй половине прошлого века.

Максимов одним из первых обратил внимание на наличие в соединительных тканях наряду с дифференцированными формами и предшественников фибробластов. Им же было замечено, что в различных тканях соотношение «юных» и дифференцированных фибробластов неодинаково (Machimow, 1927). Следует отметить, что в работах Максимова и его современников еще не употреблялось понятие «фиброцит».

Максимов (1918) также является автором теории о «полибластах» — лимфоцитоподобных блуждающих клетках (на светооптическом уровне), проникающих в соединительную ткань из сосудистого русла при воспалении. Была показана их способность к амёбoidному движению, фагоцитозу и дифференцировке в фибробластическом направлении, установленной сопоставлением переходных форм. Однако исследования, направленные на подтверждение гематогенного распространения предшественников фибробластов, начались лишь в конце XX в.

Представление о непрерывном дифференцировочном ряде фибробластов в соединительной ткани было поддержано в дальнейшем Заварзиным (1938) и Хлопиным (1946), однако использованная ими терминология различна. Так, по Заварзину, фибробластический дифферон включает в себя камбиальную клетку, фибробласт и фиброцит, по Хлопину — ретикулоцит, десмобласт и десмоцит.

Малодифференцированные фибробласты (по Заварзину, камбиальные клетки) представляют собой округлые или веретеновидные активно пролиферирующие клетки, имеющие четкие контуры при световой микроскопии, резко базофильную цитоплазму (Максимов, 1918; Заварзин, 1938; Хлопин, 1946; Заварзин, Щелкунов, 1954), четверть которой занимает ядро. Гранулярная эндоплазматическая сеть (ГЭПС) в них развита слабо, определяется большое количество свободных рибосом и мелких митохондрий, что свидетельствует о синтезе белка для нужд самой клетки (Comings, Okada, 1970; Зуфаров и др., 1979). Наибольшее представительство этого звена дифферона выявляется при регенерационном гистогенезе соединительной ткани (Максимов, 1918; Хлопин, 1946; Заварзин, Щелкунов, 1954; Одиноцова, 2004; Хилова, 2004), однако малодифференцированные фибробласты, лежащие в основном вблизи сосудов, выявляются и при обычных условиях. Они участвуют в физиологической регенерации — пополнении популяции фибробластов, представители которой подвергаются естественной гибели (Щелкунов, 1935; Серов, Шехтер, 1981; Юрина, Радостина, 1990).

Дифференцированные фибробласты — центральное звено фибробластического дифферона — характеризуются полиморфностью, крупным ядром и различным количеством отростков, сохраняющихся даже при миграции в тканях (Максимов, 1918); комплекс органелл типичен для клеток с высокой функциональной активностью, секреторирующих экспортные белки. Значительный объем занимает разветвленная ГЭПС, комплекс Гольджи, на долю которого приходится около 10 % цитоплазмы и который рассредоточен по всему ее объему, даже по периферии, что связано с секрецией различных продуктов всей поверхностью клетки. Выявляются крупные округлые и разветвленные митохондрии со светлым матриксом и укороченными кристами (Movat, Fernando, 1962; Ross, 1968).

В ВБСТ фибробласты находятся в теснейшей связи с основным веществом, как правило не образуя межклеточных контактов друг с другом (Заварзин, Щелкунов, 1954), и ответственны они главным образом за синтез компонентов внеклеточного матрикса — кислых мукополисахаридов и коллагена I и III типов (Dunphy, Udupa, 1955; Martin et al., 1971; Meyer, 1972), но также продуцируют ряд цитокинов (в частности, макрофагальный колониестимулирующий фактор; Серов, Шехтер, 1981), фактор роста фибробластов-10 (ФРФ-10; Marchese, 2001), эпидермальный фактор роста (Серов, Шехтер, 1981; Smola et al., 1993), интерлейкин-6 (ИЛ-6; Waelti et al., 1992; Voxman et al., 1993), регулирующих пролиферацию, миграцию, дифференцировку и функциональную активность клеток различных дифферонов в тканях по механизмам паракринного взаимодействия.

Профиль экспрессии биологически активных веществ определяется условиями микроокружения, поэтому различен для отличающихся по топографическому положению в организме субпопуляций фибробластов. При этом количество продуцируемых компонентов основного вещества внеклеточного матрикса обратно пропорционально степени дифференцировки фибробластов, по мере которой начинает превалировать секреция коллагена.

Фиброциты — высокоспециализированные синтетически неактивные клетки веретеновидной формы, характеризируются наличием крупного вытянутого ядра и незначительного объема цитоплазмы, небольшим количеством органоидов, наиболее многочисленными из которых являются лизосомы и аутофагосомы; определяются также липидные капли и липоигментные включения (Серов, Шехтер, 1981).

Во второй половине XX в. представления о фибробластическом диффероне расширились за счет уточнения синтетической функции и пролиферативных потенций основных его звеньев. В частности, из звена малодифференцированных фибробластов были выделены юные формы на том основании, что последние еще обладают способностью к митотическому делению, однако уже настолько дифференцированы, что активно синтезируют кислые мукополисахариды и коллаген, главным образом I и III типов (Серов, Шехтер, 1981). С существованием именно юных фибробластов, по всей видимости, связано упоминание Максимова (1918) пролиферации клеток, снабженных отростками.

Дальнейшие исследования привели к описанию различных подтипов дифференцированных клеток фибробластического дифферона, развитие которых связано с дивергентной дифференцировкой общего предшественника. Так, группой швейцарских ученых в начале 1970-х годов были идентифицированы миофибробласты — специализированные фибробластоподобные клетки, обладающие выраженным сократительным аппаратом, представленным комплексом α -гладкомышечного актина и миозина, занимающим более половины объема цитоплазмы (Gabbiani et al., 1973). В наибольшем количестве их обнаруживают в составе «грануляционной ткани», где они обеспечивают контракцию формирующегося соединительнотканного регенерата. Кроме того, показаны способность этих клеток к продукции коллагена, особенно III типа, а также наличие десмосомоподобных и щелевидных межклеточных контактов, объединяющих миофибробласты для сочетанных сокращений (Gabbiani et al., 1976). Представляется возможным также, что миофибробласты, опосредующие влияние механических сил на развиваю-

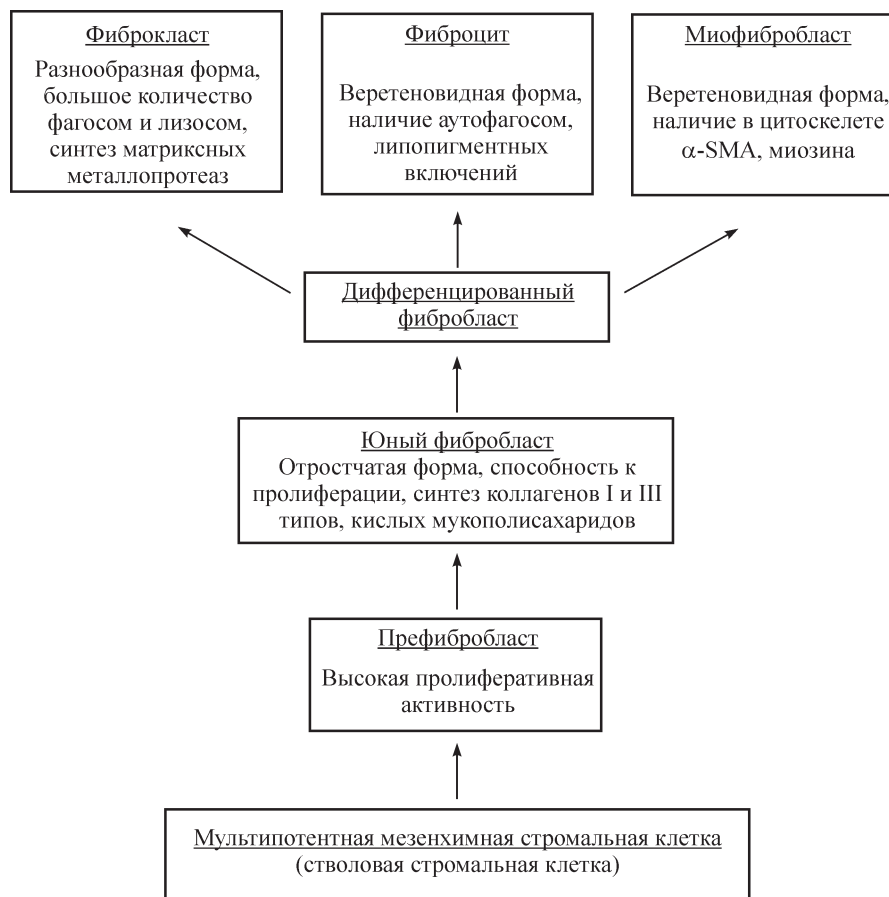


Рис. 1. Схема фибробластического дифферона по представлениям XX в.

щуюся соединительную ткань, обеспечивают соответствие пространственной ориентации волокон межклеточного матрикса силам натяжения, действующим на регенерат (Юрина, Родостина, 1990).

Аналогичную функцию ремоделирования, но за счет резорбции компонентов межклеточного матрикса выполняют фиброкласты — третий вариант конечного этапа фибробластического дифферона. Первые их описания, включающие в себя упоминания о типичной для фибробластов морфологии в сочетании с преобладанием в цитоплазме фагосом и лизосом, сделаны в 1964 г. (Luse, Hutton, 1964), а термин «фиброкласт» введен в 1965 г. (Usuku, Gross, 1965). Клетки, характеризующиеся превалированием функции фиброклазии над продукцией коллагена, обнаруживаются в участках перестройки и инволюции соединительной ткани (Серов, Шехтер, 1981). Долгое время не было единого мнения относительно происхождения фиброкластов. Авторы, впервые их описавшие, относили фиброкласты к фибробластическому дифферону, другие (в частности: Brandes, Anton, 1969) — к макрофагам. Однако в дальнейшем в экспериментальных моделях инволютивных процессов соединительной ткани (резорбция подкожной гранулемы, послеродовая инволюция матки) подтвердилось положение о фибробластической природе фиброкластов (Серов, Шехтер, 1981).

Немаловажно отметить, что одним из возможных путей дифференцировки фибробластоподобных клеток является адипогенное направление. В экспериментах показана возможность адипогенеза для клеток-предшествен-

ниц фибробластов — мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) (Conget, Minguell, 1999; Tropel et al., 2004), нельзя исключить способность фибробластов накапливать липидные включения под воздействием факторов микроокружения. Важным представляется тот факт, что фенотип адипоцитов является транзиторным, так как при истощении организма они теряют липиды и приобретают фибробластоподобное строение (Slavin, 1972), однако способность накапливать жиры и образовывать липидные капли в цитоплазме в дальнейшем сохраняется благодаря действию каскада рецепторов, активируемых «пролифераторами» пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) (Fernyhough et al., 2007). Обладают ли адипоциты функциональными свойствами фибробластов в случае истощения, неизвестно.

Таким образом, состав фибробластического клеточного дифферона уточнялся на протяжении всего XX в. и в настоящее время представлен следующими звеньями: стволовая клетка, префибробласт (малодифференцированный фибробласт), юный фибробласт, дифференцированный фибробласт, фиброцит и (или) миофибробласт, и (или) фиброкласт (Данилов, 2001). В обобщенном виде этот дифферон приведен на схеме (рис. 1).

Цитогенез фибробластов

Параллельно с уточнением звеньев дифференцировочного ряда фибробластов происходит дискуссия относительно их происхождения и установления первого зве-

на дифферона (стволовой клетки). Согласно данным эмбриологических исследований Максимова и Заварзина, при образовании РВСТ мезенхимный синцитий на соответствующих участках разрыхляется, клетки отдаляются друг от друга, постепенно утрачивая связь, межклеточное пространство заполняется синтезируемым ими внеклеточным матриксом (Максимов, 1918; Заварзин, Щелкунов, 1954). Именно с момента начала продукции волокнистых компонентов межклеточного матрикса эти клетки, по представлениям авторов, определяются термином «фибробласты»; часть мезенхимных клеток, расположенных вокруг капилляров, остается в малодифференцированном состоянии и обеспечивает в постнатальном периоде онтогенеза пополнение убывающей в результате дифференцировки популяции фибробластов.

В постнатальном периоде описана возможность цитогенеза фибробластов из нескольких источников: местных тканевых недифференцированных клеток-предшественниц, ММСК и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) красного костного мозга.

Исторически первым было описано происхождение фибробластов из местных камбиальных резервов — периваскулоцитов — малодифференцированных клеток, сопровождающих сосуды. Это положение легло в основу теории «мезенхимного резерва» Максимова, подвергнутой жесткой критике за некорректную терминологию (Михайлов, 1980). Экспериментальное подтверждение участия местных источников было получено в опыте на крысах-парабионтах методом электронной автордиографии (Ross et al., 1970). Авторы не обнаружили в ране латентно облученного животного фибробластов костномозгового происхождения. Однако другой исследовательской группой на той же модели были получены обратные результаты, что не исключает в полной мере роли местных источников (Oehmichen, 1973). Следует отметить, что костномозговое происхождение предшественников фибробластов, мобилизуемых в очаг воспаления, не тождественно их гематогенному происхождению, что стало ясно с описанием стволовых стромальных клеток в кровеносных органах (ММСК).

Хрущов (1976) с использованием различных экспериментальных моделей (животных-парабионтов, жгутирования конечности) и с применением разнообразных меток (^3H -тимидиновой, антигенной, хромосомной) установил, что большинство фибробластов очага воспаления образуется из источников, локализованных вне соединительной ткани, — мигрирует из красного костного мозга. Аналогичные данные были получены и другими исследователями (Ланге, 1975). Однако никто из них не исключал вклада в развитие фибробластов, хотя и более скромного, местных недифференцированных клеток. Фриденштейн и соавторы (Friedenstein et al., 1974) показали цитогенез фибробластов из ГСК, что нашло подтверждение и в современных работах (Ebihara et al., 2006; LaRue et al., 2006; Ogawa et al., 2006).

В противоположность данным о происхождении фибробластов из предшественников клеток крови также обоснованным является положение о развитии их из ММСК. Было показано, что в костном мозге в небольшом количестве (10^4 — 10^5) содержатся предшественники фибробластов, названные фибробластическими колониеобразующими единицами (Ф-КОЕ), способные к тому же к дифференцировке в остеогенном направлении (Фриденштейн, Куралесова, 1971; Friedenstein et al., 1987). Ф-КОЕ принципиально отличны от ГСК (Иванов-Смоленский,

Грошева, 1978) и по современной номенклатуре названы ММСК (Horwitz et al., 2005), роль которых как источника фибробластов подтверждена (Prockop, 1997; Marion, Mao, 2006).

В связи с тем что экспериментальные доказательства получены для всех возможных источников развития фибробластов и при этом подтверждение одного не опровергает наличия другого, можно заключить, что фибробласты в общей совокупности имеют различное происхождение. Иными словами, под общим термином «популяция фибробластов» целесообразно подразумевать гистогенетически различные клетки, которые приобрели сходные фенотипические свойства под действием сходных факторов микроокружения, хотя, безусловно, разнородные клетки в несколько различных условиях не могут быть полностью одинаковыми, что воплощается в фенотипической гетерогенности популяции фибробластов. В таком случае ставится под сомнение единство фибробластического дифферона, под которым, по всей видимости, следует понимать несколько гистогенетически различных рядов, представителей которых на отдельных этапах дифференцировки объединяет сходный фенотип «фибробласта».

Предположение о развитии фибробластов из различных источников прослеживается в двух монографиях (Хрущов, 1976; Серов, Шехтер, 1981) и рассматривается как генетическая основа фенотипической разнородности этих клеток. В частности, Хрущов (1976) на основании анализа обширных экспериментальных данных, динамики изменения численности меченных ^3H -тимидином фибробластов в очаге асептического воспаления (пик к 4-м сут и плавное снижение до минимального уровня к концу 2-й нед), а также присутствия на поздних сроках клеток с интенсивной неразведенной ядерной меткой разделил всю совокупность фибробластов на два типа. К первому — наиболее многочисленному — он отнес короткоживущие фибробласты, характеризующиеся высокой секреторной активностью и названные так из-за интенсивной пролиферации. Оставшаяся часть (долгоживущие фибробласты) отличалась значительно меньшей активностью синтетических процессов и составляла второй, защитно-трофический, тип. Автор предположил, что в основе этого разделения лежит различное происхождение, считая наиболее вероятным развитие фибробластов второго типа из местных камбиальных резервов, что было подтверждено в исследовании Ланге (1975).

Серов и Шехтер (1981) разделили дифференцированные фибробласты на клетки с умеренной продукцией коллагена (в зрелой РВСТ) и с интенсивной за счет в 2 раза большей ГЭПС (в основном в зонах репаративной регенерации). При соотношении данных Серова, Шехтера (1981) и Хрущова (1976) можно предположить, что короткоживущая популяция тождественна популяции, активно секретирующей коллаген, а долгоживущая — клеткам с более низким уровнем секреции.

Морфофункциональная гетерогенность фибробластов

Т к а н и. Морфофункциональные различия фибробластов, прослеживающиеся с эмбриогенеза, характеризуются неодинаковыми свойствами клеток, полученных из разных анатомических областей (участков как отдельных органов, так и тканей в пределах одного органа). В част-

ности, различаются популяции, локализованные в подкожной жировой клетчатке и межмышечной соединительной ткани (Хлопин, 1946), субэндотелиальном слое внутренней оболочки сосудов и т. д. (Щелкунов, 1935). Основа такой гетерогенности — варибельность экспрессии генома, продиктованная биологической целесообразностью. Так, фибробласты дермы у плода активно продуцируют коллагены I и V типов, обеспечивающие прочность кожных покровов, чем отличаются от фибробластов легких. Однако и те и другие характеризуются высоким уровнем экспрессии коллагена IV типа — основного компонента базальной мембраны. Кроме того, фибробласты различных анатомических областей характеризуются специфическим вариантом гена *hox* (Chang et al., 2002), отвечающим за формирование так называемой позиционной памяти по передне-задней и иным осям организма (Tabin, 1992; Krumlauf, 1994). Другим примером служат различия в организации цитоскелета у различных популяций фибробластов, полученных из нормальной, рубцово измененной кожи и кожи плода, при культивировании *in vitro* в одинаковых условиях (Юдинцева и др., 2008).

Показано, что полученные из разных анатомических участков эмбриональные и постнатальные фибробласты сохраняют основные функциональные различия, установленные *in vivo*, и при культивировании в стандартных условиях *in vitro* (Chang et al., 2002). Этот факт исследователи связали с устойчивостью гетерогенности и топографической дифференцировки. Однако факт сохранения специфики функционального профиля *in vitro* может быть объяснен и с другой позиции: уровень экспрессии различных генов, а вместе с тем и функциональная активность клеток изменяются лишь в ответ на коррекцию комплекса факторов микроокружения (биологически активных веществ, межклеточных контактов), воспроизведение которых в полном объеме невозможно искусственным путем, а не в ответ на прекращение исходных стимулирующих влияний, которое стабилизирует фенотип клеток *in vitro*. Выявленные признаки морфофункциональной гетерогенности и топографической дифференцировки фибробластов, а именно их межиндивидуальные, межорганые, внутриорганные (пространственно-трехмерные) и онтогенетические различия, дают некоторым авторам основания к выделению самостоятельного дифференционного звена — органоспецифичных соединительнотканых клеток (Омельяненко, Слуцкий, 2009).

Таким образом, популяция фибробластов гетерогенна, и это проявляется еще в эмбриогенезе и сохраняется в постнатальном периоде, что, возможно, обусловлено происхождением из разных источников. При этом пока не установлены значимые различия в функциональном и иммунофенотипическом профилях популяций фибробластов, происходящих из разных костномозговых предшественников, во многом из-за того, что вопрос в такой постановке до недавнего времени исследователями не ставился. Однако выделяют приблизительно равные по численности популяции фибробластов CD90⁺ и CD90⁻, характеризующиеся сходным уровнем продукции коллагенов и виментина, но различающиеся по экспрессии некоторых цитокинов (в частности, CD90⁺ клетки в большей степени секретируют ИЛ-6) (Borrello, Phipps, 1996), что указывает на различия и в функциональном отношении. CD90 является одной из трех обязательных поверхностных молекул ММСК и не экспрессируется ГСК, поэтому, возможно, фибробласты CD90⁺ происходят из ММСК, а CD90⁻ — из ГСК.

Подобные рассуждения ведут к возникновению ряда дополнительных вопросов. В частности: имеются ли промежуточные клеточные типы, связывающие костномозговые предшественники с фибробластами «периферических» тканей? Если таковые имеются, то что они собой представляют? Каковы молекулярные механизмы мобилизации и миграции гемопоэтических предшественников фибробластов? Возможно ли пополнение местных камбиальных резервов костномозговыми, и наоборот?

Периферическая кровь. В большинстве литературных источников упускается вопрос о том, что представляют собой клетки фибробластического дифферона, мигрирующие из костного мозга в ткани через кровеносное русло, различаются ли они в зависимости от вида стволовой клетки, от которой происходят.

Впервые Максимов (Maximow, 1928, 1929) в опытах *in vitro* наблюдал развитие фибробластов из ядросодержащих клеток крови, названных им полибластиами. Автор описывает также превращение части лимфоцитов и моноцитов в фибробластоподобные клетки, образующие сетевидные структуры за счет контакта отростков. На определенных этапах эти изменения были обратимы, однако впоследствии «закреплялись». Выявлялись учащение митозов (Maximow, 1928), не характерных для дифференцированных клеток крови, и синтез компонентов волокнистого межклеточного матрикса (Maximow, 1929). Конечно, сейчас очевидно, что в этих исследованиях речь шла, скорее всего, о каком-то отдельном типе клеток, циркулирующих в кровотоке, лишь на светооптическом уровне сходных с мононуклеарами крови.

Хлопин (1946) обратил внимание на то, что часть агранулярных клеток крови, лимфы и брюшинного экссудата способны к превращению в оседлые отростчатые клетки типа фибробластов, синтезирующих компоненты внеклеточного матрикса.

За рубежом первые аналогичные публикации связаны прежде всего с трудами ученика Максимова (Bloom, 1928), а основная часть работ датируется 1960-ми годами (Cronkite et al., 1959; Gillman, Wright, 1966). Однако и в этих исследованиях на основании морфологических данных предшественники фибробластов, попадающие в очаг воспаления из сосудистого русла, трактовались как клетки крови.

Хрущов провел опыт с трансплантацией 1—3-суточного меченого ³H-тимидином асептического воспалительного инфильтрата, в котором еще не регистрировались фибробласты, «немеченому» животному. В 1-е сут (момент трансплантации) в очаге воспаления фибробласты с тимидиновой меткой также еще не определялись, однако к концу 1-й нед они были обнаружены и несли ядерную метку, что свидетельствует о том, что предшественники фибробластов, на светооптическом уровне неотличимые от иммунокомпетентных клеток, устремляются вместе с ними в зону дефекта непосредственно в ответ на повреждение.

Недавно сформировалась концепция о «фиброцитах периферической крови» — малодифференцированных клетках, получаемых из кровотока и способных к развитию в фибробластическом направлении (Bucala et al., 1994; Chesney, Bucala, 1997, 2000; Abe et al., 2001; Schmidt et al., 2003). Несмотря на широкую распространенность данного термина, с позиции классической гистологии он некорректен, так как под фиброцитами понимают терминальные малоактивные звенья фибробластической линии, не способные к пролиферации и дифференцировке. В этой связи представляется более рациональным термин «фибробластоподобные клетки периферической крови»

(ФКПК). Численность их фракции составляет около 0.5—1.0 % от общего количества ядродержащих клеток крови (Chesney et al., 1998; Abe et al., 2001).

Несмотря на установление ряда морфофункциональных особенностей ФКПК, их происхождение и точное положение в структуре дифференной организации остается дискуссионным, хотя в новейших работах весьма обоснованно для них уже предложен особый уровень в составе дифферона — циркулирующие или мобильные соединительнотканые клетки (Омельяненко, Слуцкий, 2009). Известно, что они адгезируются к поверхности культурального пластика, что в совокупности с иммунофенотипическими особенностями и дифференцировочными потенциальными является одним из регламентированных критериев ММСК (Dominici, 2006). Однако методом иммуногистохимического анализа показано, что ФКПК экспрессируют CD34, характерный главным образом для клеток гемопоэтического ряда, в сочетании с HLA-DR, общим лейкоцитарным антигеном CD45RO, и CD13, свойственным миелоидным клеткам. Они синтезируют адгезионные молекулы, характерные для клеток крови, — CD11a, CD54, CD58, CD11b и CD18 (Bucala et al., 1994; Chesney, Bucala, 1997; Abe et al., 2001). В то же время ФКПК не экспрессируют маркеры моноцитов (макрофагов) или В-лимфоцитов (CD14, CD16 и CD19), антигены дендритных клеток и их предшественников (CD1a, CD10, CD25 и CD38) (Abe et al., 2001), однако имеют потенциал антигенпрезентирующих клеток, так как стимулируют антигензависимую пролиферацию Т-лимфоцитов, уровень которой практически соответствует индуцированному дендритными клетками (Chesney, Bucala, 1997).

Особенности поверхностного иммунофенотипа с определенной вероятностью свидетельствуют о гемопоэтическом происхождении ФКПК, а наличие ряда адгезивных молекул, свойственных для клеток крови, вероятнее всего, продиктовано необходимостью циркуляции в кровотоке, последующей адгезии к эндотелию сосудов и выхода в периферические ткани. Тот факт, что при культивировании *in vitro* ФКПК экспрессируют коллагены I и III типов и виментин, может свидетельствовать о том, что индуктором проявления фибробластического фенотипа является адгезия (в данном случае — к поверхности культурального пластика). Более того, миграция в участки повреждения тканей, определяющая вовлечение их в процессы формирования как нормальных, так и патологических соединительнотканых рубцов (Abe et al., 2001), а также способность к непосредственной дифференцировке в фибробласты и миофибробласты (Chesney et al., 1997; Abe et al., 2001; Schmidt et al., 2003; Quan et al., 2006) позволяют считать, что ФКПК являются циркулирующим в кровотоке пулом предшественников фибробластов, по всей видимости, дифференцировавшихся из ГСК.

Существует и противоположное мнение, сторонники которого считают обоснованным происхождение ФКПК из ММСК. В частности, проведены эксперименты на мышах по трансплантации популяции мужских ГСК летально облученной женской особи; после этого подкожно внедряли в организм реципиента «раневую камеру», из которой впоследствии выделяли фракции мононуклеаров, и выполняли анализ ДНК для определения специфического для мужского генотипа гена *stx* (Bucala et al., 1994). Оказалось, что он выявляется только в генетическом материале фракции CD34⁺, коллаген I иммунокомпетентных клеток, что подтверждает происхождение их из ГСК донора, а CD34⁺, коллаген I⁺ фибробластоподобных клеток

не экспрессировали ген *stx*, что позволило подтвердить их развитие из клеток реципиента — женской особи (Bucala et al., 1994). В этой связи авторы предположили, что ФКПК происходят из радиорезистентных фракций костномозговых или экстракорпоральных прогениторных клеток. Однако результаты этого исследования можно интерпретировать и по-другому. С позиции биологической целесообразности в условиях опустошения костного мозга облучением приоритетным направлением «использования» донорских ГСК организмом является восполнение форменных элементов крови, а не заживление повреждения кожного покрова.

Установлено, что полученные из крови «фибробласты» секретируют ряд α -хемокинов (макрофагальные воспалительные протеины 1 α и 1 β , моноцитарный протеин 1 хемотаксиса) (Chesney et al., 1998), являющихся хемоаттрактантами для Т-лимфоцитов (Schall et al., 1993), и некоторые β -хемокины (ИЛ-8 и онкоген роста α), уровень продукции которых повышался при добавлении в среду провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β или фактора некроза опухоли- α (ФНО- α). При этом клетки начинали синтезировать также М-КСФ, регулирующий дифференцировку моноцитов в макрофаги, и ИЛ-6, влияющий на пролиферацию лимфоцитов, а также ИЛ-10, обладающий противовоспалительной активностью, воздействуя на тучные клетки, Т- и В-лимфоциты (Tworek, Kuna, 2005). Указанные цитокины характерны для ранних стадий раневого процесса (Ford et al., 1989; Kishimoto et al., 1992). Кроме того, была показана экспрессия трансформирующего фактора роста β 1 и ФНО- α при внесении в культуральную среду ИЛ-1 β вместе со снижением синтеза коллагена I типа. Полученные из грануляционной ткани заживающей кожной раны фибробластоподобные клетки CD34⁺ экспрессировали тот же спектр цитокинов в сочетании с провоспалительными, а также ФРФ и фактор роста тромбоцитов А (ФРТ-А), экспрессии которых не наблюдались у клеток, полученных непосредственно из крови. При этом продукция ИЛ-6 не определялась. Важно, что среди общего числа мононуклеаров, инфильтрирующих соединительнотканый регенерат, CD34-позитивные ФКПК и их производные составляют около 10 % и что они определяются также в «рубцовой ткани» (Bucala et al., 1994).

Помимо ФКПК в периферической крови обнаружены ближайшие «потомки» ММСК, адгезирующиеся к поверхности лабораторного пластика, а также способные к дифференцировке как в фибробластическом, так и в остеобластическом, хондробластическом и адипоцитарном направлениях (Kuznetsov et al., 2001, 2007). Методом иммуногистохимического анализа показана экспрессия остеоонектина, α -гладкомышечного актина, CD44, CD106 и CD29, обуславливающих иммунофенотипическое сходство с ММСК, при этом клетки не экспрессируют гемопоэтических маркеров (CD45/CD14). В то же время у них не выявлен общепринятый маркер ММСК — Stro-1 (Kuznetsov et al., 2001), отсутствие которого может быть связано с потерей его биологической значимости при выходе клеток в кровеносное русло, а также в условиях характерного для крови микроокружения, отличного от костномозгового. В общей совокупности указанные особенности (адгезия к поверхности культурального пластика, дифференцировка в трех ортодоксальных направлениях и особенности иммунофенотипа) позволяют отнести циркулирующие в кровотоке предшественники соединительных тканей к ММСК.

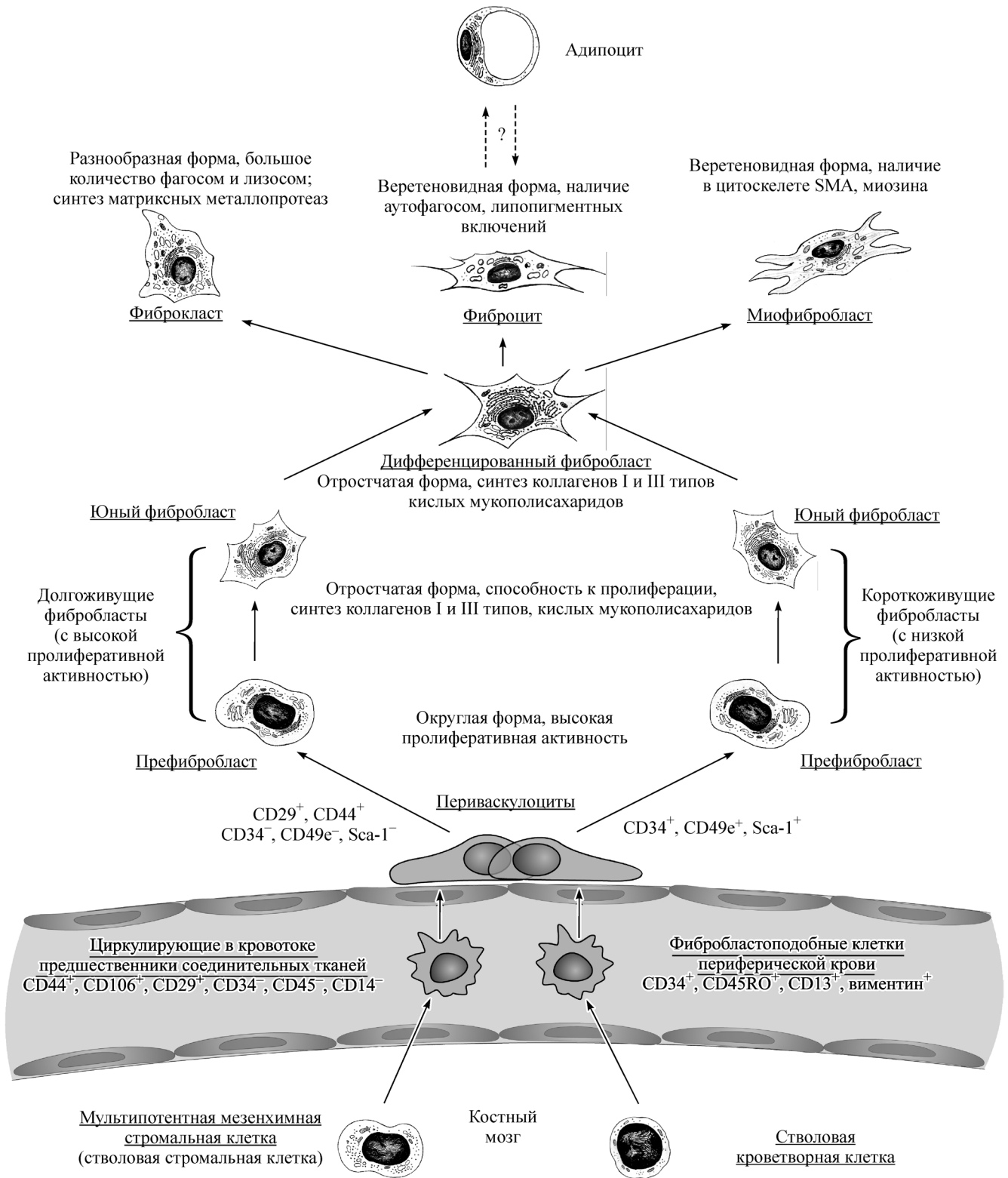


Рис. 2. Схема фибробластического дифферона, составленная с учетом современных данных.

Таким образом, в сосудистом русле представителями «гематогенной» ветви дифферона фибробластов являются ФКПК, а «мезенхимной» — ММСК. При этом представляет определенный интерес установление механизмов, индуцирующих вовлечение тех или иных костномозговых предшественников фибробластов в процесс репаративной регенерации.

Взаимосвязь гетерогенных популяций фибробластов

Одной из наименее изученных является проблема функциональной взаимосвязи двух источников фибробластов — костномозговых предшественников и тканевых камбиальных резервов, представленных периваскулоци-

тами. Периваскулоциты являются достаточно разнородной в иммунофенотипическом отношении популяцией. Показано, что большинство этих клеток экспрессируют CD44 (рецептор к гиалуронату) и CD29 (β 1-цепь интегрина), однако разделяются по продукции гемопоэтических маркеров — CD34, Sca-1 и CD49e (α 5-цепь интегрина) (Da Silva et al., 2006). В этой связи представляется возможным пополнение популяции местных малодифференцированных клеток, истощающейся в результате повреждения тканей, воспаления и последующей активной репаративной регенерации, за счет мигрировавших из костного мозга ММСК и ФПК. В пользу этого положения свидетельствуют сходные дифференцировочные потенции периваскулоцитов и ММСК, а в части, касающейся фибробластической дифференцировки, — с ГСК.

Своеобразное перекрытие функции ММСК и ГСК как источников «новых» фибробластов в очаге повреждения служит, возможно, основой надежности репаративных процессов в тканях организма. В этом случае возникает вопрос относительно общности или различия механизмов мобилизации и миграции их ближайших производных из костного мозга.

Описаны два варианта хоуминга фибробластов: локальное направленное движение *in vivo* и *in vitro*, обеспечиваемые работой цитоскелета, а также системное — перемещение в кровотоке с последующим преодолением гистогематического барьера, например, к очагу воспаления. По всей видимости, клетки, уже находящиеся в соединительной ткани, способны к миграции лишь в ее пределах за счет плазмалеммы, не содержащей десмосом, и микрофиламентов, способных к сокращению (Зуфаров и др., 1979; Юрина, Радостина, 1990). Однако фибробласты, происходящие из костномозговых источников, не имеют иного пути, кроме миграции в кровотоке с дальнейшим хемотаксисом через стенку сосудов и межклеточное вещество.

Вопрос о мобилизации и миграции костномозговых предшественников фибробластов нашел отражение во многих исследованиях. Есть основания полагать, что при альтерации тканей и запуске каскада воспалительных сигналов по сходным механизмам в очаг повреждения устремляются и иммунокомпетентные клетки, и предшественники фибробластов — дериваты ГСК и ММСК. Для ГСК помимо гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и фактора стромального происхождения 1 (ФСП-1) (Oberlin et al., 1996; Levesque, Winkler, 2008) как индукторов мобилизации установлены оси хемотаксиса: фактор стволовых клеток и его рецептор (c-Kit) (Möhle et al., 1999; Nakamura et al., 2004), фактор роста гепатоцитов (ФРГ) и его рецептор (c-Met) (Ratajczak, 1997), вовлеченные в процессы мобилизации клеток в кровеносное русло. Хоуминг ММСК из костного мозга осуществляется также под действием миграционных осей ФСП-1 и его рецептора (CXCR4) (Wynn et al., 2004), ФРГ и c-Met (Son et al., 2006), а также сосудистого фактора роста эндотелия (Beckermann et al., 2008), тромбоцитарного и инсулиноподобного (I) факторов роста (Mishima et al., 2008). Соответствие индукторов мобилизации ГСК и ММСК, по всей видимости, обуславливают общность механизмов миграции промежуточных клеточных форм фибробластического дифферона в кровотоке независимо от вида стволовой клетки — их предшественницы. В частности, показана экспрессия ФКПК рецептора хемокина вторичных лимфоидных тканей (CCR7) (Abe et al., 2001) и CXCR4 (Oberlin et al., 1996; Saeki et al., 1999; Rossi, Zlotnik, 2000; Serra et al., 2004). При этом одни исследователи установи-

ли, что миграция ФКПК осуществляется только в ответ на воздействие при введении в культуральную среду или внутривенной инъекции в модели на мышях хемокина вторичных лимфоидных тканей, т. е. работает лишь миграционная ось SLC/CCR7, характерная для Т-лимфоцитов и дендритных клеток (Saeki et al., 1999). В других работах выявлено значительное снижение количества мигрирующих ФКПК при блокаде CXCR4, что свидетельствует в пользу его значимости для хоуминга (Lama, Phan, 2006). Использование миграционной оси ФСП-1/CXCR4 характерно также для циркулирующих в кровотоке предшественников соединительных тканей, происходящих из ММСК (Yu et al., 2003).

В настоящее время пристальное изучение вопросов мобилизации и миграции костномозговых предшественников фибробластов рассматривается исследователями лишь как своего рода подготовительный этап репаративной регенерации. Однако возможность пополнения при этом местных камбиальных резервов (долгоживущей популяции фибробластов короткоживущей, по терминологии Хрущова) остается без внимания.

На основании изложенных данных может быть представлена обновленная схема дифферона фибробластов (рис. 2).

Заключение

Целесообразно выдвинуть предположение о том, что предшественники фибробластов из костномозговых ниш через сосудистое русло мигрируют в ткани. При этом они временно находятся в периваскулярной нише, причем данный процесс осуществляется в физиологических условиях и наиболее активен при необходимости реализации процессов репаративной регенерации. По мере продвижения от стенки сосудов в глубь тканей к очагу повреждения большинство клеток дифференцируется, а часть клеток-предшественниц занимает периваскулярные ниши, пополняя местный камбиальный резерв. Этот клеточный трафик сопровождается последовательной сменой тканевых ниш, в каждой из которых происходят закономерные процессы пролиферации и (или) дифференцировки фибробластоподобных клеток.

Таким образом, при анализе многочисленных разрозненных данных о происхождении, гетерогенности, миграции, дифференцировочном потенциале и других фундаментальных свойствах фибробластов становится очевидным, что общим термином «популяция фибробластов» определяется несколько гистогенетически различных групп клеток. Однако объединенные общностью выполняемой функции, попадая в сходные условия микроокружения тех или иных тканевых ниш (кровооток, периваскулярная ниша, периферические ткани, очаг воспаления), эти гистогенетически разнородные клетки приобретают сходный по совокупности морфофункциональных свойств фенотип из-за сходного профиля экспрессии генома.

Подобный взгляд не противоречит концепции дифферонной организации тканей, но придает этому понятию динамические характеристики.

Список литературы

Данилов Р. К. 2001. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. Руководство по гистологии. Т. 1. СПб.: СпецЛит. 495 с.

- Заварзин А. А. 1938. Курс гистологии и микроскопической анатомии. Л.: Гос. изд-во мед. лит.-ры. 634 с.
- Заварзин А. А., Щелкунов С. И. 1954. Руководство по гистологии. Л.: Ленмедгиз. 699 с.
- Зуфаров К. А., Тухтаев К. Р., Юлдашев А. Ю. 1979. Лейкоциты и клетки рыхлой соединительной ткани (ультраструктурные и функциональные аспекты). Ташкент: ФанУзССР. 126 с.
- Иванов-Смоленский А. А., Грошева А. Г. 1978. Гетерологические сыворотки к стромальным механоцитам костного мозга. Бюл. эксперим. биол. мед. 61 : 451—454.
- Клишов А. А. 1984. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина. 232 с.
- Ланге М. А. 1975. Авторадиографическое исследование происхождения и обновления фибробластоподобных элементов очага новообразования соединительной ткани: Автореф. канд. дис. М.: 19 с.
- Максимов А. А. 1918. Основы Гистологии. Часть II. Петроград: Издание К. Л. Риккера. 624 с.
- Михаилов В. П. 1980. Мезенхима. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Изд. 3-е. М.: Сов. энциклопедия. 14 : 496.
- Одинцова И. А. 2004. Гистологические критерии заживления кожно-мышечной раны в эксперименте. В кн.: Труды Военно-медицинской академии. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей. СПб.: ВМедА. 257 : 88—93.
- Одинцова И. А. 2004. Регенерационный гистогенез в кожно-мышечной ране (экспериментально-гистологическое исследование): Автореф. докт. дис. СПб., 34 с.
- Омельяненко Н. П., Слущкий Л. И. 2009. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: Известия. 1 : 380 с.
- Серов В. В., Шехтер А. Б. 1981. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина. 312 с.
- Фриденштейн А. Я., Куралесова А. И. 1971. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга радиохимер. Анализ методом гетеротропной трансплантации. Онтогенез. 2 (5) : 458—465.
- Хилова Ю. К. 2004. Регенерация дермы при огнестрельных повреждениях в свете новых представлений о гистионе. В кн.: Труды Военно-медицинской академии. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей. СПб.: ВМедА. 257 : 77—87.
- Хлопин Н. Г. 1946. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. Л.: Изд-во АН СССР. 492 с.
- Хрущов Н. Г. 1976. Гистогенез соединительной ткани: экспериментальные исследования происхождения фибробластов. М.: Наука. 118 с.
- Щелкунов С. И. 1935. Интима мелких артерий и вен. Архив биол. наук. 37 (5) : 609—637.
- Юдинцева Н. М., Блинова М. И., Пинаев Г. П. 2008. Особенности организации цитоскелета у фибробластов нормальной, рубцовой и эмбриональной кожи человека, распластанных на белках внеклеточного матрикса. Цитология. 50 (10) : 861—867.
- Юрина Н. А., Радостина А. И. 1990. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани: монография. М.: Изд-во УДН. 322 с.
- Abe R., Donnelly S. C., Peng T., Bucala R., Metz C. N. 2001. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites. J. Immunol. 166 : 7556—7562.
- Beckermann B. M., Kallifatidis G., Groth A., Frommhold D., Apel A., Mattern J., Salnikov A.V., Moldenhauer G., Wagner W., Diehlmann A., Saffrich R., Schubert M., Ho A.D., Giese N., Büchler M. W., Friess H., Büchler P., Herr I. 2008. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. Br. J. Cancer. 99 (4) : 622—631.
- Bloom W. 1928. Mammalian lymph in tissue culture. From lymphocyte to fibroblast. Arch. Exp. Zellforsch. 5 : 268—308.
- Borrello M. A., Phipps R. P. 1996. Differential Thy-1 expression by splenic fibroblasts defines functionally distinct subsets. Cell Immunol. 173 : 198—206.
- Boxman I., Lowik C., Aarden L., Ponc M. 1993. Modulation of IL-6 production and IL-1 activity by keratinocyte-fibroblast interaction. J. Invest. Dermatol. 101 : 316—324.
- Brandes D., Anton E. J. 1969. An electron microscopic cytochemical study of macrophages during uterine involution. Cell Biol. 41(2) : 450—461.
- Bucala R., Spiegel L. A., Chesney J., Hogan M., Cerami A. 1994. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. Mol. Med. 1 : 71—81.
- Chang H. Y., Chi J. T., Dudoit S., Bondre C., van de Rijn M., Botstein D., Brown P.O. 2002. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 99 : 12877—12882.
- Chesney J., Bacher M., Bender A., Bucala R. 1997. The peripheral blood fibrocyte is a potent antigen-presenting cell capable of priming naive T cells *in situ*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 94 : 6307—6312.
- Chesney J., Bucala R. 1997. Peripheral blood fibrocytes: novel fibroblast-like cells that present antigen and mediate tissue repair. Biochem. Soc. Trans. 25 : 520—524.
- Chesney J., Bucala R. 2000. Peripheral blood fibrocytes: mesenchymal precursor cells and the pathogenesis of fibrosis. Curr. Rheumatol. Rep. 2 : 501—505.
- Chesney J., Metz C., Stavitsky A., Bacher M., Bucala R. 1998. Regulated production of type I collagen and inflammatory cytokines by peripheral blood fibrocytes. J. Immunol. 160 : 419—425.
- Comings D. E., Okada T. A. 1970. Electron microscopy of human fibroblasts in tissue culture during logarithmic and confluent stages of growth. Exp. Cell Res. 61 : 295—301.
- Conget P. A., Minguell J. J. 1999. Phenotypic and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. J. Cell Physiol. 181 : 67—73.
- Cronkite E., Bond V., Fliender T., Rubini J. R. 1959. The use of tritiated thymidine in the study of DNS synthesis and cell turnover in hemopoietic tissues. Lab Invest. 8 : 263—275.
- Da Silva L. M., Chagastelles P. C., Nardi N. B. 2006. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J. Cell Sci. 119 : 2204—2213.
- Dominici M. 2006. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller, I. Slaper-Cortenbach, F. Marini, D. Krause, R. Deans, A. Keating, D. Prockop, E. Horwitz. Cytotherapy. 8 : 315—317.
- Dunphy J. E., Udupa K. N. 1955. Chemical and histochemical sequences in the normal healing of wound. New Eng. J. Med. 253 : 847—851.
- Ebihara Y., Masuya M., Larue A. C., Fleming P. A., Visconti R. P., Minamiguchi H., Drake C. J., Ogawa M. 2006. Hematopoietic origins of fibroblasts. II. *In vitro* studies of fibroblasts, CFU-F, and fibrocytes. Exp. Hematol. 34 : 219—229.
- Fernyhough M. E., Okine E., Hausman G., Vierck J. L., Dodson M. V. 2007. PPARgamma and GLUT-4 expression as developmental regulators/markers for preadipocyte differentiation into an adipocyte. Domest. Anim. Endocrinol. 33 : 367—378.
- Ford H. R., Hoffman R. A., Wing E. J., Magee D. M., McIntyre L., Simmons R. L. 1989. Characterization of wound cytokines in the sponge matrix model. Arch. Surg. 124 : 1422—1428.
- Friedenstein A. J., Chailakhyan R. K., Gerasimov U. V. 1987. Bone marrow osteogenic stem cells: *in vitro* cultivation and transplantation in diffusion chambers. Cell Tissue Kinet. 20 : 263—272.
- Friedenstein A. J., Deriglasova U. F., Kulagina N. N., Panasuk A. F., Rudakova S. F., Luria E. A., Ruadkow I. A. 1974. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the *in vitro* colony assay method. Exp. Hematol. 2 : 83—92.
- Gabbiani G., Le Lous M., Bailey A. 1976. Collagen and myofibroblasts of granulation tissue. A chemical, ultrastructural and immunologic study. Virchows Arch. Abt. B. Zellforsch. 21 : 133—145.
- Gabbiani G., Majno G., Ryan G. B. 1973. The fibroblast as a contractile cell: the myofibroblast. In: Biology of fibroblast. London: Acad. Press. 139—154.

- Gillman T., Wright L. J. 1966. Autoradiographic evidence suggesting *in vivo* transformation of some blood mononuclears in repair and fibrosis. *Nature*. 209 : 1086—1090.
- Horwitz E. M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F. C., Deans R. J., Krause D. S., Keating A. 2005. Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 7 : 393—395.
- Kishimoto T., Akira S., Taga T. 1992. Interleukin 6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science*. 258 : 593—597.
- Krumlauf R. 1994. Hox genes in vertebrate development. *Cell*. 78 : 191—201.
- Kuznetsov S. A., Mankani M. H., Gronthos S., Satomura K., Bianco P., Robey P. G. 2001. Circulating skeletal stem cells. *J. Cell Biol.* 153 : 1133—1140.
- Kuznetsov S. A., Mankani M. H., Leet A. I., Ziran N., Gronthos S., Robey P. G. 2007. Circulating connective tissue precursors: extreme rarity in humans and chondrogenic potential in guinea pigs. *Stem Cells*. 25 : 1830—1839.
- Lama V. N., Phan S. H. 2006. The extrapulmonary origin of fibroblasts: stem/progenitor cells and beyond. *Proc. Amer. Thorac. Soc.* 3 : 373—376.
- LaRue A. C., Masuya M., Ebihara Y. 2006. Hematopoietic origins of fibroblasts: I. *In vivo* studies of fibroblasts associated with solid tumors. *Exp. Hematol.* 34 : 208—218.
- Levesque J. P., Winkler I. G. 2008. Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 13 : 53—58.
- Luse S. A., Hutton R. 1964. An electron microscopic study of the fate of collagen in the post-partum rat uterus. *Anat. Rec.* 148 : 308.
- Marchese C., Felici A., Visco V., Lucania G., Igarashi M., Picardo M., Frati L., Torrisi M. R. 2001. Fibroblast growth factor 10 induces proliferation and differentiation of human primary cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 116 : 623—628.
- Marion N. W., Mao J. J. 2006. Mesenchymal stem cells and tissue engineering. *Meth. Enzymol.* 420 : 339—361.
- Martin G. R., Layman D. L., Narayanan A. S., Nigra T. P., Siegel R. C. 1971. Collagen synthesis by cultured human fibroblasts. *Isr. J. Med. Sci.* 7 : 455—456.
- Maximow A. A. 1927. Bindegewebe und blutbildende Gewebe. *Handb. d. mikr. Anat. herausg. von W. v. Möllendorff. Berlin: Springer.* 2 : 232—284.
- Maximow A. A. 1928. Cultures of blood leucocytes. From lymphocyte and monocyte to connective tissue. *Arch. Exp. Zellforsch.* 5 : 169—268.
- Maximow A. A. 1929. Ueber die Entwicklung argurophiler und kollagenen Fasern in kulturen von erwachsenem säugetiergewebe. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 17 : 625—669.
- Meyer K. 1972. Mucopolysaccharides and connective tissue. *Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol.* 2 : 5—9.
- Mishima Y., Lotz M. 2008. Chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* 26 : 1407—1412.
- Möhle R., Bautz F., Rafii S., Moore M. A., Brugger W., Kanz L. 1999. Regulation of transendothelial migration of hematopoietic progenitor cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 872 : 176—185.
- Movat H. Z., Fernando N. V. 1962. The fine structure of connective tissue. The fibroblast. *Exp. Mol. Pathol.* 1 : 509—534.
- Nakamura Y., Tajima F., Ishiga K., Yamazaki H., Oshimura M., Shiota G., Murawaki Y. 2004. Soluble c-kit receptor mobilizes hematopoietic stem cells to peripheral blood in mice. *Exp. Hematol.* 32 : 390—396.
- Oberlin E., Amara A., Bachelier F., Bessia C., Virelizier J. L., Arenzana-Seisdedos F., Schwartz O., Heard J. M., Clark-Lewis I., Legler D. F., Loetscher M., Baggiolini M., Moser B. 1996. The CXCR chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusion and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature*. 382 : 833—835.
- Oehmichen M. 1973. Demonstration of hematogenous origin of fibroblasts by parabiosis. *Experientia*. 29 : 841—842.
- Ogawa M., LaRue A. C., Drake C. J. 2006. Hematopoietic origin of fibroblasts/myofibroblasts: its pathophysiologic implications. *Blood*. 108 : 2893—2896.
- Prockop D. J. 1997. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*. 276 : 71—74.
- Quan T. E., Cowper S. E., Bucala R. 2006. The role of circulating fibrocytes in fibrosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 8 : 145—150.
- Ratajczak M. Z., Marlicz W., Ratajczak J., Wasik M., Machalinski B., Carter A., Gewirtz A. M. 1997. Effect of hepatocyte growth factor on early human hematopoietic cell development. *Br. J. Haematol.* 99 : 228—236.
- Ross R. 1968. The fibroblast and wound repair. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 43 : 51—96.
- Ross R., Everett N., Tylor R. 1970. Wound healing and collagen formation. The origin of the wound fibroblast studied in parabiosis. *J. Cell Biol.* 44 : 645—654.
- Rossi D., Zlotnik A. 2000. The biology of chemokines and their receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 18 : 217—242.
- Saeki H., Moore A. M., Brown M. J., Hwang S. T. 1999. Cutting edge: secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) and CC chemokine receptor 7 (CCR7) participate in the emigration pathway of mature dendritic cells from the skin to regional lymph nodes. *J. Immunol.* 162 : 2472—2475.
- Schall T. J., Bacon K., Camp R. D., Kaspari J. W., Goeddel D. V. 1993. Human macrophage inflammatory protein alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta chemokines attract distinct populations of lymphocytes. *J. Exp. Med.* 177 : 1821—1826.
- Schmidt M., Sun G., Stacey M. A., Mori L., Mattoli S. 2003. Identification of circulating fibrocytes as precursors of bronchial myofibroblasts in asthma. *J. Immunol.* 171 : 380—389.
- Serra H. M., Baena-Cagnani C. E., Eberhard Y. 2004. Is secondary lymphoid-organ chemokine (SLC/CCL21) much more than a constitutive chemokine? *Allergy*. 59 : 1219—1223.
- Slavin B. G. 1972. The cytophysiology of mammalian adipose cells. *Int. Rev. Cytol.* 33 : 297—334.
- Smola H., Thiekkotter G., Fusenig N. 1993. Mutual induction of growth factor gene expression by epidermal-dermal cell interaction. *J. Cell Biol.* 122 : 417—429.
- Son B. R., Marquez-Curtis L. A., Kucia M. 2006. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells *in vitro* is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. *Stem Cells*. 24 : 1254—1264.
- Tabin C. J. 1992. Why we have (only) five fingers per hand: hox genes and the evolution of paired limbs. *Development*. 116 : 289—296.
- Tropel P., Noël D., Platet N., Legrand P., Benabid A. L., Berger F. 2004. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from adult mouse bone marrow. *Exp. Cell Res.* 295 : 395—406.
- Tworek D., Kuna P. 2005. The role of interleukin 10 in allergic inflammation. *Pol. Merkur. Lekarski.* 18 : 125—128.
- Usuku G., Gross J. 1965. Morphologic studies of connective tissue resorption in the tail fin of metamorphosing bullfrog tadpole. *Develop. Biol.* 11 : 352—370.
- Waelti E. R., Inaebnit S. P., Rast H. P., Hunziker T., Limat A., Braathen L. R., Wiesmann U. 1992. Co-culture of human keratinocytes on post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells: production of large amounts of interleukin 6. *J. Invest. Dermatol.* 98 : 805—808.
- Wynn R. F., Hart C. A., Corradi-Perni C., O'Neill L., Evans C. A., Wraith J. E., Fairbairn L. J., Bellantuono I. 2004. A small proportion of mesenchymal stem cells strongly express functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. *Blood*. 104 : 2643—2645.
- Yu X., Huang Y., Collin-Osdoby P. 2003. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) recruits osteoclast precursors by inducing chemotaxis, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity, and collagen transmigration. *J. Bone Miner. Res.* 18 : 1404—1418.

IS «FIBROBLAST» A SPECIALIZED CELL OR A FUNCTIONAL CONDITION
OF MESENCHYMAL CELLS DERIVATIVES?

I. J. Bozo,¹ R. V. Deev,¹ G. P. Pinaev²

¹ The S. M. Kirov Military Medical Academy and ² Institute of Cytology RAS, St. Petersburg;
e-mail: romdey@gmail.com

The debatable article is devoted to the analysis of consecutive changes of the notion about the origin, migration, morphofunctional heterogeneity, differentiation and proliferative potential of the basic cells of a connective tissue — fibroblasts. Despite of a plenty of an actual material on this section of cellular biology, till now there is no uniform concept about fibroblasts to a full degree defining their cytogenesis, features of phenotypic answers, and position in differon organization. In this article, the data available in literature are systematized and generalized. The modern outline of fibroblastic differon is offered for the subsequent determination of role and place of its various parts in normal physiological and pathological reactions of connective tissue.

Key words: connective tissue, fibroblast, origin, migration, morphofunctional heterogeneity, differentiation, proliferative potential.