

КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ СОСТОЯНИЙ СУБПОПУЛЯЦИЙ КЛЕТОК КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

© 2018 г. С. В. Гольцов^{1*}, А. Г. Теслинов²

*E-mail: goltsovs@gmail.com

¹Многопрофильное медицинское учреждение NEO-Clinic, Тюмень, Россия;

²Научно-консалтинговая группа DBA-concept, Москва, Россия

Поступила: 24.05.2018. Принята: 28.08.2018

По результатам нескольких патентованных изобретений исследуется динамика состояний субпопуляций клеток кожи человека. Открывшиеся при этом иммунологические феномены меняют не только картину состояний кожи, но и представления о подходах к диагностике и лечению кожных заболеваний. Осмысление результатов исследований вызывает необходимость выхода к строгим формам мышления через мобилизацию методов концептуального анализа, применение которых обосновывает разнообразие потенциальных состояний субпопуляций клеток кожи. Этому способствует и то обстоятельство, что развитие иммунологии вскрывает новые свойства клеток, возникающие от разнообразных межклеточных отношений, направляя исследователей по пути их тщательного изучения, как причин симптомов тех или иных кожных заболеваний. Углубление концептуальных различий позволяет выйти на широкий класс исследовательских задач в дерматологии, опирающейся на различия фенотипов субпопуляций клеток кожи — фенотипическая дерматология. Дальнейшая концептуализация феноменологии состояний субпопуляций клеток кожи и ее динамики обнаруживает классы потенциальных ситуаций, которые до сих пор не различимы в дерматологии, а развертка родовых структур позволяет вывести до сих пор скрытые механизмы патологии кожи на эксплицитный уровень, давая возможность сменить парадигму подходов к диагностике и лечению заболеваний кожи.

Ключевые слова: клетки кожи, концептуальный анализ, фенотипическая дерматология

DOI: 10.31857/S102872210002372-4

Адрес: 625002 Тюмень, ул. Немцова, д. 4, Гольцов Сергей Викторович.

Тел.: 83452390905 (раб.), +79044900553 (моб.).

E-mail: goltsovs@gmail.com

Авторы:

Гольцов С. В., к. м. н., доцент, Многопрофильное медицинское учреждение NEO-Clinic, Тюмень, Россия;

Теслинов А. Г., д. м. н., профессор, СЕО Научно-консалтинговая группа DBA-concept, Москва, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Тенденции развития науки наглядно демонстрируют, что ее достижения связаны не только с новыми технологиями исследовательской деятельности, но и с прогрессивными типами осмысления получаемых результатов. Это диктуется высоким спросом не столько на отдельные научные открытия и их задействование в практику, сколько на порождение классов открытий, формирующих фронт решений актуальных проблем медицины.

Так, в отечественной и зарубежной медицине, длительное время остаётся актуальным спрос на научные разработки, ускоряющие ранозаживление кожи [1–5]. Исходя из представления о ранах, главной задачей ранозаживления всегда считалось восстановление функциональности кожи без рубцовых осложнений [5, 6].

Однако, сложность и полифункциональность кожи, как органа иммунной системы, с многообразием видов клеток, их отношений и коопераций, а главное — их спаянность в структурный конгломерат, не позволяли делать стимуляционные воздействия в ранозаживлении прицельно, что могло бы стать основой управления раневым процессом [2].

Подход к преодолению этого практического затруднения открылся в ходе ряда исследований свойств и функциональных состояний субпопуляций клеток кожи, выполненных группой тюменских ученых в 2010–2017 годы. Возможность этих исследований, как и возможность строгого

различия самих клеточных субпопуляций, возникла в связи с изобретением способа разделения клеток кожи при сохранении их жизнеспособности. Осмысление результатов этих исследований вызвало необходимость выхода к мобилизации методов концептуального анализа [7], что и стало **целью** исследования. Этому вызову способствовало и то обстоятельство, что развитие иммунологии вскрывает новые свойства субпопуляций, возникающие от разнообразных отношений, в которые вступают клетки кожи, направляя исследователей по пути тщательного изучения различных видов структур множеств, образованных клетками кожи и их признаками, как причин симптомов тех или иных заболеваний кожи [8].

История дерматологии и клеточной биологии «помнит» массу попыток разделения клеточного субстрата кожи для получения суспензии и изучения фенотипа клеток, входящих в ее состав. Однако, способ получения жизнеспособной гетерогенной популяции клеток кожи удалось запатентовать только в 2012 году. Приведенные авторами результаты исследований показали возможность получения суспензии клеток с жизнеспособностью в нативных образцах до 99,8%, а после криоконсервации образцов до 87,0%. [9]. Состоявшееся открытие было признано перспективным для развития дерматологии, резолюцией «X международной конференции иммунологов Урала» патент был рекомендован к внедрению в систему общественного здравоохранения.

Субпопуляции клеток кожи находятся в различных функциональных состояниях, что отражается на способности кожи выступать в качестве барьера между внешней и внутренней средами человека [10]. Являя собой двухкомпонентную тканевую систему, образованную эпидермисом и дермой [11], кожа представлена рядом субпопуляций клеток, имеющих строгое функциональное предназначение выполняемых функций [12]. Динамика функционального состояния кожи, обеспечиваемая постоянным обновлением состава рециркулирующих лимфоцитов между регионарными лимфатическими узлами, кровью и кожей, создающая тем самым иммунный гомеостаз, вызывает сложность в исследовании свойств субпопуляций клеток, но одновременно и открывает возможность постижения иммунных механизмов, в том числе в условиях воспаления [13–15]. Вместе с тем известно, что резидентные клетки скорее, чем циркулирующие, играют роль в иммунном гомеостазе кожи [16, 17].

Зная о том, что кератиноциты составляют более 90% клеток верхнего слоя кожи – эпидермиса [18], а клетки дермы в подавляющем большинстве представлены фибробластами (фибробlastами), тучными клетками, моноцитами (макрофагами), эндотелиальными, дендритными клетками и лимфоцитами [11], из которых 90% – Т-лимфоциты, расположенные в верхних слоях дермы и эпидермисе, а 10% – В-лимфоциты, представленные в средних и глубоких слоях дермы [19, 20], были определены наборы маркеров дифференцирования клеток, наиболее точно характеризующих динамику состояний субпопуляций клеток кожи: кератиноциты CD49⁺, из них активированные CD49⁺HLA-DR⁺; фибробласты (фибробlastы) CD45-CD14-CD44⁺, из них активированные CD45-CD14-CD44⁺CD80⁺; тучные клетки CD249⁺, из них активированные CD249⁺CD63⁺; моноциты (макрофаги) CD45⁺CD14⁺, из них активированные CD45⁺CD14⁺HLA-DR⁺; внутриэпидермальные макрофаги CD207⁺, из них активированные CD207⁺CD80⁺, CD207⁺HLA-DR⁺, CD207⁺CD80⁺HLA-DR⁺; эндотелиальные клетки CD146⁺, из них активированные CD146⁺CD34⁺, CD146⁺HLA-DR⁺, CD146⁺CD54⁺, CD146⁺CD54⁺HLA-DR⁺; эпителиальные стволовые клетки CD34⁺CD45^{dim}; лимфоцитарные популяции: Т-лимфоциты CD45⁺CD3⁺, Т-хелперы CD45⁺CD3⁺CD4⁺CD8-, Т-супрессоры CD45⁺CD3⁺CD4-CD8⁺, В-лимфоциты CD45⁺CD3-CD19⁺, NK-лимфоциты CD45⁺CD3-CD16⁺CD56⁺. Это позволило усовершенствовать способ до возможности получения оценки функций клеток кожи отдельных субпопуляций [21]. Названный цитоиммунограммой кожи, способ позволил измерять активность клеточных субпопуляций нативной кожи в условиях здоровья и патологии, оценивать функцию и степень реагирования клеток кожи в ответ на какие-либо воздействия внешней и внутренней среды. В перспективе широкомасштабного применения он позволит создать половозрастной регистр состояния кожи, что даст возможность, в свою очередь, объективно оценивать динамику заболеваний кожи, индивидуально подбирать лекарственные препараты, контролировать эффективность применения наружных лекарственных средств, сформировать критерии возрастных изменений кожи [22], объективно свидетельствовать о текущем статусе местного иммунитета пациента и может стать содержательной основой лечебно-профилактических программ в дерматологии [23].

Став первой инвазивной методикой, оценивающей не только структурное состояние клеток кожи, но и определяющей функцию её субпопуляций без потери их жизнеспособности, цитоиммунограмма кожи продемонстрировала возможность выявления объекта целенаправленного воздействия в механизме ранозаживления, что по мнению ряда исследователей, представляется чрезвычайно актуальной задачей [24].

Так, гипотеза о возможной стимуляции репаративных потенциалов в коже путем внесения вещества природного происхождения, предсказуемо воздействующего на механизм формирования грануляционной ткани, которая как известно является обязательным этапом к последующей эпителизации и формированию эстетического результата, реализовалась с возможностью применения цитоиммунограммы кожи в исследовании клеток фенотипа CD34⁺CD45^{dim}, которые являются основополагающими в осуществлении эпителизации [25] и их стимуляции веществом ксеногенного происхождения.

Действующим веществом был предложен лиофилизированный экстракт клеток куриного эмбриона 3–9 дней гестации в концентрации от $0,75 \times 10^6$ до $1,25 \times 10^6$ клеток фенотипа CD34⁺CD45^{dim} в 1 мл гелеобразующего биополимера на основе гидроксипропилцеллюлозы. Экспериментальным путем было установлено, что для получения отчетливого эффекта в суспензии должна содержаться указанная концентрация клеток фенотипа CD34⁺CD45^{dim}. При попытке уменьшения концентрации клеток фенотипа CD34⁺CD45^{dim} ниже $0,75 \times 10^6$ /мл значительно снижался регенерирующий эффект. В свою очередь повышение концентрации выше $1,25 \times 10^6$ /мл не приводило к существенному увеличению эффективности средства. Кроме того, вступая во взаимодействие с рецепторным полем раны, обладая при этом широким спектром противомикробного действия, проявляя активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов рода *Candida* и дерматофитов, вещество прогнозировано стимулировало миграцию и пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, активно участвующих в ранозаживлении, способствуя эпителизации, восстановлению эластичности тканей, нормализации ориентации и вызревания коллагеновых волокон, предупреждая патологическое рубцевание [26]. Применение данного вещества было подтверждено Протоколом испытаний № 594–12П/7-

НТ от 24.12.2012 испытательной лабораторией № РОСС RU.0001.21AB65 от 13.07.2011 и декларацией Таможенного Союза о соответствии № ТС RU Д-RU.АЛ14.В.03012 от 25.12.2012 г.¹

Последовавшее за этим изобретение Cellgel — экстракт клеток куриного эмбриона адсорбированных на гелеобразующем биополимере, позволило существенно продвинуться в изучении вопроса управляемого ранозаживления, обеспечив значительное (в несколько раз) сокращение сроков лечения, эффективное закрытие дефекта ткани с восстановлением функции, без образования рубца, благодаря повышению репаративной активности клеток кожи с фенотипом CD34⁺CD45^{dim} [27]. Разработанное с учетом целевого воздействия, оно продемонстрировало высокую эффективность ранозаживления при повреждениях кожи различной этиологии. Производство ранозаживляющего средства Cellgel стало инновационным, успех от применения оказался гарантированным, экономичность оправданной, а социальная ориентированность безусловной [28].

Таким образом, цитоиммунограмма кожи, как способ разделения клеток, позволила методически строго подойти к изобретению ранозаживляющего средства Cellgel, ставшего лауреатом Всероссийского конкурса Программы «100 лучших товаров России» и в последствии ставшим основой дальнейших научных исследований [29–31].

В связи с открывшимися возможностями исследования кожи, к практике дерматологии возникают новые вопросы:

- Как осуществлять индивидуальную диагностику заболеваний кожи, ускоряя процесс лечения, если различия фенотипов субпопуляций клеток носят лишь эмпирический характер?
- Как ускорять теоретическое исследование заболеваний кожи, опережая практику, если постановки задач и связанных с ними результатов отталкиваются лишь от большого массива эмпирических данных обследования пациентов и по этой причине зависят от развития инструментальных средств исследования заболеваний?
- Как использовать открывшиеся возможности исследования состояний кожи для подъема уровня развития дерматологии, ещё опирающейся на традиционные методы, в основном симптоматического характера?

¹Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

Ответы на эти и подобные вопросы приводят к пониманию ряда теоретических проблем в современной дерматологии:

- Отсутствует исчерпывающее представление о полном разнообразии субпопуляций клеток, состояние которых может влиять на развитие кожных заболеваний. Опора на эмпирическую феноменологию важна, но чрезвычайно инертна;

- Отсутствуют представления о разнообразии возможных фенотипов субпопуляций клеток. Представление об этом разнообразии и различие всех возможных фенотипов могло бы вывести к постановке широкого круга новых исследовательских задач, которыми развивается наука;

- Не установлены отношения между состояниями клеток кожи и патологиями для разнообразия возможных фенотипов субпопуляций клеток.

Решение этих проблем может последовать в ходе концептуального анализа феноменологии динамики состояний субпопуляций клеток кожи. Это предполагает формирование родовых и видовых понятий открывшейся предметной области на основе представления о субпопуляциях как о специфических структурах разнородных множеств [32]. В этих структурах количества элементов выражают объемы понятий, а сами структуры — их содержания. Предполагается, что концептуальный анализ позволит ставить задачи на исследование медико-биологических закономерностей между различными феноменами, то есть выведет к «механизмам» дерматологии нового типа.

Представления о свойствах кожи, полученные на основе цитоиммунограмм кожи, могут быть обобщены в следующих утверждениях:

- Разнообразие видов клеток, которые доказательно участвуют в создании тех или иных описанных феноменов состояния кожи ограничено, их двенадцать ($K=12$). Причем пять из них — одного типа (лимфоциты);

- Каждая клетка обладает определенным составом признаков, которые создаются мембранными молекулами на её поверхности. Взят ограниченное количество функциональных признаков — двадцать четыре для клетки каждого вида. Причем, один из таких признаков характеризует конкретный вид клетки. Возможно, по мере развития научных методов исследования будут выявлены и другие признаки;

- Живые клетки активны всегда. Но их активность проявляется по-разному, и по-разному

влияет на состояние кожи. Активность клетки — это проявление её определенной функции в структуре конкретной пункционной биопсии кожи. Если клетка не проявляет никакой функции, то можно говорить, что её активность равна нулю, хотя она и жива. Принято считать, что при этом клетка пассивна;

- О проявлении (активизации) у клетки определенной функции в составе кожи свидетельствует каждая проявленная каким-либо способом комбинация признаков клетки;

- Признаки клеток обнаруживаются с помощью маркеров — кластеров дифференцировки (CD). Каждый маркер выступает в роли однозначного индикатора того или иного проявленного признака клетки;

- Количество маркеров по мере развития иммунологии и клеточной медицины увеличивается и их индикативная составляющая уточняются. Однако, в каждом исследовательском акте эксперимента применяется ограниченный состав маркеров. Разумеется, это влияет на точность распознавания разнообразия признаков клеток и разнообразия видов клеток;

- Количество потенциально возможных функций каждой клетки определяется комбинациями всех ее признаков;

- Один и тот же вид клетки может проявлять либо одну функцию, либо сразу несколько;

- Клетки объединяются в субпопуляции. В каждой субпопуляции возникает конкретная доля клеток каждого вида со своими разными функциями. При этом допустимы все теоретически мыслимые субпопуляции, поскольку ограничений на их разнообразие не существует;

- Субпопуляция с конкретным составом клеток, каждая из которых с конкретным составом функций, образует фенотип субпопуляции;

- Каждому фенотипу субпопуляции однозначно соответствует конкретное иммунологическое состояние кожи, выражаемое в клиническом или физикальном симптоме.

Эти утверждения служат основанием для порождения ряда концептов, каждый из которых определяет класс возможных феноменов, представляющих научный интерес. Далее с коротким обоснованием приводятся лишь те концепты, которые определяют статичные феномены кожи. Их можно рассматривать как мгновенные «срезы» динамики её состояний. Концепты приводятся в математическом аппарате родов структур, который задействуется в концептуальных методах [33].

Концепт «Разнообразие функций видовой клетки кожи»

Базисные множества:

X_1 – множество признаков клетки любого вида, которые экспериментально обнаруживаются специальными маркерами.

Родовое отношение²:

$$D_1 \in V(X_1).$$

Тип этой структуры: «Множество всех подмножеств признаков клетки».

Поскольку у любой клетки каждого вида может проявиться любое сочетание признаков, то эта структура устанавливает полное разнообразие всех комбинаций признаков, которые только могут быть у каждой клетки любого вида. Учитывая, что каждая комбинация признаков клетки указывает на активность её определенной функции, то эта структура выражает одновременно полное разнообразие функций, которые могут активировать клетки, независимо от их вида.

Если количество признаков каждой клетки равно P , а по одному из них определяют вид самой клетки, то разнообразие комбинаций признаков и, следовательно, функций клеток может достигать числа $2^{(P-1)-1}$. Здесь учтено, что если никаких признаков клетка не проявляет (пустое подмножество признаков – \emptyset), то она функционально пассивна. С учетом известного количества признаков клетки каждого вида ($P=24$), получается, что максимальная мощность гипотетического разнообразия функций одной клетки любого вида (F) составляет более 8 миллионов (конкретно: $F=8388607$). Причем, каждая из этих функций может быть различима.

Этот первый результат концептуализации позволяет теоретически выводить (определять) каждую функцию клетки, исследуя ее влияние на состояние здоровья; ставить задачи на поиск эффективных способов обнаружения функций; искать способы активизации каждой функции или её подавления. В настоящее время из всего разнообразия функций клеток кожи дерматологически учитывается ничтожная часть. Возможно, некоторые потенциальные функции не проявятся никогда или проявятся в каких-то уникальных ситуациях. Но, в отсутствие обоснованных утверждений на этот счет, нельзя исключать появление незнакомых функциональных феноменов клеток кожи.

²Здесь « V » – знак операции порождения множества из всех подмножеств исходного множества (булеан).

Концепт «Видовые клетки с функциями»

Базисные множества:

X_1 – множество признаков клетки любого вида, которые экспериментально обнаруживаются специальными маркерами;

X_2 – множество видов клеток кожи. Это все те отличные друг от друга клетки, которые участвуют в создании феноменов здоровья кожи.

Родовое отношение имеет следующий вид:³

$$D_2 \in X_2 \times V(X_1).$$

Тип этой структуры: «Множество видов клеток и множество их функций». Эта структура определяет все ситуации, в которых необходимо различать конкретные видовые клетки со всеми их функциями.

Скорее всего, этот концепт полезен для постановки узких теоретических задач в дерматологии. Так, рассмотрение клеток с их полным набором функции может позволить исследовать особенности действия всех функций каждой видовой клетки. Может состояться ответ на вопрос о том, изменит ли влияние на кожу то обстоятельство, что одна и та же функция проявится у разных видовых клеток одновременно. Исходя из того, что количество видовых клеток $K=12$, а количество функций каждой видовой клетки равно $F=8388607$, то разнообразие составов «видовые клетки с их функциями» (S) равно $S=R \times F=100663284$. Разумеется, на эмпирическое изучение свойств всех этих ситуаций понадобятся многие годы. Но, простор для теоретических исследований открыт.

Однако, здесь еще не выразимы реальные ситуации, при которых в конкретной пункционной биопсии кожи обнаруживаются разные по количеству составы видовых клеток. В этом смысле более конструктивным и содержательно богатым следует признать концепт с другой родовой структурой.

Концепт «Разнообразие видовых клеток с наборами их функций»

Базисные множества этого концепта:

X_2 – множество видов клеток кожи;

X_3 – множество функций клеток.

Родовое отношение имеет следующий вид:

$$D_3 \in V(X_2 \times V(X_3)).$$

Тип этой структуры: «Множество подмножеств видовых клеток вместе с множеством подмножеств их функций». Она выражает все

³ Здесь « \times » – знак декартового произведения множеств.

ситуации, когда, в конкретной пункционной биопсии кожи можно рассматривать отдельно друг от друга такие субпопуляции, в которые собраны клетки всех видов (или лишь нескольких) вместе с их проявившимся функциями. Такие ситуации, возникающие вследствие эволюции состояний клеток кожи, уместно назвать «фенотипами субпопуляций». Разнообразие их велико, например:

- Одинокое виды клеток и их функции. Это все те фенотипы субпопуляций, которые определяются предыдущим родом структуры.

- Фенотипы субпопуляций, образованные из нескольких видов клеток (не всех) одновременно вместе с их различными функциями;

- Фенотипы субпопуляций, образованные клетками всех видов, причем каждый вид клеток проявляет по одной-две своих функции;

- Фенотипы субпопуляций, образованные клетками всех видов, причем каждый вид клетки проявляет все своих функции одновременно.

Этот концепт открывает возможность различать фенотипы с полными/неполными наборами видов клеток со всеми разнообразными активностями функций, включая и те, в которых все виды клеток одновременно проявляют все свои функции. На его основе уже можно ставить новые классы задач на исследования ситуаций здоровья/болезни с разными составами функций при полном наборе видовых клеток и других ситуаций. Но, в этих концептуальных конструкциях еще не учтены обстоятельства, когда в порции кожи оказывается какая-то определенная доля клеток каждого вида с конкретными (разными функциями). Это будет другой концепт, который выразит полное разнообразие фенотипов субпопуляций клеток. При этом могут быть выразимы необычные теоретически возможные ситуации. Например, когда при полном разнообразии клеток всех видов среди клеток одного вида окажутся клетки с разными наборами функций. Это принудит исследователей отвечать на серии вопросов о том, каковы свойства таких фенотипов субпопуляций клеток и как это сопряжено с патологиями, являющимися предметом изучения дерматологии, как науки о коже и её заболеваниях.

Генетически детерминированный процесс формирования разнообразия специализированных фенотипов клеток, отражающих их функцию — результат координированной экспрессии определённого набора генов, в результате которого, дифференцировка клеток, изменяющая

их функции, морфологию и метаболическую активность, создаёт предпосылки их высокой специализации и избирательности действие, что в конечном счёте реализуется в колоссальном разнообразии видимых дерматологами клинических феноменов одних и тех же заболеваний кожи.

Углубление этих концептуальных различий позволяет выйти на широкий класс исследовательских задач в дерматологии, опирающейся на различия фенотипов субпопуляций клеток кожи — фенотипическая дерматология. Исходя из концептуально возможного разнообразия ситуаций, которыми должна овладеть фенотипическая дерматология, основными типами задач теоретического и экспериментального поиска являются следующие:

- Задачи выявления полного разнообразия клеток кожи каждого вида;

- Задачи выявления всех возможных функций клеток кожи каждого известного вида;

- Задачи выявления влияния возможных функций клеток каждого вида на состояния кожи;

- Задачи выявления возможностей комбинированного проявления потенциальных функций одновременно для всех клеток каждого вида;

- Задачи выявления совместного влияния возможных функций клеток каждого вида на состояния кожи;

- Задачи выявления совместного влияния возможных функций клеток всех видов одновременно на состояния кожи;

- Задачи выявления способов активации/подавления функций клеток каждого вида;

- Задачи выявления отношений между возможностями клеток активировать свои функции в совместном существовании;

- Задачи выявления влияния концентраций клеток каждого вида на состояния кожи;

- Задачи выявления концентраций видовых клеток с разнообразно активированными функциями на состояния кожи;

- Задачи выявления свойств переходов между состояниями популяций клеток с разнообразными функциональными возможностями;

- Задачи выявления способов целенаправленного изменения (управления) переходов между состояниями популяций клеток.

Очевидно, за каждым типом таких задач стоит проблема распознавания частных свойств компонентов сложной морфологии клеток кожи [34]. Снятие этих проблем как теоретическими, так и экспериментальными иммуноло-

гическими методами может поднять дерматологию на качественно новые уровни.

Примером практического решения одной из названных задач фенотипической дерматологии является разработка амплификатора репаративных потенций. Так, ориентируясь на тезис о том, что процессы заживления подчиняются тем же принципам, что и процессы пролиферации и апоптоза, и регулируются через клеточно-клеточные и клеточно-матриксные сигналы [35], в результате проведенных аналогичных исследований, были получены данные о дозозависимом влиянии Cellgel на жизнеспособность и процессы апоптоза клеток в культуре, благодаря чему был сделан вывод о том, что более глубокое изучение иммунных механизмов регуляции гибели клеток цитоиммунограммой кожи, может способствовать усилению эффективности ранозаживляющего средства Cellgel при его применении *in vitro*. Условием появления этого эффекта является активация специфических функций клеток кожи каждого вида, способ которой должен быть найден.

С учетом результатов концептуализации эта задача была сформулирована так:

1. Среди полного разнообразия фенотипов субпопуляций видовых клеток с наборами их функций, заданных концептуальной схемой D3, найти такой фенотип, который определяется следующим термом:

$$TR1 = \{d \in D3 \mid (Pr_1 d \in X2)\}$$

2. Разработать техническое устройство, способное активировать функции клеток этого множества.

Актуальность решения этой задачи определена постановлением Правительства Российской Федерации и приказом Минэкономразвития об обеспечении государственного контроля качества исследований парфюмерно-косметической продукции для осуществления процедуры оценки соответствия требованиям технического регламента Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).⁴

Решением этой задачи стало изобретение амплификатора репаративных потенций клеток кожи [36]. С одной стороны, это изобретение — отклик на потребность внедрения в медицинскую практику экспертных систем [37]. С другой стороны — это первый из множества

возможных шагов к терапевтической тактике, при которой, например ранозаживление становится управляемым процессом с заданным требованием к его результату. Его полезная модель относится к биотехнологиям в клеточной медицине, а именно к устройствам для работы с клетками кожи человека, создающим практическое удобство активации *in vitro* и внесения в рану активированных клеток кожи. Это изобретение открывает ряд решений по так называемой «адресной доставке» лекарственных веществ [38], перспективы которой в практической дерматологии были обозначены рядом российских и зарубежных авторов [39, 40]. Главное назначение амплификатора достигается обеспечением ограниченного контакта действующего вещества Cellgel с подготовленными патентованным способом — цитоиммунограмма кожи и изолированными от внешней среды в отдельной емкости активируемыми клетками кожи, представляющими собой разделенную жизнеспособную гетерогенную популяцию клеток в виде суспензии. Амплификатор репаративных потенций — это первый практический шаг по направлению фенотипической дерматологии, основанием успеха которой станет концептуально строгое различие свойств разнообразных фенотипов субпопуляций клеток кожи и целенаправленное регулирование этих свойств (активация, подавление, усиление, видоизменение и пр.) с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммунологических исследований субпопуляций клеток кожи открывают картину, по отношению к которой современная дерматология еще не имеет отчетливого отношения. Но, воплощение в эффективные средства уже первых полезных феноменов этой картины указывает на то, что в этой научной дисциплине начинается новая история.

Концептуализация феноменологии состояний субпопуляций клеток кожи и ее динамики обнаруживает классы потенциальных ситуаций, которые до сих пор не различимы в дерматологии. Это обстоятельство объясняет тот факт, что гигантское разнообразие кожных заболеваний, с которыми имеют дело практикующие врачи, еще не приобрели своих имен и тем более, уникальных подходов к лечению.

Дальнейшее углубление концептуальных различий состояний субпопуляций клеток кожи

⁴Федеральный закон от 28.12.2013 № 412-ФЗ (ред. от 23.06.2014) «Об аккредитации в национальной системе аккредитации».

и ее динамики, развертка родовых структур этой динамики позволит вывести до сих пор скрытые обстоятельства кожных патологий на эксплицитный уровень. Эти возможности придают экспансивный характер порождению задач теоретических исследований, которые не могут быть поставлены иным способом. Так, выводимые задачи становятся основанием для постановки новых, все более «тонких» экспериментов и генератором требований к развитию экспериментальной базы дерматологии.

На основе синтеза экспериментальных и концептуальных разработок представляется возможным сменить образец (парадигму) подходов к диагностике и лечению заболеваний кожи. Близкое будущее этой смены уже проявляется в серии преемственных изобретений, создающих фронт практикоориентированных инноваций и открытий. Одним из них является продемонстрированный амплификатор репаративных потенциалов, за которым последуют и другие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Жукова О. В., Потехаев Н. Н., Стенько А. Г., Бурдина А. А. Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи. Клиническая дерматология и венерология 2009, 3, 4–9. [Zhuikova O. V., Potekhaev N. N., Stenko A. G., Burdina A. A. Pathogenesis and histomorphological features of cicatricial skin changes. Clinical dermatology and venereology 2009, 3, 4–9].
2. Завгородняя М. И., Макеева Л. В., Славчева О. С., Сулаева О. Н. Клеточные и молекулярные основы заживления ран. Morphologia 2016, 10(3), 19–23. [Zavgorodniaia M. I., Makeieva L. V., Slavcheva O. S., Sulaieva O. N. Cellular and molecular basics of the wound healing. Morphologia 2016, 10(3), 19–23].
3. Карпетян Г. Э., Пахомова Р. А., Кочетова Л. В. Лечение гипертрофических и келоидных рубцов. Фундаментальные исследования 2013, 3, 70–73. [Karapetyan G. E., Pakhomoova R. A., Kochetova L. V. Treatment of hypertrophic and keloid scars. Fundamental research 2013, 3, 70–73].
4. Gurtner G. C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M. T. Wound repair and regeneration. Nature 2008, 453, 314–321.
5. Nauta A., Gurtner G., Longaker M. Wound healing and regenerative strategies. 2011, 17, 541–9.
6. Воронков А. В., Степанова Э. Ф., Жидкова Ю. Ю., Гамзелева О. Ю. Современные подходы фармакологической коррекции патологических рубцов. Фундаментальные исследования 2014, 3(2), 301–308. [Voronkov A. V., Stepanova E. F., Zhidkova Y. Y., Gamzeleva O. Y. Modern approaches of pharmacological correction of pathological scars. Fundamental research 2014, 3(2), 301–308].
7. Теслинов А. Г. Концептуальное мышление в решении сложных и запутанных проблем. Питер, СПб, 2009, 288 с. [Teslinov A. A. Conceptual thinking in solving complex and intricate problems. Peter, St. Petersburg, 288 p.].
8. Гольцов С. В., Сухнев Д. Ю., Майорова О. А. Иммуноцитограмма кожи – реальность или миф? Вестник Уральской медицинской академической науки 2012, 4(41), 25–26. [Goltsov S. V., Suhnev D. Yu., Mayorova O. A. Immunocytogram of the skin – a reality or a myth? Bulletin of the Ural Medical Science 2012, 4(41), 25–26].
9. Гольцов С. В., Суховой Ю. Г., Митрофанов П. П. Способ получения жизнеспособной гетерогенной популяции клеток кожи. Патент RU2502999 (Россия) от 25.07.2012. [Goltsov S. V., Suhovei Yu. G., Mitrofanov P. P. A method for obtaining a viable heterogeneous population of skin cells. Patent RU2502999 (Russia) on 25.07.2012].
10. Bangert C., Brunner P. M., Stingl G. Immune functions of the skin. Clinical Dermatology 2011, 29(4), 360–376.
11. Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А., Котовский Е. Ф. Кожа и её производные. В кн.: Гистология, эмбриология, цитология. Под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. Медиа, Москва 2012, 553–581. [Afanasyev Yu. I., Yurina N. A., Kotovsky E. F. Leather and its derivatives. In: Histology, embryology, cytology. Ed. Yu. I. Afanasyeva, N. A. Yurina. Media, Moscow, 553–581].
12. Белова О. В., Зимица И. В., Торховская Т. И., Никитина Н. А., Сергиенко В. И. Иммунологическая функция кожи в свете новых данных. Российский иммунологический журнал 2014, 8(17), 143–151. [Belova O. V., Zimina I. V., Torkhovskaya T. I., Nikitina N. A., Sergienko V. I. Immunological function of the skin in the light of new data. Russian Immunological Journal 2014, 8(17), 143–151].
13. Белова О. В., Арион В. Я. Иммунологическая функция кожи и нейроиммунокожная система. Аллергология и иммунология 2006, 7(4), 480–485. [Belova O. V., Arion V. Ya. Immunological function of the skin and nejroimmunokozhnaya system. Allergology and Immunology 2006, 7(4), 480–485].
14. Luster A. D., Alon R., von Andrian U. H. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. Natural Immunology 2005, 6(12), 1182–1190.
15. Tomasini D., Mentzel T., Hantschke M., Cerri A., Paredes B., Rutten A., Scharer L., Kutzner H. Plasmacytoid Dendritic Cells: A New Cutaneous Dendritic Cell Subset with Distinct Role in Inflammatory Skin Diseases. J. Cutaneous Pathology 2010, 37, 1132–1139.
16. Boyman O., Hefzi H. P., Conrad C., Nickoloff B. J., Suter M. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . Journal of Experimental Medicine 2004, 199(5), 731–736.
17. Clark R. A., Chong B., Mirchandani N., Brinster N. K., Yamanaka K. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. J. Immunology 2006, 176(7), 4431–4439.

18. Терских В. В., Васильев А. В., Воротеляк Е. А. Стволовые клетки и структура эпидермиса. Вестник дерматологии и венерологии 2005, 3, 11–15. [Ter-skih V. V., Vasiliev A. V., Vorotelak E. A. Stem cells and epidermal structure. Herald of dermatology and venerology 2005, 3, 11–15.]
19. Караулов А. В., Быков С. А., Быков А. С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. Бином, Москва 2012, 328 с. [Karaulov A. V., Bykov S. A., Bykov A. S. Immunology, microbiology and immunopathology of the skin. Binom, Moscow 2012, 328 p.]
20. Катунина О. Р. Морфофункциональная организация лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей, и её роль в иммунных реакциях. Арх. Патологии 2011, 5, 62–67. [Katunina O. R. Morphofunctional organization of lymphoid tissue associated with the skin, and its role in immune reactions. Arch. Pathology, 5, 62–67.]
21. Гольцов С. В., Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г., Паульс В. Ю. Способ определения субпопуляционного состава клеток кожи и получения цитоиммунограммы кожи. Патент RU2630607 (Россия) от 02.06.2016. [Goltsov S. V., Kostolomova E. G., Suhovei Yu. G., Pauls V. Yu. A method for determining the subpopulation composition of skin cells and obtaining a skin cytoimmunogram. Patent RU2630607 (Russia) on 02.06.2016.]
22. Суховой Ю. Г., Костоломова Е. Г., Унгер И. Г., Гольцов С. В., Стрелин С. А., Акунеева Т. В. Возрастные характеристики показателей клеточных элементов кожи, как основа формирования технологий предупреждения старения. Российский иммунологический журнал 2016, 2(19), 526–527. [Suhovei Yu. G., Kostolomova E. G., Unger I. G., Goltsov S. V., Strelin S. A., Akuneeva T. V. Age characteristics of indicators of cellular elements of the skin, as a basis for the formation of technologies to prevent aging. Russian Immunological Journal 2016, 2(19), 526–527.]
23. Гольцов С. В., Гольцова Е. Н., Суховой Ю. Г., Костоломова Е. Г., Паульс В. Ю. Цитоиммунограмма кожи – новый метод объективной оценки субпопуляционного состава клеток кожи. Медицинская иммунология 2018, 20(3), 373–382. [Goltsov S. V., Goltsova E. N., Suhovei Yu. G., Kostolomova E. G., Pauls V. Yu. Cytoimmunogram of the skin is a new method of objective evaluation of the subpopulation composition of skin cells. Medicinskaya immunologiya 2018, 20(3), 373–382.]
24. Gericke J., Ittensohn J., Mihály J., Alvarez S., Alvarez R., Töröcsik D., de Lera A. R., Rühl R. Regulation of Retinoid Mediated Signaling Involved in Skin Homeostasis by RAR and RXR Agonists. Antagonists in Mouse Skin. PLoS ONE 2013, 8(4), e62643.
25. Arwert E. N., Hoste E., Watt F. M. Epithelial stem cells, wound healing and cancer. Nat Rev Cancer 2012, 12, 170–180.
26. Суховой Ю. Г., Костоломова Е. Г., Цирятьева С. Б., Аргунова Г. А., Унгер И. Г., Гольцов С. В. Регенераторно-репаративные и антибактериальные свойства препарата Cellgel в эксперименте. Российский иммунологический журнал 2015, 9(2), 44. [Suhovei Yu. G., Kostolomova E. G., Tsiryatyeva S. B., Argunova G. A., Unger I. G., Goltsov S. V. Regenerator-reparative and antibacterial properties of the Cellgel preparation in the experiment. Russian Journal of Immunology 2015, 9(2), 44.]
27. Гольцов С. В., Суховой Ю. Г., Костоломова Е. Г., Унгер И. Г. Средство для заживления ран «Цельгель», способ его получения и способ лечения ран различной этиологии полученным средством. Патент RU2481115 (Россия) от 13.10.2011. [Goltsov S. V., Suhovei Yu. G., Kostolomova E. G., Unger I. G. Means for wound healing “Cellgel”, a method for its preparation and a method for treating wounds of various etiologies with the product obtained. Patent RU2481115 (Russia) on 13.10.2011.]
28. Гольцов С. В., Гольцова Е. Н., Гетьман А. Д., Юрков А. С., Чеснокова М. З., Шемонаева О. А. Cellgel – новое слово в ранозаживлении. Дерматология в России 2017, 1, 28–33. [Goltsov S. V., Goltsova E. N., Getman A. D., Yurkov A. S., Chesnokova M. Z., Shemonaeva O. A. Cellgel is a new word in wound healing. Dermatology in Russia 2017, 1, 28–33.]
29. Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г., Гольцов С. В., Унгер И. Г., Акунеева Т. В. Некоторые иммунофизиологические механизмы регенерации ран в условиях применения ранозаживляющего средства Cellgel. Российский иммунологический журнал 2016, 10(19), 289–291. [Kostolomova E. G., Sukhovei Yu. G., Goltsov S. V., Unger I. G., Akuneeva T. V. Some immunophysiological mechanisms of wound regeneration under conditions of the wound healing agent Cellgel. Russian Journal of Immunology 2016, 10(19), 289–291.]
30. Костоломова Е. Г., Стрелин С. А., Суховой Ю. Г., Унгер И. Г., Акунеева Т. В. Роль процессов пролиферации и апоптоза в образовании рубцовой ткани. Медицинская иммунология 2017, 19(5), 327. [Kostolomova E. G., Strelin S. A., Sukhovei Yu. G., Unger I. G., Akuneeva T. V. The role of proliferation and apoptosis in the formation of scar tissue. Medical immunology 2017, 19(5), 327.]
31. Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г., Унгер И. Г., Акунеева Т. В. Взаимодействие иммуноцитов кожи в процессе репаративной регенерации в ране. Российский иммунологический журнал 2017, 2(20), 148–150. [Kostolomova E. G., Suhovei Yu. G., Unger I. G., Akuneeva T. V. Interaction of skin immunocytes in the process of reparative regeneration in the wound. Russian Journal of Immunology 2017, 2(20), 148–150.]
32. Никаноров С. П. Концептуализация предметных областей. Концепт, Москва 2009, 268 с. [Nikanorov S. P. Conceptualization of subject areas. Concept, Moscow 2009, 268 p.]
33. Бурбаки Н. Структуры. Теория множеств. Мир, Москва, 1965, 242–297. [Burbaki N. Structures. The-ory of sets. Mir, Moscow, 242–297.]
34. Антонова О. В., Трофимов П. Н., Хайрутдинов В. Р., Белоусова И. Э., Самцов А. В. Современные представления о дендритных клетках кожи. Вестник

- дерматологии и венерологии 2016, 1, 17–20. [Antonova O. V., Trofimov P. N., Khairutdinov V. R., Belousova I. E., Samtsov A. V. Modern concepts of skin dendritic cells. Vestnik dermatologii i venerologii 2016, 1, 17–20.]
35. Fuchs Y., Brown S., Gorenc T., Rodriguez J., Fuchs E., Steller H. ARTS Regulates Stem Cell Apoptosis and Skin Regeneration. *Science* 2103, 19, 341(6143), 286–9.
36. Гольцов С. В., Суховой Ю. Г., Костоломова Е. Г., Паульс В. Ю. Устройство для активации репаративных потенциалов клеток кожи. Патент RU159463 (Россия) от 29.07.2015. [Goltsov S. V., Suhovei Yu. G., Kostolomova E. G., Pauls V. Yu. Device for activation of reparative potencies of skin cells. Patent RU159463 (Russia) on 29.07.2015.]
37. Петрова Н. П., Резайкина А. В., Ротанов С. В. Система независимой оценки (подтверждения) соответствия парфюмерно-косметической продукции в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2015, 6, 90–96. [Petrova N. P., Rezai-
- kina A. V., Rotanov S. V. System of independent evaluation (confirmation) of correspondence of perfumes and cosmetics in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii 2015, 6, 90–96.]
38. Таракховский Ю. С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ. ЛКИ, Москва 2011, 280 с. [Tarakhovskiy Yu. S. Intellectual lipid nanocontainers in the targeted delivery of medicinal substances. LKI, Moscow, 280 p.]
39. Кубанова А. А., Утц С. Р., Кубанов А. А., Персати М. А., Свенская Ю. И. Перспективы практического использования наночастиц в дерматологии. Вестник дерматологии и венерологии 2016, 2, 15–20. [Kubanova A. A., Utz S. R., Kubanov A. A., Persati M. A., Svenskaya Yu. I. Prospects of the practical use of nanoparticles in dermatology. Vestnik dermatologii i venerologii 2016, 2, 15–20.]
40. Papakostas D., Rancan F., Sterry W., Blume Peytavi U., Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Archives of Dermatological Research* 2011, 303, 533–550.

CONCEPTUALIZATION OF HUMAN SKIN CELLS SUBPOPULATIONS STATES

© 2018 S. V. Goltsov^{1*}, A. G. Teslinov²

*E-mail: goltsovs@gmail.com

¹Multidisciplinary medical institution NEO-Clinic, Tyumen, Russia;

²Scientific and consulting group DBA-concept, Moscow, Russia

Received: 24.05.2018. Accepted: 28.08.2018

The article is concerned with the study of the dynamics of states of subpopulations of human skin cells based on the results of few patented inventions in biology and cell medicine. The variety of potential states of subpopulations is substantiated with the methods of conceptual analysis. The article presents the results of this analysis demonstrating the need for profound changes in diagnostic and therapeutic approaches in dermatology as a scientific discipline and practice. The possibility of obtaining the skin cytoimmunogram enables us to study the phenomenology of the cell subpopulations states dynamics by conceptual methods. Extending of these conceptual differences gives us the access to a wide range of research objectives in dermatology, based on the distinctions of the phenotypes of skin cells subpopulations called phenotypic dermatology. Conceptualization of the phenomenology of states of subpopulations of skin cells and its dynamics reveals classes of potential situations that are still not distinguishable in dermatology. Further extension of the conceptual distinctions between the states of the subpopulations of skin cells and its dynamics, the unfolding of the generic structures of this dynamics will make it possible to deduce hidden circumstances of skin pathologies to an explicit level up to now. These opportunities give an expansive character to the generation of objectives of theoretical research that can not be put in any other way. Thus, the deduced problems become the basis for setting new, increasingly “subtle” experiments and the generator of the requirements for the development of the experimental base of dermatology.

Key words: skin cells, conceptual analysis, phenotypic dermatology

Authors:

Goltsov S. V., ✉ Ph.D., associate professor, CEO Multidisciplinary medical institution NEO-Clinic, Tyumen, Russia; 625002, Tyumen, ul. Nemtsova 4, Tel./fax 83452390905 (off.), 89044900553 (mob.). **E-mail:** goltsovs@gmail.com;

Teslinov A. G., PhD, professor, CEO Scientific and consulting group DBA-concept, Moscow, Russia.