

Key words:
skin, immune
system,
neofibrolifting
(rejuvenation).

Zaporozhye
medical journal
2019; 21 (6), 795–801

Clinico-immunological efficiency of age-related skin changes correction by neofibrolifting

H. V. Tsepkolenko

The aim of the work is to develop a procedure for isolation of lymphocytes from biopsied skin samples, to study the content of CD4+ and CD8+ cells of $\alpha\beta$ T-lymphocytes subpopulations in patients of different age groups in the process of neofibrolifting and to evaluate the possible role of the skin immune system in achieving an effective clinical result by the indicated method of involutional changes correction.

Materials and methods. In total, 99 patients of different ages with signs of skin chrono- and photoageing on the face who visited the Clinic "Virtus" were examined and treated. Clinical and dermatological examinations were conducted, as well as neofibrolifting with the sequential intradermal administration of platelet-rich plasma (PRP) and dermal autofibroblasts (DFBs). PRP was prepared by standard centrifugation on a Harvest Smart PReP2 special centrifuge. DFBs were obtained from biopsied skin samples of the postaural area and accumulated *ex vivo* in the biotechnological laboratory. Lymphocytes from the skin biopsies were isolated by enzymatic treatment. Phenotyping of cells for CD4 and CD8 antigens was performed by flow cytometry.

Results. It was established that the clinical manifestation of involutional changes in the skin is accompanied by a decrease in the number of CD4+ and CD8+ lymphocytes. As a result of neofibrolifting, a significant clinical correction of age-related disorders is observed. At the same time, the number of CD4+ cells increases within 2 weeks of the PRP administration and increases further as a result of autofibroblasts transplantation and remains at a high level over the entire follow-up period (12 months). The number of CD8+ lymphocytes in the skin is changed in the opposite direction. The clinical improvement was clearly pronounced after autofibroblast transplantation and throughout the 12-month period.

Conclusions. The number of CD4+ and CD8+ cells in patients aged 45-55 and 56 years and older is significantly reduced compared with the indices of younger patients, which indicates aging of the skin T-cell immunity. As a result of neofibrolifting, there is a significant increase in the number of CD4+ lymphocytes after the PRP introduction followed by an increase in their level due to autotransplantation of fibroblasts, which remains significantly higher than baseline for 12 months. The number of CD8+ lymphocytes changes in the opposite direction. The results indicate that the skin immune system is partly involved in the implementation of neofibrolifting mechanisms.

У сучасній дерматології все більше привертає увагу думка, що розроблення нових підходів до підвищення ефективності, профілактики та корекції інволюційних змін у шкірі необхідно здійснювати, враховуючи роль імунної системи, яка теж піддається старінню. Елементи імунної системи представлені у шкірі широко й так по-особливому розташовані, що склався єдиний погляд про те, що шкіра належить до одного із найважливіших периферичних органів цілісної імунної системи. Без досконалого вивчення імунної складової шкіри неможливо скласти правильне уявлення ні про структуру, ні про її функціонування. Очевидною є також участь імунної системи в розвитку інволюційних змін, що нині вивчено менше, ніж інші аспекти. Не виникає сумніву, що можливості імунної системи шкіри у збереженні та оздоровленні її тканини можуть бути використані ефективніше. Отже, постає логічне питання про поглиблене вивчення імунної системи шкіри у процесі її старіння, а також обґрунтовується думка про використання імунних механізмів під час розроблення нових лікувально-профілактичних заходів.

Зміни імунної системи у процесі старіння в останні роки позначають терміном «імуносенесценція», однією з причин котрої є процес млявого хронічного запалення, для визначення якого введено термін «inflamm-aging» [1–7]. Про важливість і інформативність дослідження субпопуляцій CD4+ і CD8+ T-лімфоцитів у процесі старіння та корекції інволюційних змін у шкірі свідчить те, що імуносенесценція супроводжується вираженим зниженням кількості CD4+ клітин, особливо наївних [8], а також іноді підвищенням кількості CD8+ субпопуляції [9, 10], передусім, термінально диференційованих лімфоцитів [11, 12]. Можна припустити, що одними з найадекватніших антиейджингових підходів виявляються ті, що перешкоджатимуть саме імуносенесценції.

Серед них найбільш перспективними вважають методи аутоотрансплантації дермальних фіброblastів, яким належить головна роль у формуванні міжклітинного матриксу та підтримці клітин імунної системи, стан яких може показувати здоров'я шкіри [13].

Мета роботи

Розробити методику виділення з біоптату шкіри лімфоцитів, вивчити вміст CD4+ і CD8+ клітин субпопуляцій $\alpha\beta$ T-лімфоцитів у пацієнтів різних вікових груп у процесі здійснення неофіброліфтингу й оцінити можливу роль імунної системи шкіри в досягненні ефективного клінічного результату зазначеним способом корекції інволюційних змін.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідженнях взяли участь 99 пацієток, які звернулися у клініку пластичної хірургії та косметології «Віртус» зі скаргами на вікові зміни шкіри в період 2015–2018 рр. Пацієток поділили на 4 вікові групи. У групі жінок віком 25–35 років були ранні вікові зміни, що характеризувалися передусім наявністю мімічних і поверхневих статичних зморшок – II А клас (n = 22). У групі 36–45 років переважали глибокі статичні зморшки з початковими проявами гравітаційного птозу – II В клас (n = 30). У пацієнтів віком 46–55 років були глибокі статичні зморшки та гравітаційний птоз 1–2 ступеня – III А клас (n = 18). У групі жінок віком 56 років і старше визначили глибокі мімічні й статичні зморшки та гравітаційний птоз 3 ступеня – III В, III С класи (n = 29). У групі порівняння обстежували практично здорових жінок віком 25–35 років, в яких не було ознак хроно- або фотостаріння (n = 20).

Схема неофіброліфтингу. Після виконання всіх клінічних аналізів проводили процедуру забору біоптату шкіри для отримання дермальних фібробластів і Т-лімфоцитів для фенотипування. Через 2 тижні здійснили процедуру ведення збагаченої тромбоцитами плазми (PRP) – інтрадермальні ін'єкції в об'ємі 14 мл препарату на одну процедуру. Ще через 2 тижні – процедуру взяття біоптату шкіри для здійснення імунологічних досліджень та одночасного введення аутофібробластів – інтрадермальні ін'єкції, 30 млн клітин. Ще через 2 тижні, 6 і 12 місяців після введення аутофібробластів виконали процедуру взяття біоптату шкіри для імунологічних досліджень.

PRP отримували відомим методом, використовуючи спеціальну автоматичну центрифугу Harvest Smart PRP2 (США). Культуру аутологічних фібробластів і лімфоцитів шкіри отримували й здійснювали їх фенотипування в біотехнологічній лабораторії SmartCell за власний кошт дослідника. Після механічної дезинтеграції взятого з завушної ділянки біоптату на шматочки розміром 0,5–1,0 мм³, отримані фрагменти шкіри в теплому поживному середовищі (37 °С) переносили в культуральний флакон. Флакон поміщали в CO₂-інкубатор при температурі 37 °С та абсолютній вологості. Кожні 3–4 дні замінювали поживне середовище на свіже. Стан первинної культури в середньому тривав 12–18 діб. Потім виконували перший пасаж клітин. Для неофіброліфтингу використовували дермальні фібробласти 2–3 пасажу.

Біоптати шкіри для виділення лімфоцитів обробляли розчином диспази (1 мг/мл) в середовищі RPMI 1640 (Invitrogen) протягом 60 хвилин за температури 37 °С. Потім виконували інкубацію зразків у розчині колагенази з концентрацією 0,8 мг/мл (тип IV) в середовищі RPMI 1640, що містила 10 % FCS і 500 U/ml GM-CSF, протягом 8 год у чашці Петрі, а також збирали клітини, що мігрують. Визначена за методом виключення трипанового синього життєздатність виділених у такий спосіб клітин зазвичай становила 80–90 %. Зразки клітинної суспензії з концентрацією не більше ніж 10 тис. клітин у 1 мл інкубували у блокувальному розчині, що містив 5 % мишачої сироватки, 5 % щурячої сироватки з додаванням 1 % FcBlock Solution (eBiosciences, San Diego, CA) в PBS, а потім забарвлювали за застосуванням стандартної панелі

BD Multi-Check Control протягом 30 хв при кімнатній температурі. Після забарвлення клітини промивали й фіксували розчином на основі 0,4 % параформальдегіду у PBS. Клітини досліджували за допомогою проточного цитофлуориметра BD FACSCalibur з оригінальним програмним забезпеченням (BD Bioscience). Компенсацію виконували на початку кожного експерименту. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення CellQuest (BD Bioscience).

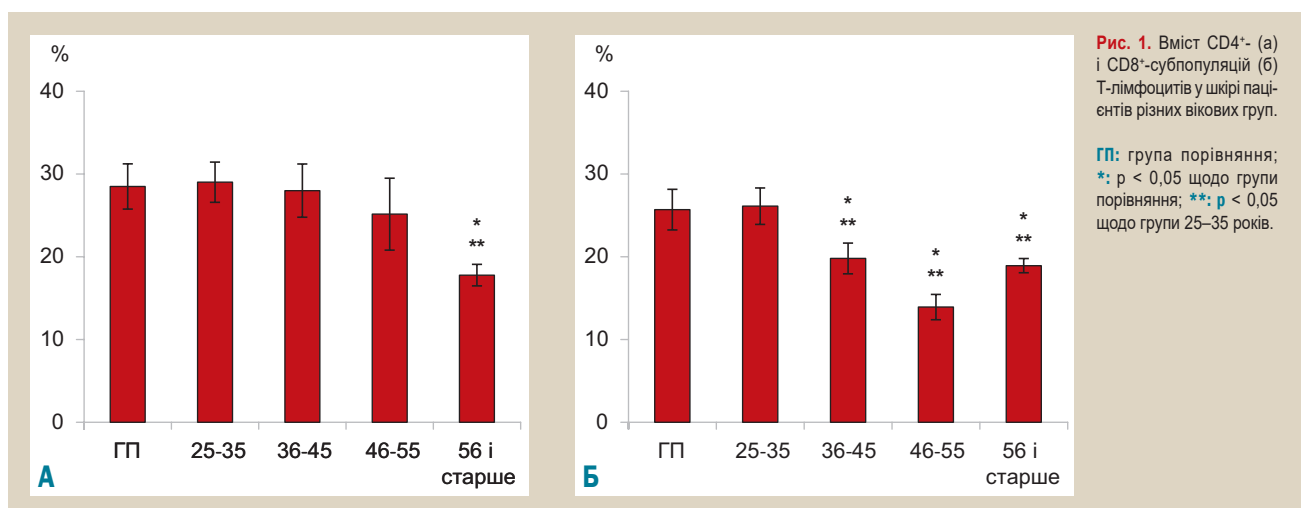
Результати опрацювали методами варіаційної статистики, використовуючи програму Excel (MS Office XP). Як описові статистики для кількісних ознак використовували середнє значення (M) і помилку середнього ($\pm m$). Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Під час інтерпретації результатів критичною величиною рівня значущості вважали 0,05.

Результати

Встановлено, що з віком кількість CD4⁺ (рис. 1а) і CD8⁺-лімфоцитів (рис. 1б) у шкірі суттєво зменшувалася, що може бути ознакою старіння імунної системи, оскільки відомо, що кількісні зменшення в субпопуляціях Т-клітин імунної системи притаманні процесу імуносенесценції [5].

У процесі неофіброліфтингу кількість CD4⁺-клітин значуще підвищувалася вже після введення PRP і потім після введення аутофібробластів зростала ще, з максимумом на 6 місяців (групи 25–35 і 46–55 років) (рис. 2 а,б) або 12 місяців (групи 36–45 років і 56 і старше) (рис. 2 б,в). Кількість CD8⁺-лімфоцитів суттєво зменшувалася після введення PRP і потім знижувалася далі після аутотрансплантації фібробластів (рис. 3а–в). Значно нижчий, ніж до лікування, рівень CD8⁺-клітин зберігався протягом 12 місяців, хоча у групах 25–35 і 46–55 років можна побачити певне відновлення кількості CD8⁺-лімфоцитів із 6 до 12 місяців.

У результаті дослідження змін кількісної динаміки CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцитів у процесі неофіброліфтингу встановлено, що клінічний ефект корелює з різноспрямованими змінами кількості у шкірі названих субпопуляцій Т-лімфоцитів. Це свідчить про їхню ймовірну участь у реалізації ефекту методу та внаслідок введення PRP, і в



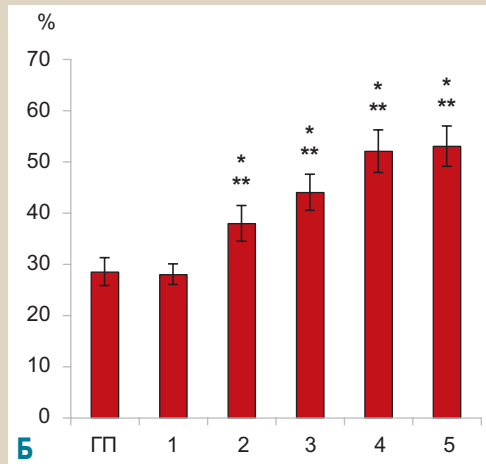
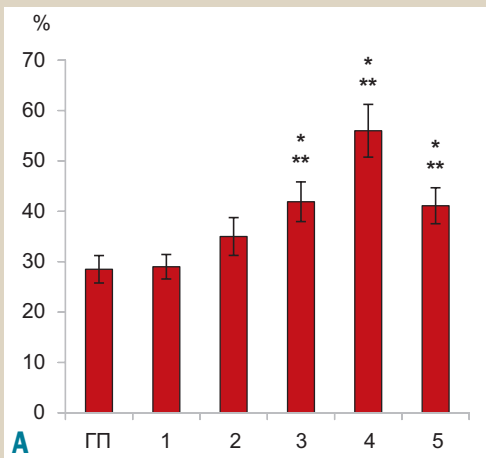


Рис. 2. Вміст CD4⁺-Т-лімфоцитів у шкірі пацієнтів різних вікових груп: **а:** 25–35 років, **б:** 36–45 років, **в:** 46–55 років, **г:** 56 років і старше.

ГП: група порівняння, **1–5:** динаміка лікування: 1 – до лікування, 2 – після введення PRP, 3 – після введення аутофібробластів, 4 – через 6 місяців після лікування, 5 – через 12 місяців після лікування; *****: $p < 0,05$ щодо групи порівняння; ******: $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

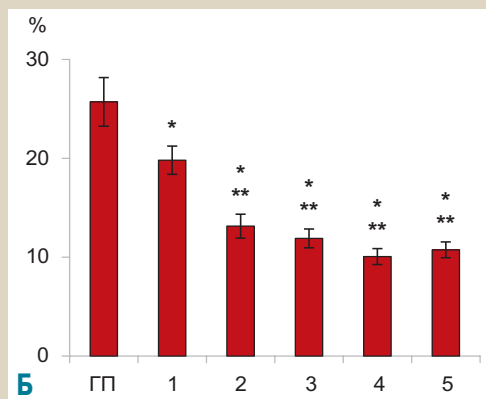
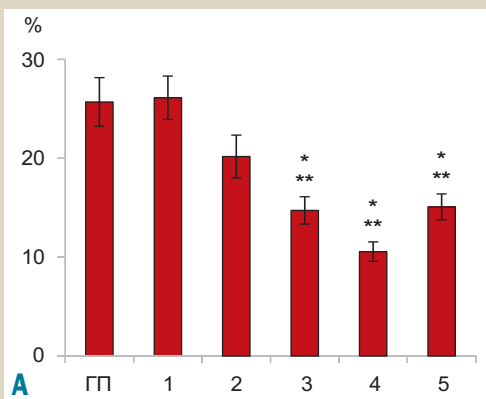
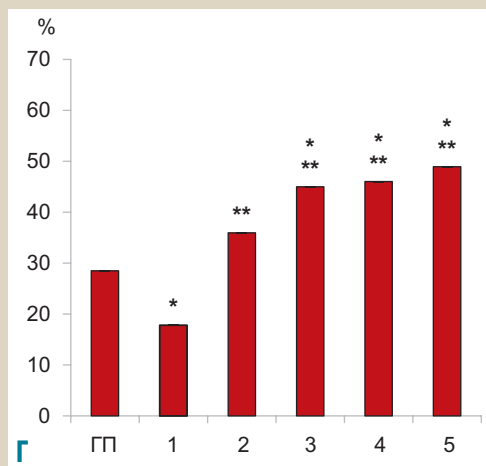
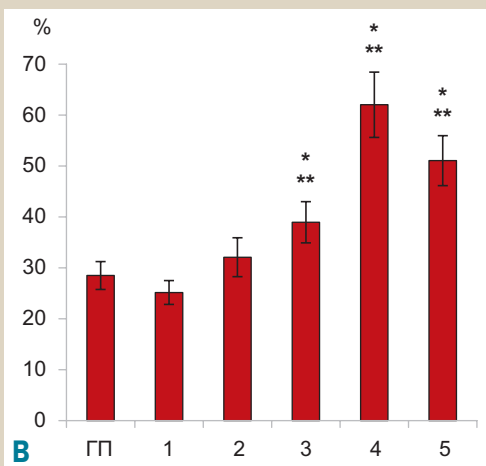
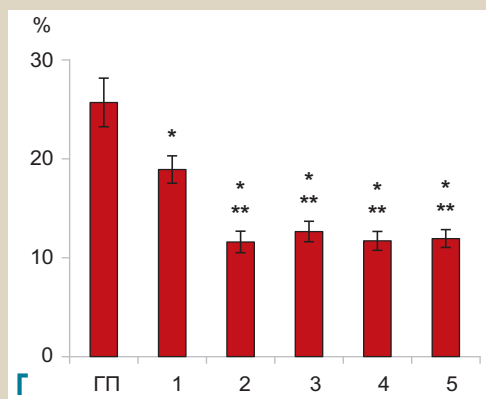
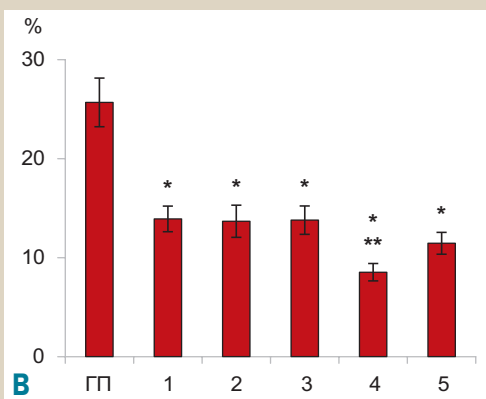


Рис. 3. Вміст CD8⁺-Т-лімфоцитів у шкірі пацієнтів різних вікових груп: **а:** 25–35 років, **б:** 36–45 років, **в:** 46–55 років, **г:** 56 років і старше.

ГП: група порівняння; **1–5:** динаміка лікування: 1 – до лікування, 2 – після введення PRP, 3 – після введення аутофібробластів, 4 – через 6 місяців після лікування, 5 – через 12 місяців після лікування; *****: $p < 0,05$ щодо групи порівняння; ******: $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.



результаті аутоотрансплантації фібробластів. Важливою для оцінювання перспективності процедури є встановлена тривалість імунних змін.

Особливо треба відзначити регуляторну антиейджингову дію неофіброліфтингу, котра є привілеєю щодо CD4⁺-клітин і спрямована у протилежний бік щодо притаманної старінню. Можна припустити, що CD4⁺-лімфоцити важливіші для проявів регенерації шкіри, ніж CD8⁺-клітини. Але можна також припустити, що суттєве зниження кількості CD8⁺-лімфоцитів у процесі неофіброліфтингу може мати і позитивний вплив. На користь цього свідчить задовільний і тривалий клінічний ефект, який проявлявся зменшенням кількості зморшок усіх типів, їхньої глибини та довжини, підвищення тургору й еластичності шкіри.

Обговорення

Механізм впливу неофіброліфтингу на клітини імунної системи шкіри, безумовно, багатогранний. Передусім треба взяти до уваги, що після його здійснення відбувається збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів і зменшення такої CD8⁺-лімфоцитів. Важливо також, що реакція є тривалою – мінімум 12 місяців; це означає виникнення доволі стабільної тканинної перебудови.

На першому етапі після введення такого високоактивного біологічного матеріалу, яким є численні фактори, що вивільнюються з гранул тромбоцитів (PRP), індукується запалення, з якого зазвичай починаються всі ефективні імунні процеси, що на наступних етапах відзначаються залученням у процес регенерації необхідних клітин. Під дією PRP прозапальні цитокіни починають активно продукувати резидентні й трансплантовані стромальні клітини, а також самі лімфоцити, передусім субпопуляції Th1 і Th17. Вважається, що у шкірі адекватні умови для підтримки лімфоцитів створюють фібробласти. Так, унаслідок контакту з фібробластами CD56^{bright}-клітини диференціюються у CD56^{dim} клітини [14]. Фібробласти прилипають до фібронектину. До нього та колагену III типу адгезують і зрілі гемопоетичні клітини, які взаємодіють також із колагеном I типу, тромбоспондином, металопротеїназами, гіалуронатом і багатьма іншими молекулами позаклітинного матриксу. Міжклітинні контакти й адгезія до міжклітинного матриксу впливають на одну з головних характеристик імунної системи – постійний рух лімфоцитів у тканинах і лімфоїдних утвореннях [15].

Взаємодія з фібробластами та матриксом може по-різному впливати на певні субпопуляції лімфоцитів. Показано, що дермальні МСК пригнічують проліферацію і шкірний хоумінг CD8⁺-лімфоцитів, локалізованих в епідермісі [16] та підвищують активність Treg-клітин [17]. МСК індукують також абортинну програму активації диференційованих цитотоксичних лімфоцитів, що проявляється передусім пригніченням експресії на клітинах CD3⁺- і CD8⁺-молекул [18]. Фібробласти не індукують генерацію CD4⁺-тимоцитів, хоча при активації імунних реакцій індуція CD8⁺-цитотоксичних/супресорних клітин здійснюється одночасно з включенням CD4⁺-клітин-хелперів, хоча CD8⁺-клітини розвиваються повільніше, до того ж тільки під дією доволі сильних стимуляторів. Отже, розвиток і функціонування CD4⁺-

CD8⁺-лімфоцитів суттєво розведені за часом, і розвивається вони можуть у протилежних напрямках.

Описані процеси можуть пояснити зміни у шкірі субпопуляції Т-лімфоцитів на перших етапах процесу неофіброліфтингу, коли головним фактором змін можна вважати індуковане PRP запалення. Але підсилене накопичення CD4⁺-клітин протягом тривалого часу (12 місяців) потребує продовження аналізу.

Відомо, що стромальні клітини піддаються старінню та сенесценції *in vitro* [19]. Високу стимульовальну функціональну активність фібробластів – дію, якої зазнають і резидентні, і трансплантовані клітини, – проявляють тромбоцитарні чинники [20], що слухно використовуються на початку неофіброліфтингу.

Відомо, що фактори першого етапу неофіброліфтингу можуть діяти подвійно. По-перше, індуковане запалення спричиняє підсилення активності резидентних і трансплантованих фібробластів і зумовлює розмноження функціонально повноцінніших клітин. По-друге, в умовах запалення та дії сильних стимулів реалізується апоптоз і заміна сенесцентних фібробластів на активовані, а отже створюються умови для периферичної лімфоцитарної експансії з елементами селекції.

Стимульовані фібробласти отримують нові можливості для взаємодії з імунною системою. Вони індукують генерацію дендритних клітин і разом із ними або самі по собі підвищують темп диференціювання та проліферації Т-клітин певних субпопуляцій. Передусім треба відзначити виражену здатність МСК до індукції Т-регуляторних клітин, які належать переважно до CD4⁺-лімфоцитів [21].

Отже, репарація інволюційних змін у шкірі під час неофіброліфтингу включає кілька основних факторів. По-перше, це індуція запалення PRP і клітинна перебудова за участю лімфоїдних клітин і фібробластів; по-друге, видалення сенесцентних клітин та їхня заміна стимульованими резидентними фібробластами, а також кількісне поповнення тканини трансплантованими клітинами; по-третє, відоме поповнення шкіри мобілізованими з кісткового мозку ГСК, МСК і ендотеліальними попередниками, що роблять свій внесок у поліпшення мікрооточення, позитивно впливають на лімфопоез і сприяють антиейджинговій регенерації шкіри.

Висновки

1. Біоптати шкіри завушної ділянки містять доволі велику кількість CD4⁺-лімфоцитів і менше CD8⁺-клітин, які можуть бути отримані шляхом ферментативної обробки тканини й короткострокового культивування на пластику за наявності фетальної телячої сироватки і ГМ-КСФ.

2. Кількість CD4⁺- і CD8⁺-клітин у пацієнтів більш вікових груп (45–55 і 56 років і старше) виявляється суттєво зниженою порівняно з показниками молодших пацієнтів, що свідчить про старіння Т-клітинного імунітету шкіри.

3. У результаті неофіброліфтингу вже після введення PRP відбувається суттєве підвищення кількості CD4⁺-лімфоцитів зі зростанням надалі їхнього рівня в результаті аутоотрансплантації фібробластів, який залишається суттєво вищим від вихідного протягом 12 місяців. Кількість CD8⁺-лімфоцитів змінюється у протилежному напрямі, але також починається з реакції на PRP і далі

знижується у відповідь на ауто трансплантацію фібробластів до 12-місячного терміну спостереження.

4. Результати свідчать, що імунна система шкіри піддається старінню, а також що CD4⁺ і CD8⁺-лімфоцити беруть певну участь у реалізації механізмів неофіброліфтингу, коли вивчені показники можуть змінюватися різноспрямовано, показуючи, мабуть, специфічний вплив на перебудову тканини, що індукуються PRP та аутофібробластами.

Перспективи подальших досліджень полягають в уточненні ролі вивчених факторів у розвитку інволюційних змін шкіри, підвищенні ефективності неофіброліфтингу та розробці нових удосконалених його методик.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 03.05.2019

Відомості про автора:

Цепколенко Г. В., лікар-дерматолог вищої категорії, зав. відділення лазерних, клітинних та фототехнологій, Інститут пластичної хірургії «Віртус», м. Одеса, Україна.

Сведения об авторе:

Цепколенко А. В., врач-дерматолог высшей категории, зав. отделения лазерных, клеточных и фототехнологий, Институт пластической хирургии «Виртус», г. Одесса, Украина.

Information about author:

Tsepkoenko H. V., MD, Dermatologist of the highest category, Head of the Department of Laser, Cell and Photo Technologies, Institute of Plastic Surgery "Virtus", Odesa, Ukraine.

Список літератури

- [1] RETRACTED: Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging / B. Fougère et al. *The Journals Of Gerontology: Series A*, 2016. Vol. 72. Issue 9. P. 1218-1225. doi: 10.1093/geron/glw240
- [2] Inflamm-Aging of Hematopoiesis, Hematopoietic Stem Cells, and the Bone Marrow Microenvironment / L. Kovtonyuk et al. *Frontiers In Immunology*, 2016. Vol. 7. P. e502. doi: 10.3389/fimmu.2016.00502
- [3] Velarde M. Epidermal Barrier Protects against Age-Associated Systemic Inflammation. *Journal Of Investigative Dermatology*, 2017. Vol. 137. Issue 6. P. 1206-1208. doi: 10.1016/j.jid.2017.02.964
- [4] Boe D., Boule L., Kovacs E. Innate immune responses in the ageing lung. *Clinical & Experimental Immunology*, 2017. Vol. 187. Issue 1. P. 16-25. doi: 10.1111/cei.12881
- [5] Elias H., Bryder D., Park C. Molecular mechanisms underlying lineage bias in aging hematopoiesis. *Seminars In Hematology*, 2017. Vol. 54. Issue 1. P. 4-11. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.11.002
- [6] Immune System Dysfunction in the Elderly / E. Fuentes, M. Fuentes, M. Alarcón, I. Palomo. *Anais Da Academia Brasileira De Ciências*, 2017. Vol. 89. Issue 1. P. 285-299. doi: 10.1590/0001-3765201720160487
- [7] Latchney S., Calvi L. The aging hematopoietic stem cell niche: Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging. *Seminars In Hematology*, 2017. Vol. 54. Issue 1. P. 25-32. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.10.001
- [8] Tu W., Rao S. Mechanisms Underlying T Cell Immunosenescence: Aging and Cytomegalovirus Infection. *Frontiers In Microbiology*, 2016. Vol. 7. P. e2111. doi: 10.3389/fmicb.2016.02111
- [9] Changes in the Level of Immunoglobulins and CD4/CD8 Ratio in Young and Aged Mice with Estradiol Deficiency / M. Shao et al. *Immunological Investigations*, 2017. Vol. 46. Issue 3. P. 305-313. doi: 10.1080/08820139.2016.1267203
- [10] The influences of age on T lymphocyte subsets in C57BL/6 mice / J. Xie et al. *Saudi Journal Of Biological Sciences*, 2017. Vol. 24. Issue 1. P. 108-113. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.09.002

- [11] Pereira B., Akbar A. Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging. *Frontiers In Immunology*, 2016. Vol. 7. P. 445. doi: 10.3389/fimmu.2016.00445
- [12] Saavedra D., Garcia B., Lage A. T Cell Subpopulations in Healthy Elderly and Lung Cancer Patients: Insights from Cuban Studies. *Frontiers In Immunology*, 2017. Vol. 8. P. 146. doi: 10.3389/fimmu.2017.00146
- [13] Цепколенко В. А., Цепколенко А. В. Неофиброліфтинг – новий алгоритм применения аутофібробластів. *KOSMETIK international*, 2015. № 2. С. 67-71.
- [14] CD56bright Human NK Cells Differentiate into CD56dim Cells: Role of Contact with Peripheral Fibroblasts / A. Chan et al. *The Journal Of Immunology*, 2007. Vol. 179. Issue 1. P. 89-94. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.89
- [15] Mueller S., Germain R. Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 2009. Vol. 9. Issue 9. P. 618-629. doi: 10.1038/nri2588
- [16] Dermal Mesenchymal Stem Cells (DMSCs) Inhibit Skin-Homing CD8+ T Cell Activity, a Determining Factor of Vitiligo Patients' Autologous Melanocytes Transplantation Efficiency / M. Zhou et al. *PLOS ONE*, 2013. Vol. 8. Issue 4. P. e60254. doi: 10.1371/journal.pone.0060254
- [17] The immunosuppressive properties of non-cultured dermal-derived mesenchymal stromal cells and the control of graft-versus-host disease / L. Gao et al. *Biomaterials*, 2014. Vol. 35. Issue 11. P. 3582-3588. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.008
- [18] Mesenchymal stem cells fail to trigger effector functions of cytotoxic T lymphocytes / I. Rasmussen, M. Uhlin, K. Le Blanc, V. Levtitsky. *Journal Of Leukocyte Biology*, 2007. Vol. 82. Issue 4. P. 887-893. doi: 10.1189/jlb.0307140
- [19] Diffuse colonies of human skin fibroblasts in relation to cellular senescence and proliferation / V. Zorin et al. *Aging*, 2017. Vol. 9. Issue 5. P. 1404-1413. doi: 10.18632/aging.101240
- [20] Anita E., Pino A., Orive G. Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. *Journal Of Wound Care*, 2016. Vol. 25. Issue 11. P. 680-687. doi: 10.12968/jowc.2016.25.11.680
- [21] Burr S., Dazzi F., Garden O. Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance? *Immunology And Cell Biology*, 2012. Vol. 91. Issue 1. P. 12-18. doi: 10.1038/icb.2012.60

References

- [1] Fougère, B., Boulanger, E., Nourhashémi, F., Guyonnet, S., & Cesari, M. (2016). RETRACTED: Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *The Journals Of Gerontology: Series A*, 72(9), 1218-1225. doi: 10.1093/geron/glw240
- [2] Kovtonyuk, L., Fritsch, K., Feng, X., Manz, M., & Takizawa, H. (2016). Inflamm-Aging of Hematopoiesis, Hematopoietic Stem Cells, and the Bone Marrow Microenvironment. *Frontiers In Immunology*, 7, e502. doi: 10.3389/fimmu.2016.00502
- [3] Velarde, M. (2017). Epidermal Barrier Protects against Age-Associated Systemic Inflammation. *Journal Of Investigative Dermatology*, 137(6), 1206-1208. doi: 10.1016/j.jid.2017.02.964
- [4] Boe, D., Boule, L., & Kovacs, E. (2017). Innate immune responses in the ageing lung. *Clinical & Experimental Immunology*, 187(1), 16-25. doi: 10.1111/cei.12881
- [5] Elias, H., Bryder, D., & Park, C. (2017). Molecular mechanisms underlying lineage bias in aging hematopoiesis. *Seminars In Hematology*, 54(1), 4-11. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.11.002
- [6] Fuentes, E., Fuentes, M., Alarcón, M., & Palomo, I. (2017). Immune System Dysfunction in the Elderly. *Anais Da Academia Brasileira De Ciências*, 89(1), 285-299. doi: 10.1590/0001-3765201720160487
- [7] Latchney, S., & Calvi, L. (2017). The aging hematopoietic stem cell niche: Phenotypic and functional changes and mechanisms that contribute to hematopoietic aging. *Seminars In Hematology*, 54(1), 25-32. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.10.001
- [8] Tu, W., & Rao, S. (2016). Mechanisms Underlying T Cell Immunosenescence: Aging and Cytomegalovirus Infection. *Frontiers In Microbiology*, 7, e2111. doi: 10.3389/fmicb.2016.02111
- [9] Shao, M., Zhu, Y., Qiu, Y., Hu, M., & He, Y. (2017). Changes in the Level of Immunoglobulins and CD4/CD8 Ratio in Young and Aged Mice with Estradiol Deficiency. *Immunological Investigations*, 46(3), 305-313. doi: 10.1080/08820139.2016.1267203
- [10] Xie, J., Zhang, J., Wu, H., Tang, X., Liu, J., & Cheng, G. et al. (2017). The influences of age on T lymphocyte subsets in C57BL/6 mice. *Saudi Journal Of Biological Sciences*, 24(1), 108-113. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.09.002
- [11] Pereira, B., & Akbar, A. (2016). Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging. *Frontiers In Immunology*, 7, 445. doi: 10.3389/fimmu.2016.00445
- [12] Saavedra, D., Garcia, B., & Lage, A. (2017). T Cell Subpopulations in Healthy Elderly and Lung Cancer Patients: Insights from Cuban Studies. *Frontiers In Immunology*, 8, 146. doi: 10.3389/fimmu.2017.00146

- [13] Cepkolenko, V., Cepkolenko, A. (2015). Neofibrolifting – novyj algoritm primenenija autofibroblastov [Neofibrolifting – as a new algorithm for the useage of autofibroblasts]. *KOSMETIK international*, 2, 67-71. [in Russian].
- [14] Chan, A., Hong, D., Atzberger, A., Kollnberger, S., Filer, A., & Buckley, C. et al. (2007). CD56bright Human NK Cells Differentiate into CD56dim Cells: Role of Contact with Peripheral Fibroblasts. *The Journal Of Immunology*, 179(1), 89-94. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.89
- [15] Mueller, S., & Germain, R. (2009). Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 9(9), 618-629. doi: 10.1038/nri2588
- [16] Zhou, M., Zhang, Z., Wu, J., Lin, F., Fu, L., & Wang, S. et al. (2013). Dermal Mesenchymal Stem Cells (DMSCs) Inhibit Skin-Homing CD8+ T Cell Activity, a Determining Factor of Vitiligo Patients' Autologous Melanocytes Transplantation Efficiency. *PLOS ONE*, 8(4), e60254. doi: 10.1371/journal.pone.0060254
- [17] Gao, L., Liu, F., Tan, L., Liu, T., Chen, Z., & Shi, C. (2014). The immunosuppressive properties of non-cultured dermal-derived mesenchymal stromal cells and the control of graft-versus-host disease. *Biomaterials*, 35(11), 3582-3588. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.008
- [18] Rasmusson, I., Uhlin, M., Le Blanc, K., & Levitsky, V. (2007). Mesenchymal stem cells fail to trigger effector functions of cytotoxic T lymphocytes. *Journal Of Leukocyte Biology*, 82(4), 887-893. doi: 10.1189/jlb.0307140
- [19] Zorin, V., Zorina, A., Smetanina, N., Kopnin, P., Ozerov, I., & Leonov, S. et al. (2017). Diffuse colonies of human skin fibroblasts in relation to cellular senescence and proliferation. *Aging*, 9(5), 1404-1413. doi: 10.18632/aging.101240
- [20] Anitua, E., Pino, A., & Orive, G. (2016). Plasma rich in growth factors promotes dermal fibroblast proliferation, migration and biosynthetic activity. *Journal Of Wound Care*, 25(11), 680-687. doi: 10.12968/jowc.2016.25.11.680
- [21] Burr, S., Dazzi, F., & Garden, O. (2012). Mesenchymal stromal cells and regulatory T cells: the Yin and Yang of peripheral tolerance? *Immunology And Cell Biology*, 91(1), 12-18. doi: 10.1038/icb.2012.60