

Методологія наукових досліджень

Scientific research methodology

Шановні колеги! У рубриці „Методологія наукових досліджень” редакція продовжує публікацію матеріалів, що пов’язані з найважливішими аспектами наукової і навчальної діяльності: організаційно-методичним забезпеченням наукових видань, загальними принципами статистичного, біометричного і математичного супроводження досліджень, а також оригінальними методичними підходами вітчизняних і зарубіжних морфологів.

І.С. Хріпков
А.Г. Дудля

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
Дніпро

Надійшла: 18.05.2020

Прийнята: 14.06.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.2.51-57>

УДК 611.018:[37.091.32+37.091.322] – 611.43.

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ВІКОВИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ «ВЛАСНЕ СПОЛУЧНИХ ТКАНИН» В ЛЕКЦІЙНОМУ КУРСІ ТА НА ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТТЯХ З ГІСТОЛОГІЇ

Khripkov I.S.  , **Dudlya A.G.** Methodical approaches to teaching age features of "Connective tissue proper" in a lecture course and on a practical training on histology.

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

ABSTRACT. Understanding of cellular and tissue mechanisms which are the cornerstone of age changes of connective tissue allows to create at students of the first courses idea of realization of trophic, mechanical, protective, adaptive functions during various age periods and to create complete approach to assessment of integrative connective tissue of function during various age periods. In work cytotopographical classification of connective tissue proper is provided, characteristic of a cytotopography and cytophysiology of cells of a fibroblastic differon in age aspect is given, are provided a morph – functional changes of connective tissue in the prenatal and post-natal periods of an ontogenesis. Special attention is devoted to morphogenetic changes of cells of a fibroblastic differon and intercellular matrix of fibrous connective tissue when aging. Age changes of connective tissue are defined by reduction of number and change of a ratio between cell of a fibroblastic differon, decrease in their proliferative and synthetic activity that is followed by changes of quantitative and qualitative structure of an intercellular matrix and it integrative – buffer properties.


Key words: histology, connective tissue proper, fibroblasts, intercellular matrix, age changes.

Citation:

Khripkov IS, Dudlya AG. [Methodical approaches to teaching age features of "Connective tissue proper" in a lecture course and on a practical training on histology]. Morphologia. 2020;14(2):51-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.2.51-57>

 **Khripkov I.S.** 0000-0003-0378-8414

 histoexpert@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

До фундаментальних теоретичних проблем, які вивчає сучасна гістологія відносяться дослідження, присвячені віковим змінам клітин, тканин і органів. Однак в навчальній літературі недостатньо представлена інформація, присвячена морфологічним змінам і пов’язаними з ними функціональними особливостями тканин у віковому

аспекті. Особливий інтерес представляють вікові морфо-функціональні особливості тканин, що виконують інтеграційні функції в організмі. Нам видається важливим розглянути особливості структурної організації, класифікації та функціональних особливостей волокнистих сполучних тканин у віковому аспекті як тканин регуляторів гомеостазу, процесів адаптації та інтеграції сис-

темних функцій організму.

Сполучні тканини - це комплекс тканин мезенхімного походження, які характеризуються різноманітністю клітинних елементів і великим об'ємом міжклітинної речовини, особливою яких є низька потреба в окислювальних процесах [1]. З огляду на органотопографічні особливості, сполучні тканини поділяють на 3 групи: 1. Ембріональні сполучні тканини і сполучні тканини провізорних органів; 2. Внутрішньоорганні та позаорганні сполучні тканини з вираженою трофічною функцією; 3. Сполучні тканини органів з біомеханічною функцією. Органотопографічна класифікація дозволяє врахувати особливості походження, структури і функції клітинних елементів і неклітинних структур сполучної тканини.

Сполучна тканина зародка і його провізорних органів характеризується вираженою асинхронністю розвитку і високими темпами диференціювання, великою кількістю стовбурових клітин і глікозаміногліканів.

Органоспецифічна сполучна тканина утворює сполучнотканинні перегородки, оточує кровоносні судини і створює мікрооточення для головних функціональних компонентів органів. Позаорганна сполучна тканина заповнює простір між органами і представлена волокнистою сполучною тканиною з жировими клітинами і добре розвиненим волокнистим компонентом.

Сполучні тканини органів з біомеханічною функцією входять до складу твердих тканин зуба, зв'язок, сухожилків, хрящів, кісток і дерми шкіри. Вони характеризуються високим вмістом колагенових волокон і здатністю до мінералізації міжклітинного матриксу.

Архітектоніка волокнистих сполучних тканин представлена клітинним компартментом і міжклітинним матриксом. Клітинні елементи створюють і підтримують кількісне співвідношення складу неклітинних структур, а міжклітинний матрикс об'єднує волокнисті структури колагенового і еластичного типу з основною речовиною, та формує інтегративно-буферну систему.

В ембріональному гистогенезі сполучної тканини мезенхіма набуває рис тканинної будови раніше ембріональних зачатків інших тканин. Цей процес в різних органах і системах відбувається неоднаково і залежить від їх неоднакової фізіологічної значущості на різних етапах ембріогенезу. Були встановлені певні закономірності, що дозволяють стверджувати, що сполучна тканина і розташовані на ній епітелії (або інша тканина) складають єдиний комплекс, який починає функціонувати лише з моменту встановлення оптимальних корелятивних зв'язків. Сполучна тканина провізорних органів диференціюється швидше, ніж в органних закладах, що обумовлено потребою у встановленні зв'язку зародка з

материнським організмом (наприклад, плацента) і забезпеченні його розвитку.

Мезенхіма хоріона диференціюється дуже рано. Вже на 1-му місяці вагітності в ворсинках виявляється гіалуронова кислота і хондроїтинсульфати, які синтезуються клітинами типу фібробластів і накопичуються в основній речовині. Найбільша кількість їх міститься в хоріальних ворсинках протягом 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку. На початку 2-го місяця виявляються колагенові волокна, в той час як в тілі зародка їх утворення відбувається пізніше.

На другому місяці розвитку раніше всього починається диференціювання перимедулярної, скелетогенної та шкірної мезенхіми, а також мезенхіми стінки серця і великих кровоносних судин. Цей процес проявляється в зміні концентрації різних полісахаридних сполук в мезенхімі зазначених органів. Слідом за розвитком цих органів диференціюється сполучна тканина легень і травної трубки. Диференціація мезенхіми у зародків людини 2-го місяця життя (11-12 мм довжини) починається зі збільшення кількості глікогену і активності фосфатаз. Надалі в ділянках диференціювання накопичуються глікопротеїни, РНК і білок. У клітинних елементах сполучної тканини шкіри паралельно з інтенсивністю процесу волокнутворення підвищується активність СДГ, ЛДГ і лейцинамінопептидази. Спостерігається залежність динаміки метаболізму сполучної тканини від її розташування в організмі. Асинхронність в диференціюванні сполучної тканини встановлена і в межах одного органу.

Після народження розвиток повноцінної органоспецифічної структури сполучної тканини відбувається під впливом генетичних факторів і мікрооточення. Органна специфічність клітинних елементів визначається в їх формі (веретеноподібна, трохи сплющена, овальна, куляста і т. д.) оптимально пристосованої до функції сполучної тканини або органу, у взаємодії клітинних елементів між собою (клітинні асоціації), в особливості їх внутрішньої будови (склад органел, структура ядра, наявність ферментів і ін.) [2].

Основними клітинами сполучної тканини є фіброласти (родина фіброліоутворюючих клітин), макрофаги (система фагоцитуючих клітин), тучні клітини (тканинні базофіли), плазматичні клітини, адвентиційні клітини. У розвитку сполучної тканини кожного конкретного органу є стовбурові клітини, які дають початок камбіальним сполучнотканинним клітинам (напівстовбуровим клітинам-попередникам). У процесі онтогенезу всі клітини проходять певний шлях згідно генетичної програми, що супроводжується виконанням ними специфічних функцій. Співвідношення в клітинній популяції стовбурових і нестовбурових клітин на кожному етапі онтогенезу буде різним, і ця обставина лежить в основі фенотипичної клональної гетерогенності клітинних

популяції як *in vivo*, так і *in vitro*.

Фібробласти - клітини функціонально ведучого диферона сполучної тканини мають потужний біосинтетичний потенціал: одна диференційована клітина в активному стані здатна синтезувати до 3,5 мільйонів макромолекул проколагену на добу [2].

При розгляді клітин диферона фібробластів нам видається необхідним приділити увагу цітогенезу і цитофізіології кожного клітинного елемента гістогенетичної ряду. Визначення структури фібробластичного диферона є не тільки теоретичним завданням, а має універсальне значення для розуміння морфо-функціональних процесів, що відбуваються на клітинному і тканинному рівнях в нормі і при розвитку патології.

В даний час в якості джерел розвитку фібробластів розглядаються кілька можливих варіантів: місцеві тканинні недиференційовані попередники, мезенхімні мультипотентні стромальні (ММСК) або гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) червоного кісткового мозку [3]. А.А. Максимов (1918) відзначав, що частина клітин мезенхіми дерматомів сомітів, є попередницями фібробластів в пренатальному періоді, розташовуючись навколо капілярів, залишаються в малодиференційованому стані і забезпечують в постнатальному періоді онтогенезу поповнення клітинного складу тканини, яка зменшується в наслідок диференціювання популяції фібробластів [3].

В даний час більшість дослідників визначає ці камбіальні клітини як периваскулоцити (адвентиційні клітини) [4]. Важливо відзначити, що в зарубіжній літературі, часто, під терміном «периваскулоцит» розуміють не тільки адвентиційні клітини, які супроводжують судини і розташовані в контакті з їх зовнішньою стінкою, а й «перипіцити» [5-8], які, по уявленням вітчизняної гістологічної школи, є принципово іншою популяцію клітин, що локалізуються між пластинками базальної мембрани судин [9]. Саме адвентиційні клітини здатні до диференціювання в фібробластичному напрямку, одночасно з остео- та хондробластичним, а також адіпоцитарним, хоча в ряді робіт аналогічний диференціовальний потенціал показаний і для перипіцитів [5-8].

Популяція адвентиційних клітин гетерогенна, про що свідчить імунофенотиповий поділ їх на дві групи по експресії комплексу гемопоетичних маркерів (CD34, Sca-1, CD49e) [10]. Існує думка про походження їх з циркулюючих в кровотоці ММСК і ГСК, поряд з наявністю резидентних периваскулоцитів - можливих «прямих нащадків» мезенхімних клітин [3].

Ключову ж роль в регуляції фізіологічних параметрів сполучної тканини відіграють саме фібробласти [11]. Вони не тільки беруть участь в синтезі факторів росту / цитокінів, матричних металопротеїназ, продукції та організації міжклітинного матриксу (МКМ) сполучної тканини, але

і взаємодіють один з одним і іншими типами клітин, створюючи значний вплив на все клітинне співтовариство тканини [2, 12-14].

Основними функціями фібробластів є [15, 16]:

1. Продукція, організація і оновлення міжклітинної матриксу (МКМ);
2. Регуляція процесу запалення;
3. Участь в загоєнні ран;
4. Регуляція диференціювання епітелію.

Дермальні фібробласти синтезують основні компоненти МКМ [17], будучи основним джерелом металопротеїназ, що розщеплюють компоненти МКМ, вони регулюють самовідновлення МКМ і підтримують його гомеостаз [18]. Безпосередньо взаємодіючи з епітеліальними клітинами [18, 19] і секретиючи різні фактори росту (фактор росту кератиноцитів KGF-1, гранулоцитарно - макрофагальний колоніестимулюючий фактор GM-CSF, інтерлейкіни IL-6, IL-8 [17], фібробласти відіграють ключову роль в регуляції епідермального морфогенезу. Фактор росту TGF β , що секретують фібробласти, протидіє мітотичному ефекту KGF на кератиноцити, а одна з його ізоформ (TGF β 1) стримує ріст епітелію, індукуює диференціювання і апоптоз кератиноцитів [20]. Продукуючи колаген IV типу і ламінін, фібробласти беруть участь у формуванні базальної мембрани [21-23]. Продукуючи і організовуючи колаген, еластин, глікопротеїни та протеолікани, фібробласти забезпечують опорно-механічну функцію тканини, а впливаючи на проникність судин, регулюють трофіку сполучної тканини.

Фібробласти активно беруть участь в ангіогенезі: продукуючи безліч проангіогенних факторів (VEGFs, FGFs, TGF- β 1, HGF / SF і ангіопотетин-1), які індукують диференціювання і міграцію ендотеліальних клітин, вони сприяють утворенню та стабілізації судин [10, 24].

Фібробласти приймають також участь у процесах нейроендокринної регуляції шкіри - вони синтезують різноманітні біологічно активні пептиди, ідентичні таким в центральній нервовій і ендокринній системах, експресують ген гормону росту. У фібробластах виявлені рецептори андрогенів і естрогенів, за допомогою яких здійснюється вплив цих гормонів на шкіру людини.

Важливу роль фібробласти відіграють у підтримці імунітету. Було доведено ключове значення фібробластів в реалізації механізмів взаємодії імунокомпетентних клітин. В умовах *in vitro* показані імуносупресорні та імуномодулюючі властивості фібробластів, а також їх інгібуючу дію на мітогенез і проліферацію Т-клітин [25]. Фібробласти синтезують ряд ключових посередників запалення, одним з яких є фактор транскрипції ядерного фактора родини κ B (NF- κ B), надають активуючий вплив на тканинні базофіли (спільне культивування фібробластів і

мастоцитів супроводжується посиленням продукції останніми гістаміну) [26]. На думку Омеляненко (2009), фібробласти можна розглядати як «сторожові» клітини, які організують відповіді тканини на інфекцію або пошкодження [2].

Істотною є роль фібробластів і в загоєнні ран [16, 25]. Пошкодження шкіри супроводжується змінами в структурі МКМ, механічним стресом і запальними процесами в рані. Ці зміни призводять до активації фібробластів. Мігруючи до місця пошкодження тканини, вони диференціюються в преміофібробласти, які активно продукують колаген, фібронектин і організують МКМ, що слугує каркасом для інших клітин. В подальшому під впливом специфічних факторів (TGF β 1, EGF, PDGF, FGF2) і механічної напруги преміофібробласти диференціюються в міофібробласти, які стягують краї рани і зменшують поверхню рани. Міофібробласти елімінуються з місця пошкодження шляхом апоптозу і заміщуються фібробластами [11].

Найбільш поширеною в сучасній літературі є модель диферона, заснована на даних про сукупність морфофункціональних характеристик і проліферативний потенціал фібробластів [3, 9, 27], в гістогенетичному ряду яких виділяють:

1. Поліпотентні клітини-попередниці;
2. Префібробласти – коммітовані клітини - попередниці;
3. Юні фібробласти;
4. Диференційовані фібробласти - центральна ланка фібробластичного диферону.
5. Кінцевий тип клітин фібробластичного диферону:
 - а) фіброцити;
 - б) міофібробласти;
 - в) фиброкласти.

Ряд вчених, що взяли за основу більш детальну інформацію щодо проліферативного потенціалу фібробластів дерми, описали дві великі складові диферона [12, 20, 28-30]: мітотично активні фібробласти (МФ) і постмітотичні фібробласти (ПМФ). МФ, згідно з результатами дослідження їх цитоморфології, проліферативного потенціалу і здатності синтезувати специфічні цитокіни та фактори росту (TGF-I, KGF), поділяють на три послідовні етапи: МФ I, МФ II і МФ III. При цьому клітинний пул МФ I володіє найвищим проліферативним потенціалом і проходить близько 25-30 клітинних поділів перед диференціюванням в клітинну популяцію МФ II.

МФ II до переходу в МФ III здійснюють близько 15-20 поділів, а МФ III перед диференціюванням в ПМФ здійснюють всього близько 5-8 поділів. У зіставленні з більш поширеною схемою, популяції МФ є цитогенетичний ряд від префібробласта до юного фибробласта.

Клітинний пул, який характеризується відсутністю проліферативної активності, згідно з

отриманими біохімічними характеристиками, відображає клітинну систему «диференційований фібробласт - фиброцит». У перерахунку на клітину, ця система, в порівнянні з клітинними популяціями МФ, продукує в 5-8 разів більше спільного колагену і забезпечує необхідне для підтримки морфофункціональної організації сполучної тканини коректне співвідношення колагену I, III і V типів [20, 29]. З'ясувалося, що в шкірі людини співвідношення клітинних популяцій МФ / ПМФ постійно і становить 2: 1 незалежно від віку людини [20]. В умовах *in vitro* клітинні популяції МФ і ПМФ поділяють на підставі специфічної експресії ферменту галактозидази, який характерний для ПМФ та не виявляється у МФ [30]. Виявлення цього ферменту використовується для ідентифікації процесів клітинного старіння в культурі фібробластів [31]. Шехтер (1978) за ультраструктурними ознаками виділив 6 типів фібробластів. Два типи представлені незрілими формами (малодиференційовані та юні фибробласти) і чотири типи - зрілими фибробластами (колагенобласти, міофібробласти, фиброкласти, фиброцити) [14].

Вікові морфо - функціональні зміни фибробластів проявляються в декількох напрямках. Перші відмінності між популяціями фибробластів дерми, виділених від молодих і старих донорів, проявляються ще на стадії отримання клітинної культури: показана статистично значуща більш повільна міграція клітин літніх людей з біопатів шкіри на поверхню культурального пластика [32, 33]. Здатність будь-яких клітин до пересування визначається функціонуванням системи «цитоскелет - поверхневі рецептори МКМ - волокнисті компоненти МКМ - специфічні ферменти» [34]. *In vitro* показано, що з віком спостерігається збільшення розмірів фибробластів дерми, підвищення вмісту і ущільнення компонентів їх цитоскелету: навіть при світловій мікроскопії стають помітними актинові філаменти, що розташовуються близько один до одного, формуючи «пласт» на вентральній поверхні цитоплазми, збільшується питомий вміст мікротрубочок та їх організаційних центрів, проміжних філаментів, що утворюють фібрилярні структури у вигляді шарів і тяжів [35]. При цьому продукція і активність металопротеїназ, також необхідних для пересування фибробластів в міжклітинній речовині сполучної тканини, з віком практично не змінюється [35]. Більш того, біометричними методами показано вікове збільшення ригідності фибробластів дерми (на 60% при порівнянні донорів від 27 до 81 року), засноване на перетворенні глобулярного G-актину в фібрилярний F-актин, в той час як виментин залишається без змін.

Підвищення «напруженості» фибробластів сполучної тканини дерми в процесі старіння організму пов'язане зі зниженням в'язкоеластичних

властивостей організованого ними колагенового матриксу [36], а також може слугувати причиною зниження проліферативної активності [35].

Інші значущі відмінності між фібробластами дерми молодих і літніх людей стосуються проліферативних потенцій. Так, при інкубації *in vitro* фібробласти донорів у віці 60-80 років піддаються швидшому «старінню», один з основних показників якого - зниження швидкості подвоєння культури у вигляді неможливості досягти конфлюентного моношару протягом двох тижнів [33]. Відставання спостерігається не тільки в швидкості проліферативного процесу, а й в числі клітинних поділів: фібробласти молодих донорів характеризуються в два рази більшою кількістю мітозів, завдяки чому одна клітина (таких 60%) здатна утворити колонію в 256 і більше фібробластів, а в разі літніх донорів - лише 2% клітин формують колонії подібного обсягу [33, 37].

Обґрунтуванням меншої кількості клітинних поділів може слугувати ліміт Хейфліка (Hayflick limit), згідно з яким соматичні клітини, які не експресують теломеразу, здатні в середньому лише на 50 подвоєнь популяції [38], а фібробласти літніх донорів до виділення *in vitro* вже пройшли ряд клітинних циклів. З віком показано також збільшення частоти апоптозу в популяції фібробластів [39].

Закономірним результатом зниження проліферативної активності фібробластів і підвищення кількості апоптозів є результати дослідження Varani зі співавт. (2006), які, аналізуючи біоптати шкіри людей у віці 18-29 і 80 років і більше, показали, що загальна кількість фібробластів в групі літніх донорів знижена приблизно на 35% по відношенню до молодих [40]. Аналогічні дані отримані Nolte зі співавт. (2008), які припустили, що причиною вікового зменшення популяції фібробластів дерми є преваліювання в процесі старіння клітин з низьким проліферативним потенціалом [20].

Третя група змін цитофізіології фібробластів пов'язана з їх синтетичною активністю у вигляді продукції різних речовин як для потреб самої клітини, так і «на експорт».

В експериментах 70-х років ХХ ст., автори часто вказували на відсутність статистично значущих відмінностей у внутрішньоклітинному

змісті РНК і білків, однак їх якісний склад не досліджувався [33]. До теперішнього часу накопичилася велика кількість даних, що показують значні зміни якісного складу внутрішньоклітинних структурних елементів фібробластів, що корелюють з віком організму. Зокрема, виявлено достовірне зниження синтезу мітохондріальних білків фібробластів дерми, отриманих від людей віком 40 років і більше, поєднане з втратою мітохондріального мембранного потенціалу, зі зниженням процесів клітинного дихання, ефективності окисного фосфорилування і зниженим синтезом АТФ [41].

В процесі старіння спостерігається також зниження продукції компонентів МКМ сполучних тканин. Так, Varani і співавт. (2000) показали, що загальна продукція колагену в шкірі людей 80 років і більше знижена приблизно на 75% відносно молодих людей (18-29 років) [42], що, більш за все, пов'язано як зі зниженням синтетичної активності фібробластів дерми, так і зменшенням загальної чисельності їх популяції. При цьому спостерігається паралельне зниження продукції колагену I і III типів зі зміною їх співвідношення на користь колагену I типу [43]. Зниження в дермі рівня колагену вважають одним з головних індикаторів ослаблення функціонування фібробластів [40].

Підсумок

Процес вікових змін зводиться до зменшення чисельності популяції фібробластів, зниження їх проліферативної і синтетичної активності, що закономірно проявляється зміною кількісного і якісного складу міжклітинного матриксу сполучної тканини, що супроводжується суттєвим зменшенням трофічної, опорно-механічної, репаративної та інтегративної функцій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень можуть бути пов'язані з використанням малодиференційованих клітин – попередників диферону фібробластів в клінічній практиці з метою корекції репаративних можливостей та вікових змін сполучних тканин різноманітної локалізації.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Akmayev GA, Akmayev IG, Afanasyev YI, Babmindra VP, Bazhenov DV, Bobova LP, Borovaya TG, Brykova TS, Bykov VL, Valkovich EI, Verin VK, Volkova OV, Ganeshina OT, Gemonov VV, Goryachkina VL, Grafova VYa, Grigoryan BA, Danilov RK, Dedukh NV, Dmitriyeva NA, Zueva LV, Zufarov KA, Ivanova VF, Kabak KS, Katinas

GS, Kozhukhar VG, Kovalenko RI, Kvetnoy IM, Korzhovsky DE, Kostyukevich SV, Kuznetsov SL, Lutsenko MT, Lychakov DV, Majorov VN, Motavkin PA, Novozhilova AP, Pavlov GG, Pavlova VN, Pankov EYa, Polenov AL, Puzyrev AA, Pyatkina GA, Rossolko GN, Sosunov AA, Sotnikov OS, Hilova YuK, Khmelnytskaya NM, Chelyshev

- YuA, Shvaley VN, Yuzhakov VV, Yuldashev AY, authors: Guide to histology. In 2 t. T.I. St. Petersburg: Spetslit; 2001. 735 p. Russian.
2. Omelyanenko N.P., Slutsky L.I. Connective tissue (gistofiziology and biochemistry). M.: Izvestia, 2009. 324 p. Russian.
 3. Bozo IYa, Deyev RV, Pinayev GP ["Fibroblast" – a specialized cell or a functional condition of cells of mezenkhimny origin?]. Cytology. 2010;52(2):99–109. Russian.
 4. Covas D., Panepuccia R., Fontes A. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. *Exp. Hematol.* 2008;36:642–54.
 5. Doherty M., Ashton B., Walsh S. Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo. *J. Bone Miner. Res.* 1998;13:828–38.
 6. Doherty M.J., Canfield A.E. Gene expression during vascular pericyte differentiation. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 1999;9:1–17.
 7. Diaz-Flores L., Gutierrez R., Varela H. Microvascular pericytes: a review of their morphological and functional characteristics. *Histology Histo-pathology.* 1991;6:269–86.
 8. Farrington-Rock C., Crofts N., Doherty M. Chondrogenic and adipogenic potential of microvascular pericytes. *Circulation* 2004;110:2226–32.
 9. Danilov R.K. [General principles of cell organization, development and classification of tissues. *Histology Guide.*] T.1. – Sankt-Peterburg: SpetsLit, 2001. – 328s. Russian.
 10. Sorrell M., Caplan A.I. Fibroblasts – a diverse population at the center of it all. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2009;276:161–214.
 11. Sorrell J.M., Caplan A.I. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep. *J Cell Sci.* 2004;117:667–675.
 12. Bayreyter K, Franz P, Rodeman H. [Fibroblasts at a normal and pathological terminal differentiation, aging, apoptosis and transformation]. *Ontogenesis.* 1995;236(1):22–37. Russian.
 13. Kahari V.M., Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol.* 1997;6:199–213.
 14. Shekhter AB, Berchenko GN. [Fibroblasts and development of connecting fabric: ultra-structural aspects of biosynthesis, fibrillogenesis and catabolism of collagen]. *Archive of pathology.* 1978;8:70. Russian.
 15. Parsonage G. A stromal address code defined by fibroblasts. *Trends Immunol.* 2005;26:150–56.
 16. Tomasek J., Gabbiani G., Hinz B. Myofibroblasts and mechanoregulation of connective tissue remodelling. *Mol. Cell Biol.* 2002;3:349–63.
 17. Sorrell J.M., Baber M., Caplan A. Site-matched papillary and reticular human dermal fibroblasts differ in their release of specific growth factors/cytokines and in their interaction with keratinocytes. *J. Cell.Physiol.* 2004;200:134–45.
 18. Kalluri R., Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nature Publishing Group.* 2006;6:392–401.
 19. Wiseman B., Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science.* 2002;296:1046–9.
 20. Nolte S.V., Xu W., Rennekampff H-O., Rodemann P. Diversity of Fibroblasts – A Review on Implications for Skin Tissue Engineering Cells *Tissues Organs.* 2008;187:165–76.
 21. Chang H., Chi J-T., Dudoit S. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *PNAS.* 2002;99(20):12877–82.
 22. Lee D., Cho K. The effects of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts on the formation of cutaneous basement membrane in threedimensional culture systems. *Arch Dermatol Res.* 2005;296:296–302.
 23. Marionnet C., Pierrard C., Vioux-Chagnoleau C. Interactions between fibroblasts and keratinocytes in morphogenesis of dermal epidermal junction in a model of reconstructed skin. *J Invest Dermatol.* 2006;126:971–9.
 24. Sorrell J.M., Baber M., Caplan A. Clonal characterization of fibroblasts in the superficial layer of the adult human dermis. *Cell Tissue Res.* 2003;327:499–510.
 25. Haniffa M., Collin M., Buckley C. Mesenchymal stem cells: the fibroblasts new clothes? *Haematologica* 2009;94(2):258–263.
 26. Hogaboam C.M., Steinhauser M.L., Chensue S.W., Kunkel S.L. Novel roles for chemokines and fibroblasts in interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998;54(6):2152–9.
 27. Stephens P., Genever P. Non-epithelial oral mucosal progenitor cell populations. *Oral Diseases* 2007;13:1–10.
 28. Herskind C., Bentzen S., Overgaard J. Differentiation state of skin fibroblast cultures versus risk of subcutaneous fibrosis after radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 1998;47:263–9.
 29. Rodemann H., Bayreuther K., Francz P. Selective enrichment and biochemical characterisation of seven fibroblast cell types of human skin fibroblast populations in vitro. *Exp. Cell Res.* 1989;180:84–93.
 30. Hakenjos L., Bamberg H., Rodemann H. TGF- β 1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic response. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000;76:503–9.
 31. Dimri G., Lee X., Basile G. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *PNAS USA* 1995;92:9363–7.
 32. Soukupova M., Holecikova E. The latent period of explanted organs of newborn, adult and senile rats. *Exp. Cell Res.* 1964;33:361–7.
 33. Schneider E.L., Mitsui Y. The relationship between in vitro cellular aging and in vivo human

age. PNAS USA 1976;73(10):3584–8.

34. Iudintseva N.M., Blinova M.I., Pinaev G.P. Characteristics of cytoskeleton organization of human normal postnatal, scar and embryonic skin fibroblasts spreading on different proteins of extracellular matrix. Tsitologiya 2008;50(10):861–7.

35. Reed M.J., Ferrara N.S., Vernon R.B. Impaired migration, integrin function, and actin cytoskeletal organization in dermal fibroblasts from a subset of aged human donors. Mech. Ageing Dev. 2001;122(11):1203–20.

36. Schulze C., Wetzel F., Kueper T. Stiffening of human skin fibroblasts with age. Biophys. J. 2010;99(8):2434–42.

37. Smith J.R., Pereira-Smith O.M., Schneider E.L. Colony size distributions as a measure of in vivo and in vitro aging. PNAS USA 1978;75(3):1353–6.

38. Hayflick L. The cell biology of aging. J. Invest. Dermatol. 1979;73(1):8–14.

39. Mammone T, Gan D, Foyouzi-Youssefi R.

Apoptotic cell death increases with senescence in normal human dermal fibroblast cultures. Cell Biol. Int. 2006;30(11):903–9.

40. Varani J., Dame M., Rittie L. Decreased collagen production in chronologically aged skin. Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. AJP 2006;168(6):1861–8.

41. Greco M., Villani G., Mazzucchelli F. Marked aging-related decline in efficiency of oxidative phosphorylation in human skin fibroblasts. FASEB J. 2003;17(12):1706–8.

42. Varani J., Warner R., Gharaee-Kermani M. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. J. Inv. Dermatol. 2000;114:480–6.

43. Smirnova IO. [Functional morphology of aging of skin]. Achievements of gerontology. 2004;13:44–5. Russian.

Хрипков І.С., Дудля А.Г. Методичні підходи до викладання вікових особливостей «Власне сполучних тканин» в лекційному курсі та на практичних заняттях з гістології.

РЕФЕРАТ. Розуміння клітинних і тканинних механізмів, які лежать в основі вікових змін сполучних тканин дозволяє сформувавши у студентів перших курсів уявлення про реалізацію трофічної, опорно-механічної, захисної, адаптивної функцій в різні вікові періоди і сформувавши цілісний підхід до оцінки інтеграційних функцій сполучних тканин в різні вікові періоди. У роботі представлена цитотопографічна класифікація власне сполучних тканин, надана характеристика цитогенеза і цитофізіології клітин фібробластичного диферона в віковому аспекті, представлені морфо - функціональні зміни сполучних тканин в пренатальному і постнатальному періодах індивідуального розвитку організму. Особливу увагу приділено морфогенетичним змінам клітин фібробластичного диферона і міжклітинного матриксу волокнистих сполучних тканин при старінні. Вікові зміни власне сполучних тканин визначаються зменшенням чисельності і зміною співвідношення між клітинами фібробластичного диферона, зниженням їх проліферативної і синтетичної активності, що супроводжується змінами кількісного і якісного складу міжклітинного матриксу та його інтегративно - буферних властивостей.

Ключові слова: гістологія, власне сполучні тканини, фібробласти, міжклітинний матрикс, вікові зміни.

Хрипков И.С., Дудля А.Г. Методические подходы к преподаванию возрастных особенностей «Собственно соединительных тканей» в лекционном курсе и на практических занятиях по гистологии.

РЕФЕРАТ. Понимание клеточных и тканевых механизмов, которые лежат в основе возрастных изменений соединительных тканей позволяет сформировать у студентов первых курсов представление о реализации трофической, опорно-механической, защитной, адаптивной функций в различные возрастные периоды и сформировать целостный подход к оценке интегративных функций соединительных тканей в различные возрастные периоды. В работе представлена цитотопографическая классификация собственно соединительных тканей, дана характеристика цитогенеза и цитофизиологии клеток фибробластического диферона в возрастном аспекте, представлены морфо – функциональные изменения соединительных тканей в пренатальном и постнатальном периодах индивидуального развития организма. Особое внимание уделено морфогенетическим изменениям клеток фибробластического диферона и межклеточного матрикса волокнистых соединительных тканей при старении. Возрастные изменения собственно соединительных тканей определяются уменьшением численности и изменением соотношения между клетками фибробластического диферона, снижением их пролиферативной и синтетической активности, что сопровождается изменениями количественного и качественного состава межклеточного матрикса и его интегративно – буферных свойств.

Ключевые слова: гистология, собственно соединительные ткани, фибробласты, межклеточный матрикс, возрастные изменения.