



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2011153211/10, 28.05.2010**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.05.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.06.2009 EP 09007450.1

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2013** Бюл. № 20

(45) Опубликовано: **20.11.2013** Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **EA 9073 B1, 26.10.2007. RU 2000115183 A, 10.08.2003.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **10.01.2012**

(86) Заявка РСТ:
EP 2010/003248 (28.05.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/139424 (09.12.2010)

Адрес для переписки:
109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО "Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

ХУНЗИКЕР Томас (CH)

(73) Патентообладатель(и):

СКИНРЕПХЭАР ЛТД. (CH)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ КОРНЕВЫХ СУМОК ВОЛОС И КЛЕТОК ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ (ПРОДРОМАЛЬНЫХ) КЕРАТИНОЦИТОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСТАРЕВШЕЙ КОЖИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии и клеточной биологии. Предложено применение стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов для восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не

поврежденной кожи в косметических целях и для профилактики кожных болезней. Кроме того, предложен способ восстановления постаревшей кожи. Изобретение может быть использовано в медицине и косметологии для восстановления кожного покрова. 3 н. и 10 з.п. ф-лы, 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2011153211/10, 28.05.2010**

(24) Effective date for property rights:
28.05.2010

Priority:

(30) Convention priority:
05.06.2009 EP 09007450.1

(43) Application published: **20.07.2013 Bull. 20**

(45) Date of publication: **20.11.2013 Bull. 32**

(85) Commencement of national phase: **10.01.2012**

(86) PCT application:
EP 2010/003248 (28.05.2010)

(87) PCT publication:
WO 2010/139424 (09.12.2010)

Mail address:
**109012, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

KhUNZIKER Tomas (CH)

(73) Proprietor(s):

SKINREPKhEhAR LTD. (CH)

(54) **USING STEM CELLS OF HAIR ROOTS AND PROGENITOR (PRODORMAL) KERATINOCYTE CELLS FOR AGED SKIN RECOVERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to biotechnology and cell biology. What is presented is using stem cells of hair roots and/or prodromal keratinocyte cells for the recovery of aged, however healthy and

unbroken skin for cosmetic application and skin disease prevention. Besides, what is presented is a method for aged skin recovery.

EFFECT: invention may be used in medicine and cosmetology for skin recovery.

13 cl, 1 ex

RU 2 498 809 C2

RU 2 498 809 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов для восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи в косметических целях и для профилактики кожных болезней. Также изобретение относится к косметическому способу восстановления постаревшей кожи.

Уровень техники

Молодой красивой коже придается сегодня возрастающее психосоциальное значение, в связи с этим на рынке присутствует большое количество препаратов для местного применения, препятствующих старению кожи или восстанавливающих ее. Однако в значительной степени убедительное научно-медицинское подтверждение стойкости эффектов отсутствует.

Старение кожи зависит, во-первых, от большой возрастной индивидуальной изменчивости (внутреннее или хронологическое старение) и, во-вторых, от вредных внешних факторов, в частности, от суммарного (ультрафиолетового) воздействия солнца, неправильного питания, злоупотребления лекарствами, механических нагрузок и злоупотребления никотином (внешнее старение).

Постаревшая кожа характеризуется истончением (атрофией) как своего верхнего слоя (эпидермиса), так и собственно кожи (дермы), образованием множественных морщин и потерей эластичности (эластоз дермы), сухостью, потерей тургора и, при известных условиях, дополнительно пигментной неравномерностью (например, солнечной пигментацией (*Lentigines solares*) кожи. Обновление кожи (гомеостаз) на протяжении жизни основано, с одной стороны, на постоянной замене ее верхнего слоя в результате деления стволовых клеток кератиноцитов в ее самом нижнем слое (базальном слое) с последующей дифференциацией в роговые пластинки и подъемом в самый наружный слой, роговой слой (*stratum corneum*).

В старческой коже этот процесс нарушен, что приводит к атрофии. Если дифференциация кератиноцитов сильно нарушена, то может произойти перерождение, т.е. образование так называемого белого рака кожи (спиноцеллюлярного рака, базалиомы) или предстadium рака (актинические кератозы). Это происходит преимущественно на кожных участках хронически подверженных солнечному воздействию, что подчеркивает пусковую функцию ультрафиолетового излучения. Следовательно, устойчивый терапевтический подход к восстановлению кожи желателен не только по косметическим причинам. Наличие полноценного верхнего слоя кожи важно также для сохранения структуры и функции нижележащей дермы, так как клеточные системы этих обоих слоев кожи (кератиноциты эпидермиса и фибробласты или эндотелии сосудов дермы) сообщаются между собой посредством растворимых факторов (например, цитокинов, факторов роста). Следовательно, функционально полноценный верхний слой кожи также может содействовать восстановлению дермы при старческих изменениях, т.е. при дермальной атрофии с эластозом и расширением сосудов (телеангиэктазы).

Продромальные клетки кератиноцитов или стволовые клетки, имеющие решающее значение для гомеостаза верхнего слоя кожи, расположены в эпителиальных клетках корневых сумок волос (*Outer Root Sheath: ORS*), т.е. в глубине собственно кожи и, следовательно, защищены от вредоносного ультрафиолетового излучения (особо вредное ультрафиолетовое излучение проникает только через эпидермис). Из волос головы, извлеченных на фазе роста, могут быть выделены клетки ORS и лабораторно размножены.

Известно применение стволовых клеток ORS или их производных продромальных клеток меланоцитов из аутологических корневых сумок волос для репигментации кожи (Vanscheidt & Hunziker, Dermatologie, 904, 2009, WO 2009/049734).

Кроме того продромальные клетки для эпидермальных кератиноцитов из аутологических корневых сумок волос применяются при лечении хронических ран (EpiDex®, Euroderm; Tausche и др., Wound Repair and Regeneration, 11(4), 248-252, 2003, EP 1198557 B1, EP 1326654 B1).

Наряду с лечением хронических ран описано также лечение и других кожных повреждений с применением продромальных клеток кератиноцитов, например, после хирургического удаления раковых участков или татуировок или при ранениях и пр. (EP 1198557 B1, EP 1702979 A1).

Эпидермальные стволовые клетки нервных валиков (EPI-NCSC, epidermal neural crest stem cells) представляют собой мультипотентные стволовые клетки, произведенные от эмбрионального нервного валика и расположенные в корневых сумках волос. Такие стволовые клетки постоянно обновляются и способны развиваться в любые важные клеточные производные нервного валика, в т.ч. в нейроны, укрепляющие нервы клетки, гладкомышечные клетки, клетки костей/хрящей и меланоциты. Такие стволовые клетки способны даже образовывать виды клеток, которые типичны для мезодермы. На примере мышцы с повреждениями спинного мозга было показано, что такие стволовые клетки могут объединяться со скелетными мышечными волокнами взрослого человека так, что введенные ядра клеток остаются функциональными, а скелетные мышцы взрослого человека образуют окружение, пригодное для долгосрочного выживания ядер стволовых клеток (Sieber-Blum & Hu, Stem Cell Rev. 4(4), 256-60, 2008). Авторы делают вывод из результатов исследования на скелетной мышце, что такие плюрипотентные стволовые клетки могут обладать привлекательными свойствами для будущих видов дополнительной клеточной терапии и/или для биомедицинских разработок.

Раскрытие изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечение восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи.

Данная задача решается посредством применения стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов для восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи.

Понятие «здоровая и не поврежденная кожа» означает кожу без дефектов, в частности, без наличия ран, а также без воспалительных, инфекционных или дегенеративных кожных заболеваний, без доброкачественных или злокачественных опухолей или их предстadium (например, актинические каратозы, злокачественное лентигино, послеоперационных кожных изменений, как, например, после кожных трансплантаций, и пр.

Понятие «постаревшая кожа» означает в смысле изобретения внутреннее и/или наружное постарение кожи при наличии предпочтительно, по меньшей мере, одного из возрастных явлений: истончение (атрофия), образование мелких морщин, потеря эластичности (эластоз), возросшая ранимость со склонностью к кровотечению при незначительном травмировании, а также, при известных условиях, пигментные неравномерности, но при наличии глубоких морщин или складок на сухой, при известных условиях, шелушащейся/ороговевшей поверхности кожи, снизившаяся активность сальных желез, уменьшенный тургор кожи, пониженная доля подкожного жира, склонность к образованию трещин и ложных рубцов, расширение небольших

кровеносных сосудов (телеангиэктазы), потеря способности к восстановлению и связанные с этим нарушения процесса заживления ран. Эти явления обусловлены нарушением активности факторов транскрипции или генов-супрессоров опухолей (например, NF-каппа В, с-Мус, р53), регулирующих пролиферацию и дифференциацию
 5 кожных клеток (в частности, кератиноцитов и фибробластов) и, следовательно, гомеостаз кожи. Так, например, для NF-каппа В было показано на примере стареющих мышечных, что его блокирование в течение двух недель имело своим следствием биологическое омоложение кожи в течение ограниченного периода.

10 Восстановление постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи согласно изобретению имеет наряду с косметическими аспектами также медицинские преимущества. Введенные в кожу продромальные клетки кератиноцитов в качестве дифференцированных кератиноцитов не только утолщают верхний слой кожи, но также регулярно делятся, вытесняя таким образом в течение длительного срока
 15 медленно делящиеся «старые» клетки, а также деградировавшие клетки. Кроме того они положительно влияют на клетки в своем непосредственном окружении (фибробласты, эндотелии сосудов, меланоциты) в результате выделения цитокинов и факторов роста, что в целом улучшает на длительный срок состояние здоровья и процесс старения кожи, вследствие чего снижается образование морщин (новообразование коллагеновых волокон), повышается эластичность (новообразование эластичных волокон) и при известных условиях снижаются
 20 имеющиеся пигментные неравномерности (регулирование выработки меланина и его распределения). Под действием микроциркуляции в коже улучшается питательная ситуация, что также повышает, например, трофику и активность сальных желез и, следовательно, нормализует обратимое образование жира кожи. Следовательно согласно изобретению понятие «восстановление постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи» включает в себя не только косметическое
 25 восстановление кожи, но также и медицинское профилактическое восстановление.

30 Согласно предпочтительному варианту выполнения настоящее изобретение относится к чисто косметическому применению стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов для восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи людей и млекопитающих.

35 Согласно другому предпочтительному варианту выполнения настоящее изобретение направлено на применение стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов для профилактики кожных заболеваний у людей и млекопитающих, преимущественно кожных заболеваний из группы
 40 заболеваний, основанных на генетических или благоприобретенных нарушениях сцепления кожи, гомеостаза кожи, дифференциации кожи и/или барьерной функции кожи, предпочтительно Epidermolysis bullosa, Xeroderma pigmentosum, прогерии, ихтиозы, состояние после хирургического вмешательства и рентгеновского облучения, экзогенно индуцированная атрофия или гиперплазия, в частности, гиперпластические
 45 рубцы и келоиды, предпочтительно атрофия, вызванная топическими или системными кортикостероидами, и пр.

Следовательно изобретение относится также к применению указанных клеток для приготовления медикамента для профилактики кожных болезней.

50 Могут применяться как аутологические, так и аллогенные и ксеногенные клетки, при этом аутологические клетки предпочтительны для предупреждения иммунных реакций.

Согласно другому аспекту изобретение относится к косметическому способу

восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи, включающему в себя стадию нанесения стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов на постаревшую, но в остальном

5 При лечении постаревшей кожи предпочтительно применяются стволовые клетки из корневых сумок волос или предпочтительно их производные продромальные клетки кератиноцитов самого пациента, так называемые аутологические продромальные клетки кератиноцитов. Продромальные клетки кератиноцитов из
10 корневых сумок волос содержат плюропотентные стволовые клетки, восстанавливающие эпителиальные кожные структуры в течение жизни. В результате и у пожилых доноров они обладают большим потенциалом пролиферации. Такие стволовые или продромальные клетки могут быть получены не только инвазивно, но также шаблонно и без биопсии кожи от донора со слабым волосяным покровом.
15 Следовательно в случае применения упомянутых клеток обеспечивается незначительно инвазивная возможность для стойкого восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожи, в частности, ее верхнего слоя.

Стволовые клетки из корневых сумок волос и/или продромальные клетки
20 кератиноцитов, а также их получение, отделение, размножение и хранение достаточно известны специалисту в области дерматологии. Предпочтительно стволовые клетки и/или продромальные клетки кератиноцитов, при осуществлении изобретения, получают из корневых сумок волос, в частности, из наружного эпителиального слоя корневой сумки волос на фазе роста (анагенеза).

25 Получение таких клеток является достаточно простым, безболезненным и не связано с риском для здоровья. Так, например, волосы для получения клеток получают извлечением (выщипыванием) длинных волос, в частности, волос капиллиции на стадии анагена. При этом предпочтительно, чтобы волосы
30 происходили от подлежащего лечению лица или млекопитающего.

Понятие «получение» означает предпочтительно, по меньшей мере, частичное выделение и/или обогащение, а также размножение и селекцию клеток внутри культуры. Согласно предпочтительному варианту выполнения клетки высвобождают для этого из корневой сумки отобранного волоса ферментативно, например, с
35 помощью раствора трипзина при его концентрации от 0,01 до 10%, предпочтительно от 0,025 до 0,1% и более предпочтительно около 0,05%, при необходимости с этилендиаминтетрауксусной кислотой и предпочтительно в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS) в течение предпочтительно 5-60 мин., более
40 предпочтительно в течение 10-15 мин. предпочтительно при 20°C, более предпочтительно при 37°C. Такая форма ферментативного отделения является наиболее щадящей для получаемых клеток. Также могут применяться и другие ферментативные системы, как, например, диспаза. Другими возможными стадиями получения клеток являются прекращение ферментативного отделения добавлением
45 сыворотки и Ca/Mg, центрифугирование суспензии и суспендирование/введение содержащего клетки осадка в предназначенный для нанесения на кожу раствор или биологически деградируемую или биологически не деградируемую несущую матрицу. Предпочтительным применением является суспендирование содержащего клетки
50 осадка в растворе с содержанием тромбина, который обеспечивает немедленную фиксацию нанесенных клеток в виде тонкого слоя после нанесения на кожу, предварительно обработанную фибриногеном и, следовательно, делает возможным однородное, не слишком герметическое нанесение на кожу на любом участке тела.

Предпочтительно в способе согласно изобретению применяются аутологические стволовые клетки из корневых сумок волос и/или продромальные клетки кератиноцитов.

При необходимости клетки могут применяться в виде суспензии или осадка или при необходимости в виде экстракта клеток. При этом их помещают в биологически совместимый раствор или биологически совместимый носитель.

Стадия нанесения покрытия проводится предпочтительно с применением суспензии с 10^2 - 10^9 , более предпочтительно с 10^3 - 10^5 клеток/см² обрабатываемого участка кожи, например, с помощью шприца или распылителя или с помощью биологически совместимого носителя или нетканого материала. Это может производиться с помощью биологически совместимого раствора (например, физиологического раствора с фосфатным буфером, среды из клеточной культуры, тромбина) или с помощью биологически совместимого биологического (например, фибрина, гуалуронана, коллагена) или синтетического (например, полиуретана, карбоксиметилцеллюлозы, полилизина, наночастиц) носителя. При этом клетки могут применяться в виде живых, способных к пролиферации или прекративших рост (например, в результате обработки митомицином С или рентгеновским облучением) клеток или же в виде экстрактов клеток (например, продукты сублимационной сушки, ультразвукового разрушения, раздражающего действия). Также могут применяться клетки, производные этих клеток при разных условиях инкубации *in vitro* (например, переменные концентрации рО₂ и/или рСО₂, переменные культурные среды, переменные матричные субстраты, переменные питающие клетки в непосредственном клеточном контакте или отдельные в двухкамерных системах культивирования, культура в глубине питательной среды или органо-типичная культура).

Понятие «нанесение покрытия» в смысле изобретения означает обычное нанесение клеток на кожу. При этом клетки предпочтительно фиксируются на коже, например, с помощью фибринозного клея и защищаются окклюзионной повязкой. Также возможен любой другой подходящий вид нанесения, например, путем введения клеток в биологические или синтетические матрицы с последующим их нанесением.

Предпочтительно клетки могут быть также введены непосредственно в кожу. Для этого перед нанесением клеток с обрабатываемой кожи удаляют физически и/или механически эпидермис, а именно предпочтительно посредством дермабразии, поверхностного воздействия лазером (например, Fraxel re:hair® CO₂-лазер, Soltamedical, США) или поверхностного иглоукалывания (например, Dermaroller®, Skintes, Швейцария), при этом в верхнем слое кожи создаются плоскостные или предпочтительно точечные, т.е. фракционные дефекты в виде сетки, обеспечивающие проникновение нанесенных клеток внутрь кожи в смысле чресэпидермального применения. В результате вовлечения верхних слоев дермы в такой процесс абляции достигается дополнительно кожная стимуляция или же стимулируется также кожное восстановление.

Поэтому согласно предпочтительному варианту выполнения способа по изобретению верхний слой кожи удаляется перед нанесением клеток физически и/или механически, предпочтительно посредством поверхностной дермабразии, лазерной аппликации и/или поверхностного иглоукалывания.

Согласно еще более предпочтительному варианту выполнения перед нанесением клеток верхний слой кожи удаляют в виде частичного/фракционного удаления эпидермиса при разной глубине проникновения с помощью лазера методом Fraxel и/или Dermaroller.

При нанесении или введении стволовые клетки и/или продромальные клетки кератиноцитов присутствуют предпочтительно в виде обогащенных или изолированных клеток в виде экстракта, суспензии, раствора или находящихся в биологически совместимом биологическом или синтетическом носителе.

Согласно еще одному предпочтительному варианту выполнения стволовые клетки из корневых сумок волос и/или продромальные клетки кератиноцитов перед своим нанесением или введением в кожу размножают культивированием *in vitro* и/или производят их селекцию при помощи специальных условий культивирования (например, переменные концентрации pO_2 - и/или pCO_2 , переменные среды культивирования, переменные матричные субстраты, переменные питательные клетки в прямом контакте с клетками или отдельно в двухкамерных системах культивирования, культура в глубине питательной среды или органо-типическая культура и пр.) в соответствии с предпочтительными критериями, такими, например, как содержание стволовых клеток и/или продромальных клеток кератиноцитов, потенциал стволовых клеток (монопотентность в противоположность мульти/плюрипотентности), мощность пролиферации, потенциал дифференциации, способность к выживанию и пр. Селекция в смысле изобретения означает преднамеренный выбор определенных стволовых клеток и/или продромальных клеток кератиноцитов или сопутствующих клеток (не стволовые или продромальные клетки кератиноцитов с такими функциями, как интерактивная стимуляция пролиферации или дифференциации стволовых или продромальных клеток кератиноцитов в смысле питательных клеток) с предпочтительными свойствами.

Кожа с нанесенными на нее клетками, в частности, если она была предварительно механически обработана и оставалась частично «открытой», предпочтительно плотно укрывают с тем, чтобы можно было защитить кожу и нанесенные на нее клетки от высыхания, инфекций и механических воздействий и, следовательно, для создания оптимальной влажной среды для роста клеток.

В целях предупреждения иммунных реакций при наличии аутологических, в частности, аллогенных и ксеногенных клеток предпочтительно предписывается применение, по меньшей мере, одного подавляющего (ауто)иммунную реакцию активного вещества, предпочтительно топического или системного кортикостероида и/или тормозного раздражителя Calcineurin.

Также было установлено, что дополнительное нанесение продромальных клеток меланоцитов оказывает благоприятное влияние на структуру и физиологию постаревшей кожи. Поэтому предпочтительным вариантом выполнения способа согласно изобретению предусматривается также дополнительное нанесение продромальных клеток меланоцитов на кожу, а именно до, после или предпочтительно одновременно со стволовыми клетками и/или продромальными клетками кератиноцитов. Наиболее предпочтительно, чтобы при получении стволовых и/или продромальных клеток кератиноцитов продромальные клетки меланоцитов совершенно не отделялись.

Применяемые согласно изобретению клетки могут предпочтительно содержать наряду со стволовыми клетками и/или продромальными клетками кератиноцитов, а также при необходимости с продромальными клетками меланоцитов также и другие содержащиеся в корневых сумках волос, в частности, другие продромальные клетки.

Также настоящее изобретение относится к упомянутому выше способу профилактики кожных болезней у млекопитающих и людей с постаревшей, но в остальном здоровой и не поврежденной кожей, в частности, для профилактики

кожных болезней из группы кожных болезней, основанных на генетических или
 приобретенных нарушениях сцепления кожи, гомеостаза кожи, дифференциации
 кожи и/или барьерной функции кожи, преимущественно Epidermolysis bullosa, Xeroderma
 pigmentosum, прогерии, ихтиозы, состояние после хирургических вмешательств и
 рентгеновского облучения, а также экзогенно индуцированная атрофия или
 гиперплазия, в частности, гиперпластические рубцы и келоиды, предпочтительно
 атрофия, вызванная топическими или системными кортикостероидами, и пр.
 Предпочтительные варианты выполнения данного способа аналогичны вариантам
 выполнения описанного выше косметического способа.

Настоящее изобретение поясняется на примере приводимого ниже специфического
 применения.

Пример

У 50-летней женщины с сильно постаревшей под действием ультрафиолета кожей
 лица, с неравномерной эпидермальной атрофией, мелкими морщинами,
 телеангиэктазиями щек, сухостью и пониженным тургором кожи было извлечено из
 кожи головы 50 анагенных волос, у них были отделены корни, которые в течение 10
 минут инкубировали в растворе трипзина (0,05% трипзина/0,02%
 этилендиаминтетрауксусной кислоты в физиологическом растворе с фосфатным
 буфером (PBS) без Ca/Mg) при 37°C. Контроль под микроскопом после
 инаktivирования трипзина добавкой физиологического раствора с фосфатным
 буфером с содержанием Ca/Mg и 20% сыворотки АВ человека подтвердил отделение
 всех клеток эпителия корневых сумок волос от стержня волоса. После пропуска через
 клеточное сито и последующего центрифугирования (1200 об./мин., 10 мин. при
 комнатной температуре) выделенные клетки поместили в физиологический раствор с
 фосфатным буфером с содержанием Ca/Mg и 5% глюкозы и капельно нанесли на
 участки лба и щек (0,1 мл на 5 см², соответственно около 5×10³ клеток/см²),
 обработанные СО₂-лазером методом Fraxel (сетчатая абляция около 20%
 обработанной поверхности эпидермиса до самого верхнего слоя дермы, глубина
 проникания около 100 мкм). После этого обработанный участок плотно закрыли
 современной раневой повязкой в целом на одну неделю. Первая смена повязки
 произошла через 3 суток. Затем обработанные участки кожи обрабатывали по утрам
 солнцезащитным кремом, фактор >50, и по вечерам - средством для ухода за кожей. В
 течение 3 месяцев отмечалось очевидное разглаживание кожных неровностей при
 снижении сухости кожи, увеличении тургора и гомогенизации эпидермальной
 структуры, также и телеангиэктазы щек были слегка регрессными, в целом был
 достигнут очень удовлетворительный для пациентки косметический результат.

Формула изобретения

1. Применение стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных
 клеток кератиноцитов для восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и
 неповрежденной кожи.

2. Применение стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных
 клеток кератиноцитов для профилактики кожных болезней у людей и млекопитающих,
 преимущественно кожных болезней из группы кожных болезней, основанных на
 генетических или приобретенных нарушениях сцепления кожи, гомеостаза кожи,
 дифференциации кожи и/или барьерной функции кожи, предпочтительно Epidermolysis
 bullosa, Xeroderma pigmentosum, прогерии, ихтиозы, состояние после хирургических
 вмешательств и рентгеновского облучения, а также экзогенно индуцированная

атрофия или гиперплазия, в частности гиперпластические рубцы и келоиды, предпочтительно атрофия, индуцированная топическими или системными кортикостероидами.

3. Применение по п.1, которое осуществляют путем косметической обработки кожи людей и млекопитающих.

4. Применение по п.2, которое осуществляют путем предварительного приготовления медикамента.

5. Способ восстановления постаревшей, но в остальном здоровой и неповрежденной кожи, включающий в себя стадии:

i) обеспечение стволовых клеток из корневых сумок волос и/или продромальных клеток кератиноцитов и

ii) нанесение указанных клеток на постаревшую, но в остальном здоровую и неповрежденную кожу.

6. Способ по п.5, в котором стволовыми клетками из корневых сумок волос и/или продромальными клетками кератиноцитов являются аутологические клетки.

7. Способ по п.5 или 6, в котором верхний слой кожи удаляется перед нанесением клеток физически и/или механически, предпочтительно посредством поверхностной дермабразии, лазерной аппликации и/или поверхностного иглоукалывания.

8. Способ по п.7, в котором верхний слой кожи удаляется перед нанесением клеток в виде частичного/фракционного удаления эпидермиса с разной глубиной проникания с помощью лазера методом Fraxel и/или Dermaroller.

9. Способ по п.5, в котором клетки присутствуют в виде обогащенных или обособленных клеток в качестве экстракта, суспензии, раствора или введены в биологически совместимый биологический или синтетический носитель.

10. Способ по п.5, в котором стволовые клетки из корневых сумок волос и/или продромальные клетки кератиноцитов перед их нанесением размножают и/или отбирают посредством культивирования *in vitro*.

11. Способ по п.5, в котором во время и/или после нанесения клеток предписано применение, по меньшей мере, одного подавляющего аутоиммунную реакцию активного вещества, предпочтительно топического или системного кортикостероида и/или топического тормозного раздражителя Calcineurin.

12. Способ по п.5, в котором на кожу дополнительно наносят продромальные клетки меланоцитов.

13. Способ по п.5, в котором клетки включают в себя наряду со стволовыми и/или продромальными клетками кератиноцитов и при необходимости продромальными клетками меланоцитов также дополнительные содержащиеся в корневых сумках волос клетки, предпочтительно другие продромальные клетки.