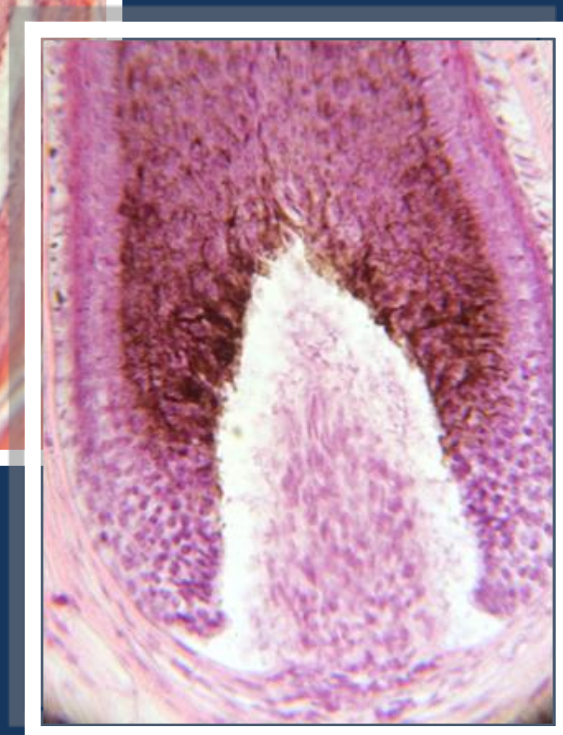
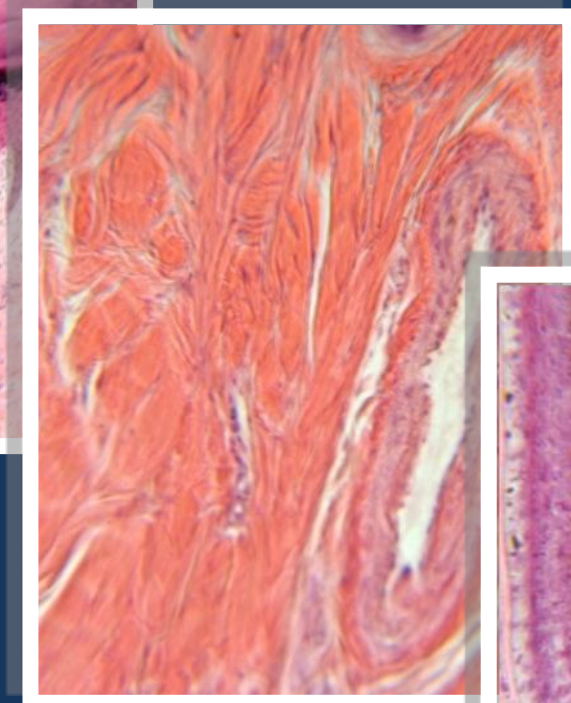
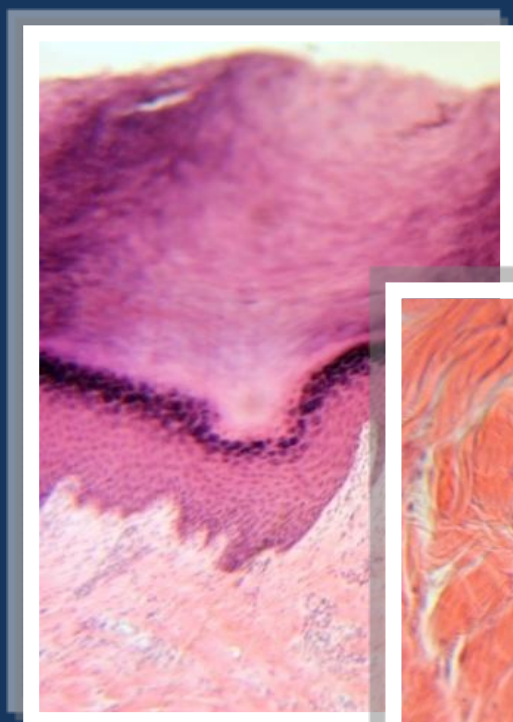


Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Запорожский государственный медицинский университет

Функциональная морфология КОЖИ



**Донецкий национальный медицинский университет им. Горького
Запорожский государственный медицинский университет**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КОЖИ

Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Свистунов И.В и др.

2014 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины и высшего медицинского образования является большой разрыв между теорией медицины и практическим здравоохранением. Причина этого кроется не только в интенсификации развития таких медицинских отраслей, как генетика, молекулярная биология, фармакология, но и специфика существующей сегодня системы образования. Последнее заключается в независимости образовательного процесса на разных кафедрах, отсутствие реальной преемственности и интеграции. При первом взгляде на данную проблему, возникает закономерный вопрос: какое отношение к гистологии имеют хирурги, дерматологи, терапевты, эндокринологи, иммунологи? И наоборот – могут ли гистологи вмешиваться в процесс обучения на клинических кафедрах? Ответом на данные вопросы является данное руководство, представляющее собой результат тесного сотрудничества теоретиков и клиницистов.

В рамках данной книги представлен результат работы двух кафедр: теоретической (гистологии, цитологии и эмбриологии) и клинической (дерматовенерологии), – по разработке и созданию междисциплинарного модуля, который, мы надеемся, будет востребован не только студентами медицинских вузов, но также и широким спектром специалистов, включая дерматологов, иммунологов, эндокринологов, терапевтов, хирургов и акушеров-гинекологов. В основу работы положен простой принцип: клиницисты сформулировали «запрос» для теоретиков, руководствуясь тем, что большинство заболеваний кожи сопровождается развитием патологических и компенсаторно-приспособительных процессов, понимание

которых базируется на знании основ структурно-функциональной организации кожи (таблица).

Интеграция запроса клиницистов с фундаментальными знаниями по гистофизиологии кожи

№	Раздел дерматологии	Основные патогенетические механизмы заболевания	Раздел гистофизиологии кожи, связанный с соответствующим разделом дерматологии
I	Инфекционные поражения кожи	<ul style="list-style-type: none"> - инфицирование кожи; - снижение антимикробной защиты; - изменение состава секрета сальных и потовых желез; - антероградный транспорт вирусов; - воспаление – рекрутирование лейкоцитов. 	<ul style="list-style-type: none"> - барьерные структуры кожи – особенности строения эпидермиса и дермы; - волосяные фолликулы, обновление эпидермиса; - структура и состав секрета желез кожи, зависимость от нейрогуморальных факторов; - иннервация кожи, (топография сплетений); - антигенпрезентирующие клетки, лейкоциты в коже.
	<i>1. Гнойничковые болезни кожи</i>		
	<i>2. Грибковые болезни кожи</i>		
	<i>3. Вирусные болезни кожи</i>		
II	Поражения кожи при системных заболеваниях соединительной ткани	<ul style="list-style-type: none"> - сосудистое русло кожи; - нарушение метаболизма межклеточного вещества соединительной ткани; - иммунитет - воспаление. 	<ul style="list-style-type: none"> - строение, кровоснабжение и иннервация кожи, сосудистые сплетения; - региональные особенности строения кожи и сосудов; - ремоделирование матрикса; - локализация вен и венул; - лимфоидная система кожи.
	<i>1. Системная красная волчанка</i>		
	<i>2. Системная склеродермия</i>		
III	Новообразования кожи	<ul style="list-style-type: none"> - действие мутагенов; - дефицит антимутагенных систем в клетках кожи; - нарушение регуляции пролиферации, дифференцировки и гибели клеток; - гиперстимуляция ангиогенеза. - пролиферация и миграция меланоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> - факторы защиты кожи от мутагенов; - локализация и источники низкодифференцированных клеток в тканях кожи; - механизмы дифференцировки клеток разных тканей; - нейрогуморальный контроль кинетики клеток; - локальный контроль кинетики клеток; - сосудистое русло, ангиогенез. - особенности регуляции меланцитов
	<i>1. Ангиома</i>		
	<i>2. Фиброма</i>		
	<i>3. Липома</i>		
	<i>4. Опухоли эпидермального происхождения</i>		
<i>5. Меланома</i>			
IV	Дерматозы	<ul style="list-style-type: none"> - изменение иммунологической реактивности 	<ul style="list-style-type: none"> - влияние эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов и их цитокинов на
	<i>1. Пузырные дерматозы</i>		

	2. <i>Нейро-дерматозы</i>	(реакции гиперчувствительности); - нарушение нейрогуморального контроля; - патология ЖКТ; - нарушение эпидермо-дермальных отношений; - нарушение кинетики кератиноцитов (гиперпролиферация).	структуру кожи; - антигенпрезентирующие клетки и лимфоидные структуры кожи; - морфология эпидермо-дермальной границы; - взаимосвязи между статусом дермы и эпидермисом; - механизмы контроля пролиферации, дифференцировки и гибели кератиноцитов.
	3. <i>Аллерго-дерматозы</i>		
	4. <i>Папуло-сквамозные дерматозы</i>		
V	Патология волос	- нарушение нейрогуморального контроля цикла волосяного фолликула.	- строение волосяного фолликула; - связь между структурой волосяного фолликула и дермой; - фазы цикла волосяного фолликула и его контроль.
	1. Алопеция		
	2. Гипертрихоз		
VI	Патология сальных желез	- нарушение микроциркуляции; - изменение состава кожного сала; - инфицирование воронки волосяного фолликула; - нарушение нейрогуморальной регуляции; - патология ЖКТ.	- микроциркуляторные сети вокруг желез и волосяных фолликулов; - механизмы секреторного и жизненного цикла себоцитов; - состав кожного сала и его изменения при нарушении диеты и действии половых гормонов; - нейрогуморальная регуляция сальных желез; - вариабельность и возрастные особенности функционирования сальных желез.
	1. Себорея		
	2. Угревая болезнь		
	3. Розовые угри		
VII	Патология потовых желез	- эктодермальная дисплазия; - нарушение нейрального контроля.	- развитие кожи и ее производных; - строение и кровоснабжение потовых желез; - нейрогуморальный контроль.
	1. Гипогидроз		
	2. Гипергидроз		

Обсуждение задач, поставленных перед гистологами, позволило очертить круг вопросов, которые, авторы отразили на страницах данной книги, наполнив их современным фактическим материалом.

Покровы тела включают собственно кожу и ее производные (волосы, потовые и сальные железы, ногти). Покровы тела образуют защитный барьер, формируют обширную сенсорную зону организма, участвуют в поддержании водно-солевого баланса, иммунного гомеостаза и теплообмена.

ОСНОВЫ ГИСТОЛОГИИ КОЖИ

Кожа составляет 15-20 % от общей массы тела и имеет площадь 1,2-2,3 м². Кожа имеет слоистый тип строения и включает три слоя (рис. 1):

- 1) *эпидермис* – многослойный плоский ороговевающий эпителий.
- 2) *дерма* – соединительнотканная основа кожи, обеспечивает механическую прочность и трофику кожи.
- 3) *гиподерма* – подкожная жировая клетчатка, образована дольками белой жировой ткани, разделенных прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани.

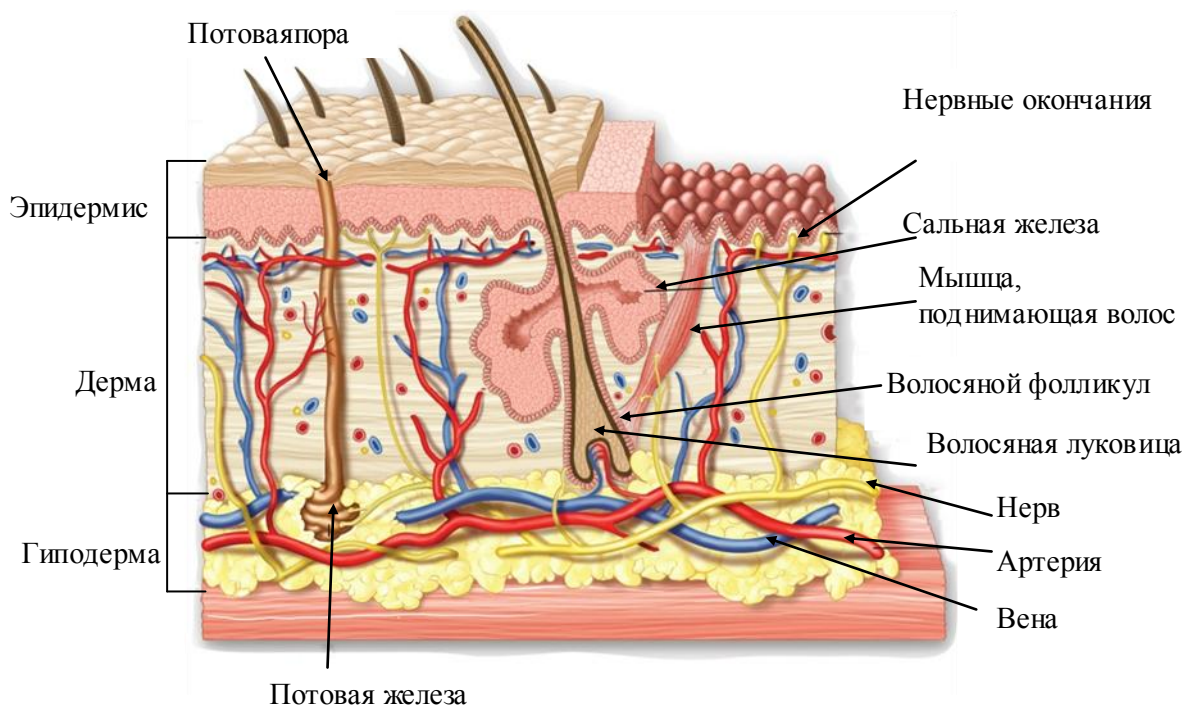


Рисунок 1. Схема строения кожи.

ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Главными источниками развития кожи является эктодерма и мезенхима. Кроме того, в развитии кожи принимают участие клетки нервного гребня. **Эктодерма** дает начало образованию основной массы клеток эпидермиса – кератиноцитам. Мезенхима является источником образования фибробластов соединительной ткани дермы, и сосудов (при васкуло- и ангиогенезе). Клетки **нервного гребня** участвуют в образовании меланоцитов и клеток Меркеля. Кроме того, в развивающуюся кожу мигрируют **моноциты** периферической крови, образующиеся в красном костном мозге. Они образуют в эпидермисе клетки Лангерганса, а в дерме – дендритные клетки и макрофаги.

Развитие эпидермиса из эктодермы начинается на 2-м месяце эмбриогенеза. В этот срок однослойная эктодерма путем пролиферации образует два слоя: базальный и расположенный на нем слой плоских клеток – перидерму (или эпитрихий). Дальнейшая пролиферация ведет к образованию промежуточного слоя, к 4-му месяцу эмбриогенеза эпидермис приобретает 4-слойное строение (рис. 2).

Развитие дермы происходит из мезенхимы дерматомов **сомитов** в течение 3-4 месяцев эмбриогенеза. При взаимодействии эпидермиса и мезенхимы образуются многочисленные сосочки – выпячивание соединительной ткани в эпидермис, и гребешки – инвагинации эпидермиса в соединительную ткань. Глубже образуется гиподерма, однако ее формирование и рост адипоцитов происходит только перед рождением (с 30-32 недели гестации). Образование сосудов кожи происходит за счет ангиогенных мезенхимных клеток. Уже через 6 недель развития в эмбриональной коже под эпидермисом присутствуют выстланные эндотелием трубочки, транспортирующие эритробласты. Образование горизонтально расположенного глубокого сосудистого сплетения происходит

несколько позже – через 50-70 дней гестации. Развитие перидермы также осуществляется за счет мезенхимы.

С 3-го месяца в коже начинается развитие волос за счет врастания эпидермиса вглубь дермы. Рост эпителия индуцируют особые клетки мезенхимы (нейромезенхимы), формирующими волосяные сосочки. Первичные пушковые волосы – **лануго** – выпадают до или сразу после рождения ребенка, и замещаются дефинитивными волосами за счет образования новых волосяных фолликулов. Параллельно происходит образование сальных желез (рис. 3). Их секрет формирует на поверхности кожи плода сыровидную пленку (смазку), защищающую плод от мацерации.

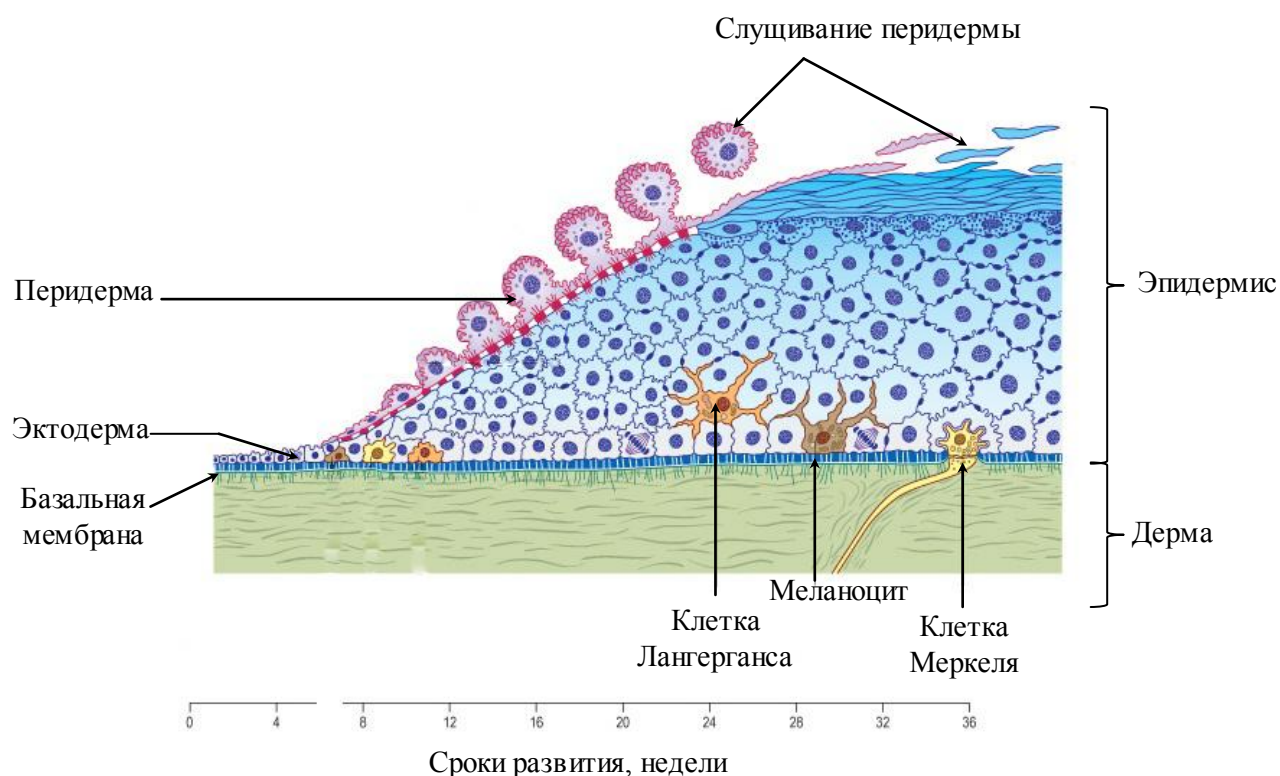


Рисунок 2. Эмбриональное развитие эпидермиса.

Морфогенетическая, анатомическая и функциональная связь корня волос с сальными железами привели к выделению «**пилосебацеозной единицы**».

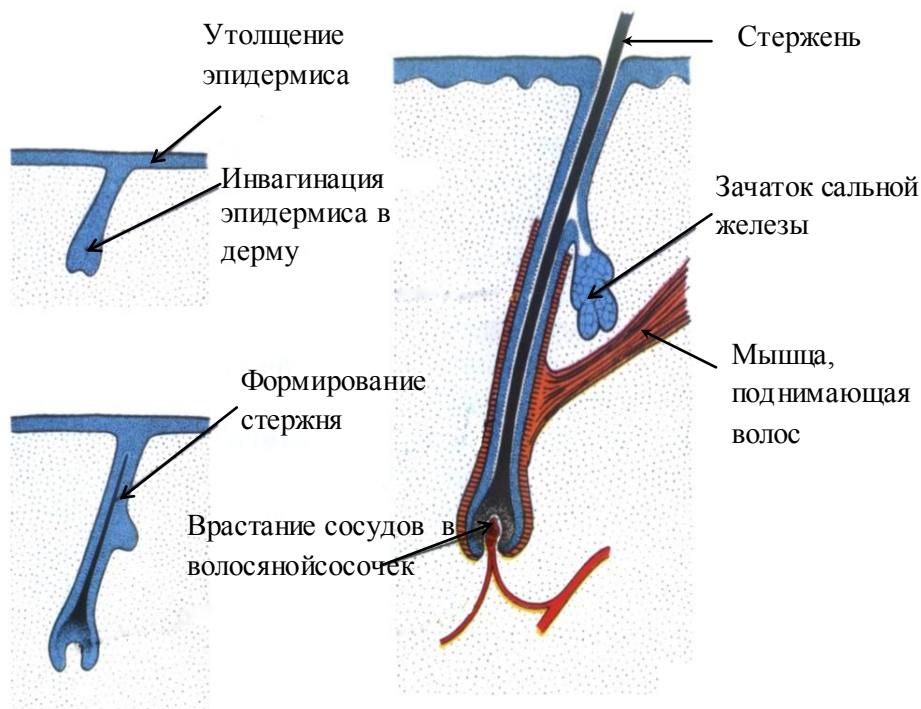


Рисунок 3. Развитие пилосебацеозной единицы.

Вариантами нарушения морфогенеза кожи и волос являются *гипертрихозы* (избыточное развитие волос), связанные с необычайно большим количеством волосяных фолликулов. Такие зоны могут располагаться в отдельных участках, чаще в копчиковой зоне, часто ассоциированные со спинномозговыми грыжами (*spinabifida*), либо вдоль всего тела. Альтернативным вариантом является *атрихия* - врожденное отсутствие волос, часто ассоциированное с аномалиями развития ногтей и зубов.

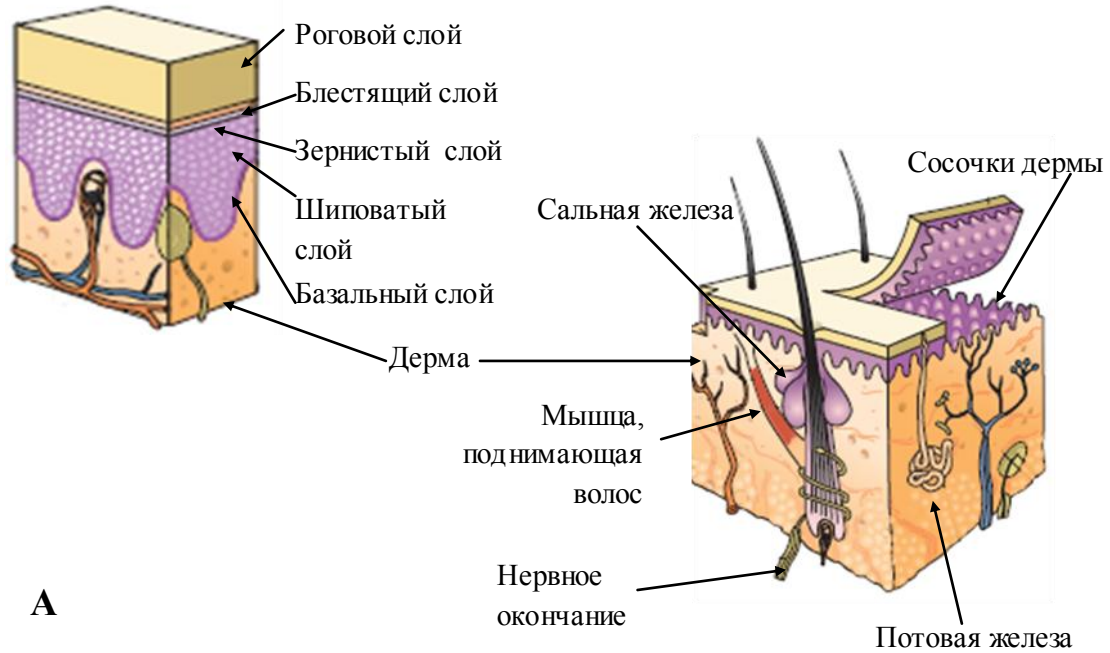
ЗОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КОЖИ

В зависимости от строения и нейрогуморальной регуляции, выделяют региональные особенности и следующие функциональные зоны кожи:

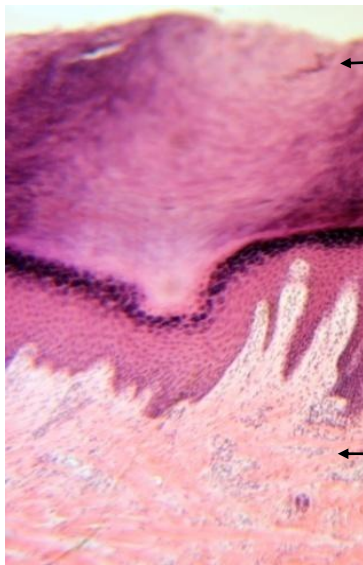
- кожа стопы и ладони, или *толстая кожа*;
- кожа *волосистой части* головы с длинными волосами;
- кожа *лица и шеи*;
- зоны кожи, зависимые от половых стероидов (подмышечные впадины, лобок, подбородок, верхняя губа);

- кожа тела и конечностей.

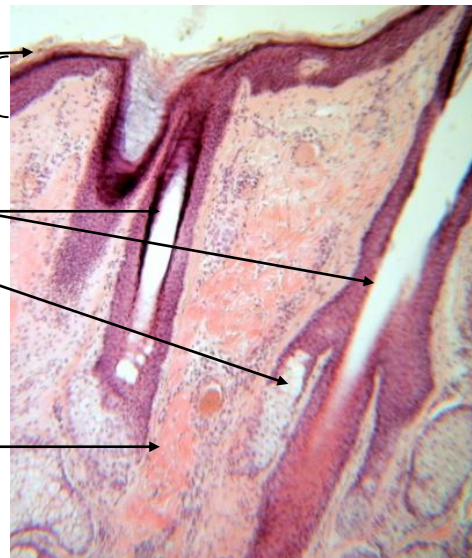
Гистологически различают **толстую** кожу, расположенную на ладонях и подошвах, и **тонкую** кожу, которая покрывает большую часть тела (рис. 4)



А



Б



В

Рисунок 4. Различия в строении толстой и тонкой кожи.

А – Схема строения. Б – гистологический препарат толстой кожи, ув.160.

В – гистологический препарат тонкой кожи, ув. 80.

Толстая кожа образована эпидермисом, толщина которого достигает 400-600 мкм, содержит пять слоев, имеет относительно тонкую дерму и развитую гиподерму. Волосы и сальные железы отсутствуют. В отличие от толстой кожи, **тонкая** кожа содержит тонкий эпидермис (50-140 мкм), однако в дерме, кроме потовых, желез имеются волосы и сальные железы.

СТРОЕНИЕ ЭПИДЕРМИСА

Эпидермис – многослойный плоский ороговевающий эпителий, обеспечивает защитную функцию кожи. В составе эпидермиса выделяют 4-5 слоев: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий (есть только в толстой коже) и роговой.

Поддержание структуры и функции эпидермиса обеспечивается взаимодействием нескольких типов клеток (рис. 5), имеющих различное происхождение, структуру и функции. К ним относятся:

- кератиноциты,
- меланоциты,
- внутриэпидермальные макрофаги (клетки Лангерганса),
- осязательные эпителиоциты – клетки Меркеля.

КЕРАТИНОЦИТЫ

Кератиноциты – эпителиальные клетки, развиваются из эктодермы, являются основным структурным компонентом эпидермиса. Эти клетки образуют пласт, расположенный на базальной мембране. Клетки связаны между собой с помощью многочисленных межклеточных контактов (десмосомы, адгезивные, щелевые контакты). Обновление кератиноцитов происходит за счет стволовых клеток. Дифференцировка кератиноцитов происходит вдоль вертикальной оси эпидермиса и сопровождается изменением формы, ядерно-цитоплазматического отношения, экспрессии цитокератинов и процесса кератинизации (ороговения) клеток.

Дифференцировка проявляется формированием различных слоев эпидермиса. Кератиноциты имеют развитый **цитоскелет**, который представлен преимущественно промежуточными филаментами, образованными особыми белками – **цитокератинами (кератинами)**.

Стволовые и незрелые кератиноциты экспрессируют цитокератины 5, 14, 15. В процессе дифференцировки в них активируется экспрессия цитокератинов 1 и 10.

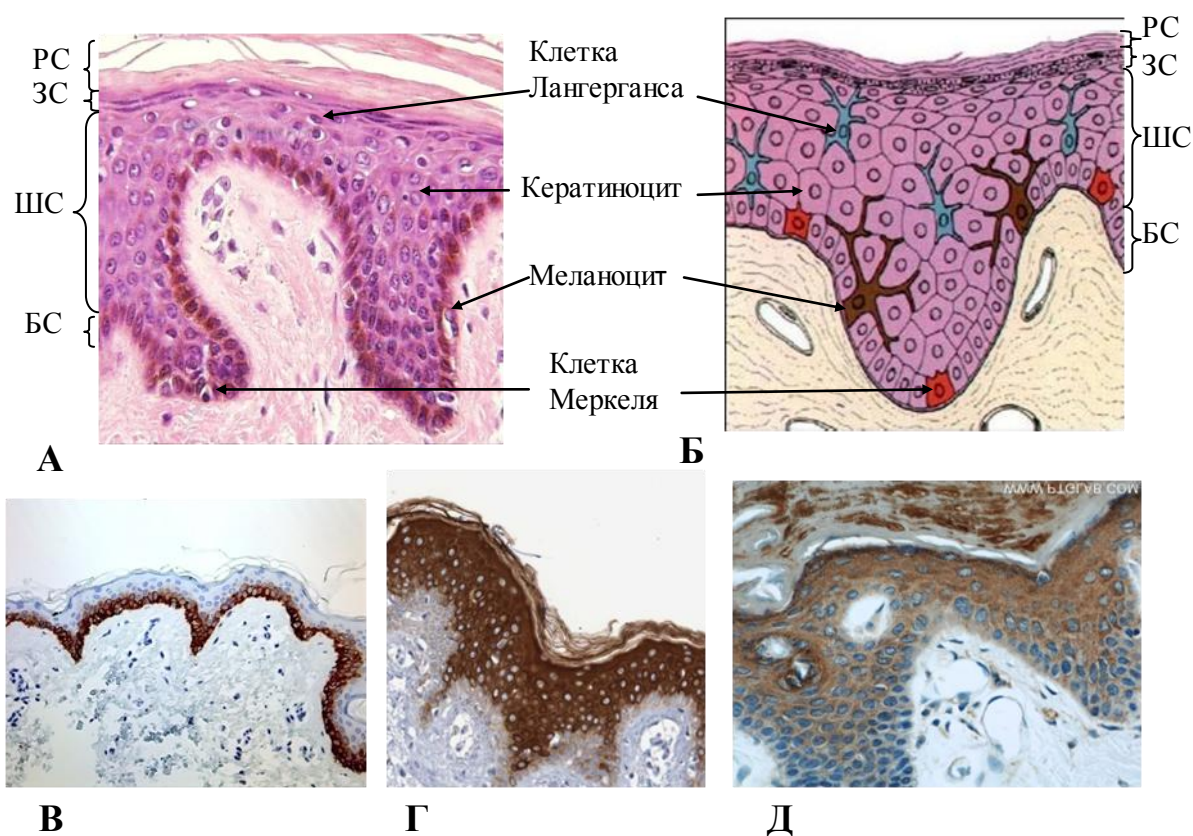


Рисунок 5. Строение эпидермиса.

А – общий вид. Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином. **Б** – клеточный состав эпидермиса. **В-Д** – изменение экспрессии цитокератинов в кератиноцитах – цитокератин 14 в клетках базального слоя (**В**), цитокератины 10 (**Г**) и 1 (**Д**) в дифференцирующихся клетках

заключается в обеспечении иммунологической защиты. Кроме того, клетки Лангерганса продуцируют многочисленные цитокины и биологически активные вещества, которые могут влиять на пролиферацию и миграцию кератиноцитов, развитие воспаления. Помимо клеток Лангерганса в эпидермисе выделяют отдельную популяцию антиген-презентирующих клеток – **клетки Гринштейна**. Они внешне напоминают клетки Лангерганса, но не имеют гранул Бирбека. Количество клеток составляет 1-3% всех клеток эпидермиса. Эти клетки специализированы на активации Т-регуляторных лимфоцитов (ингибирующих реакции клеточного иммунитета).

МЕЛАНОЦИТЫ

Меланоциты – клетки нейтрального происхождения, в эмбриогенезе образуются из клеток нервного гребня. Их тело располагается в базальном слое, а цитоплазматические отростки направлены в шиповатый слой (рис. 7).

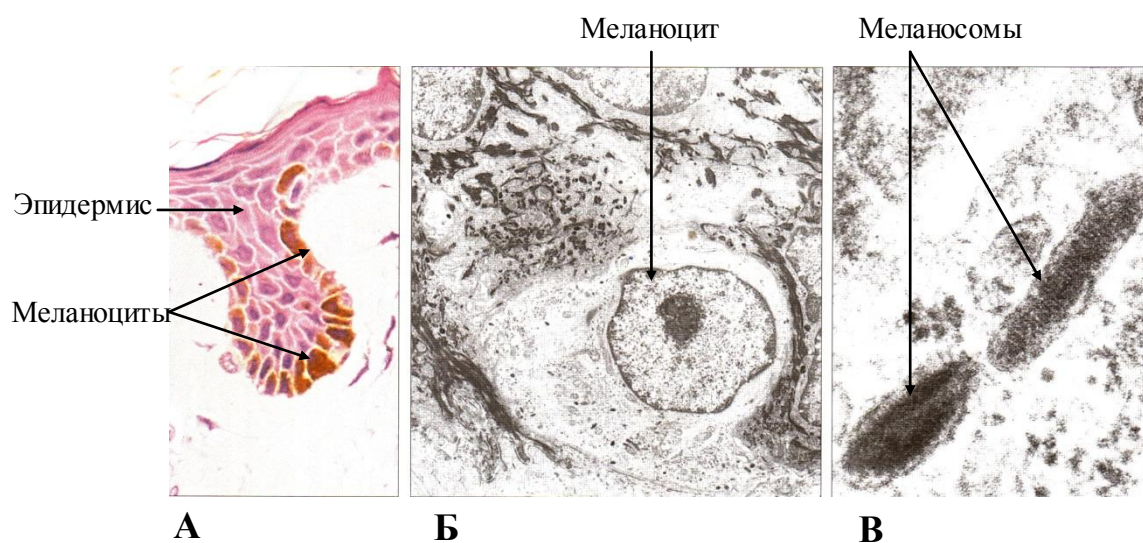


Рисунок 7. Меланоциты в составе эпидермиса.

А – световая микроскопия. Б – электронная микрофотография меланоцита.

В – меланосомы в цитоплазме меланоцитов.

Эти клетки синтезируют, депонируют и секретируют пигмент - **меланин**. Синтез и секреция меланина происходит под воздействием

ультрафиолетовых лучей. Выделенный меланин накапливается кератиноцитами преимущественно в зоне над ядром, что обеспечивает антимутиационную защиту в стволовых клетках и клетках-предшественницах.

КЛЕТКИ МЕРКЕЛЯ

Клетки Меркеля развиваются из клеток нервного гребня и мигрируют в эпидермис в процессе эмбриогенеза. Эти клетки наиболее многочисленны в эпидермисе пальцев, кончика носа, эрогенных зонах. За счет непосредственных контактов с **чувствительными нервными окончаниями** клетки Меркеля обеспечивают механорецепцию (восприятие механических раздражителей).

Клетка Меркеля крупнее кератиноцитов, ее тело расположено в базальном слое эпидермиса и формирует отростки. С помощью десмосом клетки Меркеля связаны с соседними кератиноцитами (рис. 8).

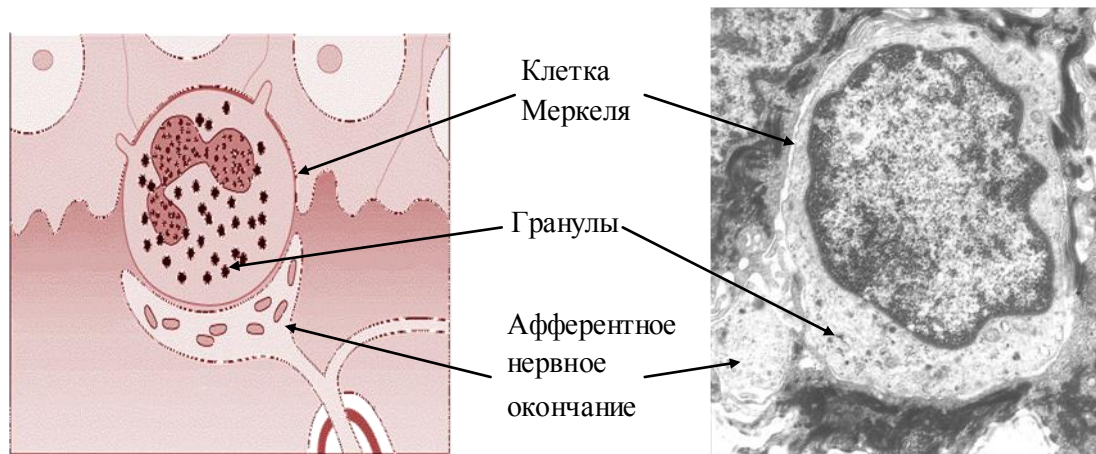


Рисунок 8. Клетка Меркеля.

А – схема строения. Б – электронная микрофотография.

Помимо рецепторной функции, клетки Меркеля выполняют регуляторную функцию. Это связано с продукцией нейропептидов (эндорфины, метэнкефалин, вазоактивный интестинальный полипептид,

интерлейкины и др.), которые накапливаются в цитоплазме клеток в электронно-плотных **гранулах** размером 80 нм.

Данные вещества стимулируют иммунологические процессы в организме, могут модулировать скорость пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, микроциркуляцию в сосочковом слое дермы.

СЛОИ ЭПИДЕРМИСА

Слои эпидермиса отражают процесс дифференцировки кератиноцитов. Данный процесс сопровождается изменением размера и формы клеток, строения их ядра и цитоплазмы, экспрессией цитокератинов т.п.

Базальный слой представлен одним базофильно окрашенных кератиноцитов призматической формы с овальным ядром. В цитоплазме клеток определяются свободные рибосомы и многочисленные тонофиламенты (промежуточные филаменты), образованные *кератинами 14 и 15 типов*.

Шиповатый слой состоит из 5-10 рядов крупных эпителиоцитов полигональной формы. Клетки этого слоя имеют крупное светлое ядро с ядрышком (рис. 9А), в них увеличивается количество цитоплазмы, и накапливаются пучки тонофиламентов – тонофибриллы (рис. 9Б).

На поверхности клеток образуются многочисленные короткие отростки – «шипы», которые с помощью десмосом соединяют кератиноциты между собой (рис. 9В). Это обеспечивает прочную механическую связь и резистентность эпидермиса к действию физических факторов. В этом слое встречаются делящиеся клетки. В связи с этим базальный и шиповатый слои часто объединяют в *ростковый слой эпидермиса*.

Блестящий слой – присутствует исключительно в эпидермисе **толстой** кожи, светлый, гомогенный, состоит из 1-2 рядов плоских оксифильных клеток (постклеточных структур), лишенных ядра и органелл. Из зерен кератогиалина и тонофибрилл путем окисления сульфгидрильных групп образуется специфический белок *элейдин*.

Роговой слой – образован плоскими роговыми чешуйками, в которых нет ядра и органелл, а нитевидные молекулы белка *кератина* (мягкий кератин) расположены упорядочено.

Кератин является плотным фибриллярным белком с высокой стойкостью к воздействию химических веществ. Клетки этого слоя – кераноциты, – считаются терминально дифференцированными. Продолжительность всего процесса от образования новых кератиноцитов до отшелушивания роговых чешуек с поверхности эпидермиса длится от 20 до 40 суток (в зависимости от локализации кожи). При этом должен поддерживаться баланс образования новых кератиноцитов и слущивания роговых чешуек с поверхности. Это обеспечивает постоянное обновление популяции кератиноцитов по вертикали и поддержание структурного гомеостаза эпидермиса кожи. Отшелушивания роговых чешуек с поверхности эпидермиса происходит также за счет действия внешних механических факторов, а также благодаря секреции клетками Лангерганса липолитических ферментов (*холестеринсульфатазы*), которые разрушают межклеточные контакты.

Клиническое значение. Ихтиозы — это группа наследственных заболеваний кожи, которая характеризуется нарушениями ороговения – гиперкератозом. Патологический процесс – гиперкератоз – приводит к появлению на коже структур, напоминающих рыбью чешую. Одним из факторов развития гиперкератоза считается дефект (дефицит) экспрессии фермента холестеринсульфатазы. Важными патогенетическими факторами считаются

также недостаточность витамина А, эндокринопатии (гипофункции щитовидной железы и гонад) и пр.

Таким образом, гомеостаз эпидермиса обеспечивается 5 основными процессами: делением клеток, их миграцией, терминальной дифференцировкой кератиноцитов в корнеоциты (роговые чешуйки), апоптозом и эксфолиацией корнеоцитов. Все эти показатели тесно взаимосвязаны и подвержены регуляции на клеточном, тканевом, органном и организменном уровне.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЭПИДЕРМИСА У ДЕТЕЙ

- У детей эпидермис тонкий, в нем определяются в основном базальный, шиповатый и роговой слои.
- Роговой слой у детей тонкий и рыхлый. Процессы десквамации рогового слоя у детей происходят в 4-5 раз быстрее, чем у взрослых.
- В коже у детей более интенсивно, чем у взрослых, проходят процессы митотического деления. Митозы происходят не только в клетках базального слоя, но и частично в шиповатом слое, что способствует более быстрым репаративным процессам (эпителизации) при повреждении эпидермиса.
- Ввиду отсутствия в эпидермисе детей грудного возраста зернистого слоя, в коже практически не синтезируются церамиды, что ограничивает возможности эпидермального липидного барьера. Вследствие этого кожа у ребенка, особенно младшего возраста, легко ранима при малейших неблагоприятных воздействиях (нарушения гигиены, частые купания и использование мыла, тугое пеленание) и склонна к развитию мацераций.
- Важная особенность кожи у детей – непрочное соединение кератиноцитов базального слоя с базальной мембраной, обусловленное небольшим количеством полудесмосом в данных клетках. Вследствие этого у детей

чаще, чем у взрослых, проходят эпидермолитические процессы, приводящие к нарушению эпидермо-дермального соединения и клинически проявляющиеся буллезными дерматозами (пузырчатка новорожденных, эксфолиативный дерматит Риттера, буллезное импетиго и пр.).

- В коже у детей снижено количество меланоцитов по сравнению с кожей у взрослых. Кроме того, до 6-месячного возраста меланоциты функционально не активны и содержат незначительное количество гранул меланина, что определяет повышенную чувствительность кожи детей к УФ-облучению.
- Кожа у новорожденных отличается от кожи у взрослых рН-реакцией. У взрослых рН кожи слабо кислая, у новорожденных имеет нейтральную реакцию, а в себорейных зонах и складках (за счет казеозной смазки) - щелочную. Только ко 2-4-й неделе жизни ребенка реакция кожи гачинает снижаться. Данная особенность обуславливает более частое развитие у маленьких детей пиодермий и кандидозной инфекции

ЭПИДЕРМО-ДЕРМАЛЬНАЯ ГРАНИЦА

Граница между эпидермисом и дермой – неровная. Эпидермис образует многочисленные инвагинации в подлежащую соединительную ткань - гребни. Выпячивание дермы в эпидермис называется сосочкам. Такая неровная граница обеспечивает увеличение площади контакта между эпидермисом и дермой, что способствует крепкому механическому соединению тканей и оптимальной трофике эпидермиса. Непосредственное соединение эпителиальной и соединительной тканей обеспечивается за счет базальной мембраны (рис. 10).

Базальная мембрана (БМ) имеет три пластинки (слоя):

- светлая пластинка содержит ламинин, что способствует прикреплению кератиноцитов;

- темная пластинка включает в состав коллаген IV типа,
- в ретикулярной пластинке превалирует коллаген V и VI типов, обеспечивающих закоривание базальной мембраны к дерме, и непосредственную связь с фибробластами.

Таким образом, с одной стороны, БМ через ламинин связана с кератиноцитами, а с другой – через якорные коллагены – с фибробластами дермы.

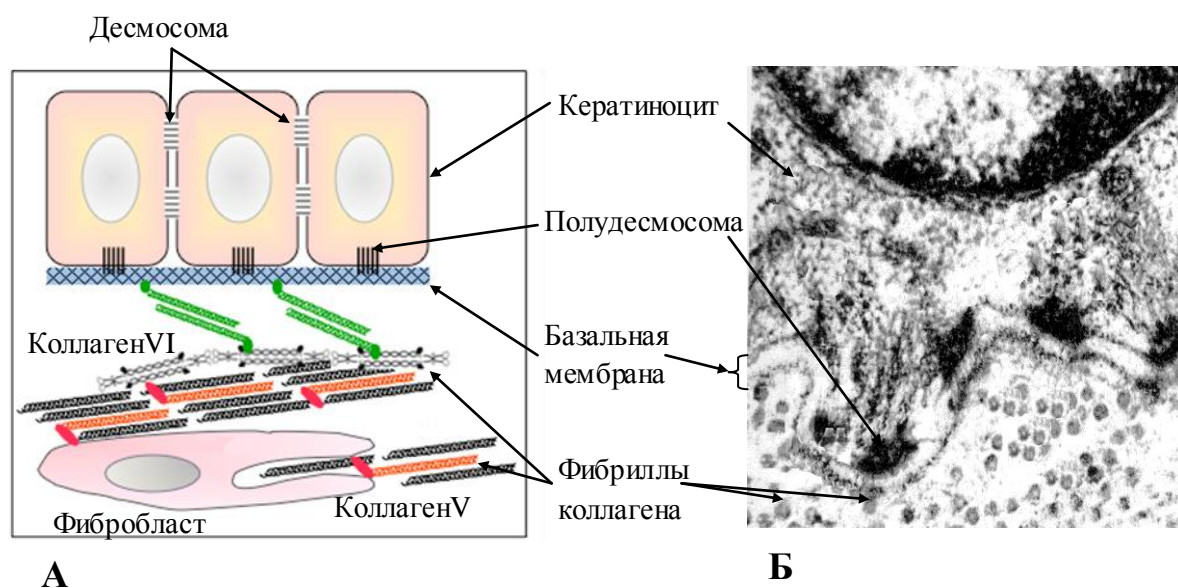


Рисунок 10. Базальная мембрана – структура, объединяющая эпидермис и дерму. А – схема. Б - электронная микрофотография.

Выраженность складок и интердигтаций БМ зависит от механической нагрузки на кожу, и наиболее выражена в толстой коже. Многочисленные и глубокие сосочки на поверхности ладоней имеют уникальный паттерн, определяющий индивидуальные «отпечатки пальцев».

СТРОЕНИЕ ДЕРМЫ

Дерма обеспечивает трофику эпидермиса, определяет прочность, эластичность и тургор кожи. Кроме того, в дерме расположены железы кожи и корни волос.

Трофическая функция дермы связана с наличием большого количества сосудов, формирующих поверхностное и глубокое дермальное сплетение (рис. 11).

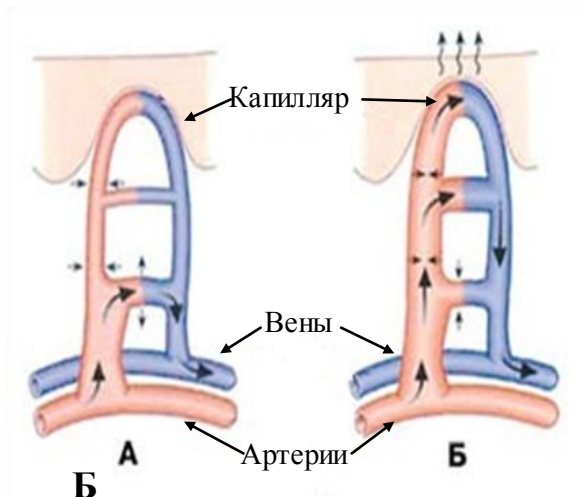
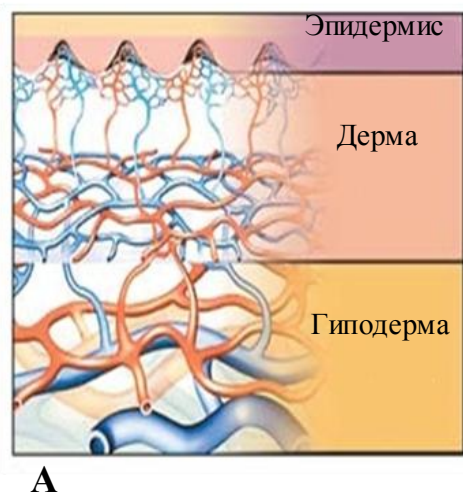


Рисунок 11. Кровоснабжение кожи.

А – сосудистые сплетения кожи. Б – сосуды поверхностного дермального сплетения. Характерна петлевая организация сосудов микроциркуляторного русла: в сосочки входят петли капилляров, в которых выделяют артериальную и венозную части. Из капилляров кровь поступает в венозные поверхностные и глубокие подсосочковые сплетения и далее в глубокое дермальное венозное сплетение.

СЛОИ ДЕРМЫ

Дерма состоит из двух слоев: сосочкового и сетчатого.

Сосочковый слой – расположен под эпидермисом, состоит из *рыхлой* волокнистой соединительной ткани с многочисленными клетками, сосудами микроциркуляторного русла, а также нервными волокнами (рис. 12).

сосочкового и сетчатого слоев, содержит мелкие артерии. Отсюда артериолы направляются к эпидермису и образуют сосочковые петли, которые определяют трофику эпидермиса и теплоотдачу.

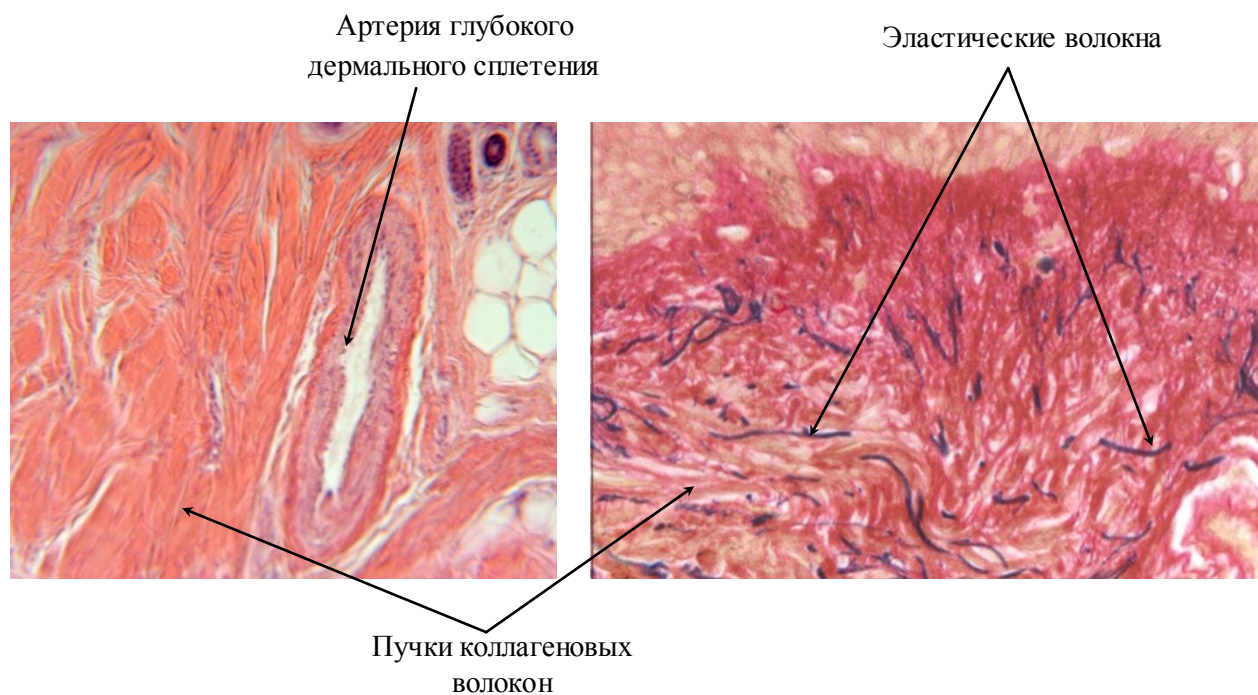


Рисунок 13. Сетчатый слой дермы.

Гистологические препараты. А – окраска гематоксилином и эозином.
Б – Гистохимическая окраска.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ДЕРМЫ

Среди клеток дермы преобладают фибробласты; встречаются макрофаги, дендритные клетки, тканевые базофилы, плазмоциты, лимфоциты, могут присутствовать меланоциты (рис. 14).

Фибробласты – основные клетки дермы. Они обеспечивают синтез межклеточного вещества: волокон (коллагеновых, эластических и ретикулярных) и компонентов основного аморфного вещества.

Общие признаки фибробластов (рис. 14):

- высокий уровень метаболизма;

- развитый синтетический аппарат (гранулярная эндоплазматическая сеть - ГрЭПС, комплекс Гольджи)
- способность к изменению формы клетки, миграции, установлению межклеточных и клеточно-матриксных контактов;

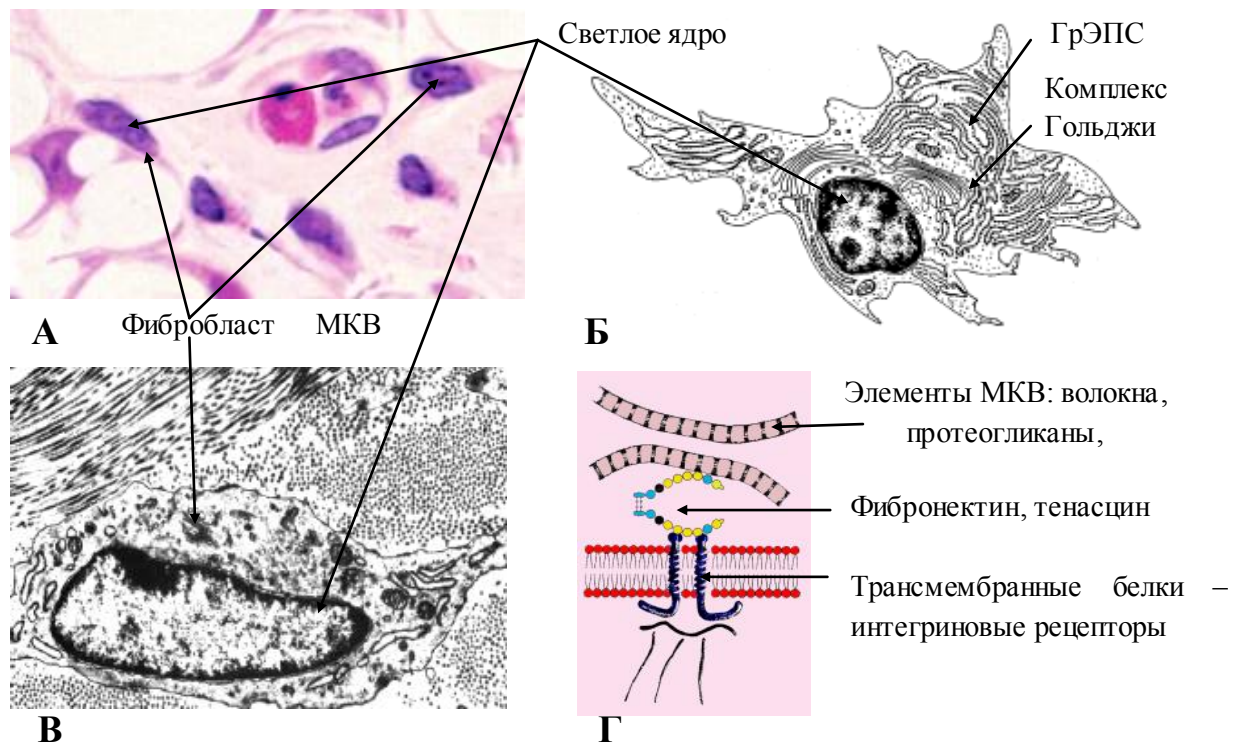


Рисунок 14. Характеристика фибробластов.

А – световая микроскопия. Б – схема строения. В – электронная микрофотография. Г – молекулы, обеспечивающие фиксацию фибробласта к компонентам межклеточного вещества.

Связь фибробласта с элементами внеклеточного матрикса осуществляется с помощью специальных рецепторов – интегринов, мембрано-связанных протеогликанов и посредников – гликопротеинов. К ним относятся CD44 (синдекан), фибронектин, ламинин, энтактин, сульфатированные гликозаминогликаны (сГАГ) и пр. Функции фибробластов их структурное и молекулярное обеспечение, а также ключевые модуляторы процессов представлены в табл. 1.

Функции фибробластов и механизмы их регуляции

Функция фибробластов	Структурное обеспечение	Экспрессия молекул	Регуляторы процесса
Синтез и секреция компонентов межклеточного вещества	Ядро Гранулярная эндоплазматическая сеть, Комплекс Гольджи, Митохондрии Цитоскелет	Гены, кодирующие структуру молекул МКВ; ферменты синтеза, гидроксирования и гликозилирования,	Трансформирующий фактор роста (TGFβ) Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Основной фактор роста фибробластов (FGFb)
Регуляция пространственной организации МКВ (внеклеточная сборка)	Синтетический аппарат (ГрЭС, КГ) Плазмалемма	Трансглутаминазы Белки, связывающие латентные формы факторов роста	TGFβ, FGF Интегрины, Эпитоп для связывания волокон и протеогликанов (HNK-1)
Ферментное разрушение и фагоцитоз коллагеновых волокон	Эндосомы, лизосомы Плазмалемма и цитоскелет	Металлопротеиназы (MMP) Коллагеназа, эластаза, кислые фосфатазы,	Провоспалительные Цитокины Фактор некроза опухолей (ФНОα) Простаноиды Механосенситивность (растяжение, давление)
Регуляция гомеостаза эпидермис и сосудистого русла	Синтетический аппарат	Факторы роста: TGFβ VEGF EGF KGF eNOS-NO	Системные регуляторы – нейромедиаторы (КА, Ах, Анг2 и др) Локальные факторы (оксид азота, простаноиды) Цитокины, продуцируемые макрофагами, лейкоцитами Растяжение-сдавление
Модуляция локального иммунного гомеостаза	Синтетический аппарат Клеточная поверхность	Цитокины: - ИЛ-1α, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8; MCP, Молекулы клеточной адгезии	Повреждение с запуском программы воспалительного каскада (iNOS) Оксидативный стресс Ишемия/реперфузия
Репаративная регенерация	Митотическое деление Миграция Дифференцировка Секреция МКВ	Протоонкогены Микрофиламенты Молекулы адгезии Гены синтеза компонентов МКВ	Фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF) CTGF, TGFβ и bFGF

Тучные клетки (мастоциты, тканевые базофилы) – относят к клеткам гемопозитического ряда, поскольку их источником развития являются стволовые клетки крови. Существует мнение, что молодые тканевые базофилы появляются в сосочковом слое, а затем, по мере созревания, смещаются в нижележащие слои дермы и подкожную клетчатку, увеличиваясь при этом в размерах.

Тучные клетки встречаются во всех слоях дермы и в подкожно-жировой клетчатке, их количество варьирует от 7000 до 20 000 на 1 мм² кожи. Тучные клетки расположены преимущественно периваскулярно, в том числе вокруг артериол и венул поверхностного сосудистого сплетения, артерий и вен глубокого дермального сплетения, а также вблизи нервов и волосяных фолликулов (рис. 15).

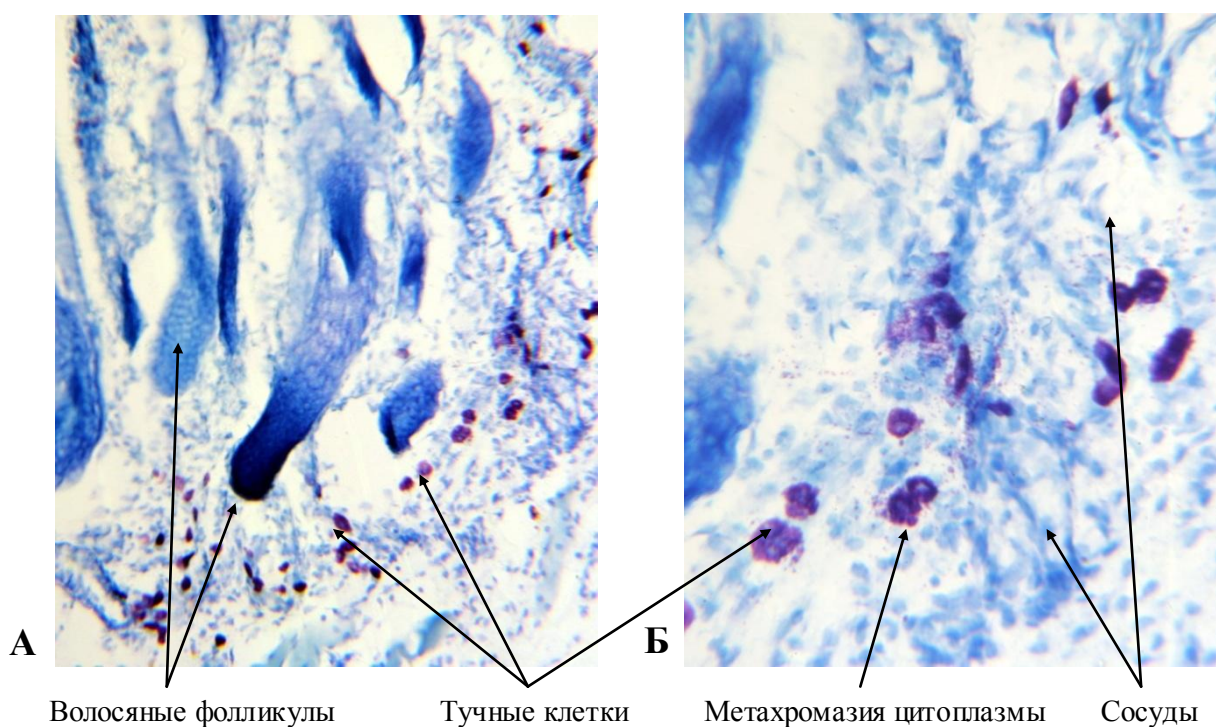


Рисунок 15. Тучные клетки кожи вблизи волосяных фолликулов (А, ув. 80) и сосудов (Б, ув. 400) дермы. Окраска толуидиновым синим.

В связи со своим стратегическим положением, тучные клетки могут регулировать тонус, проницаемость и рост сосудов, мониторируя кровоток при изменении нагрузки на кожу, участвуя в развитии воспаления, процессе ремоделирования дермы (рис. 16).

Морфологически тучные клетки отличаются выраженным полиморфизмом, который проявляется различием размеров, формы (от

округлой до вытянутой и отростчатой при дегрануляции), количеством гранул в цитоплазме.

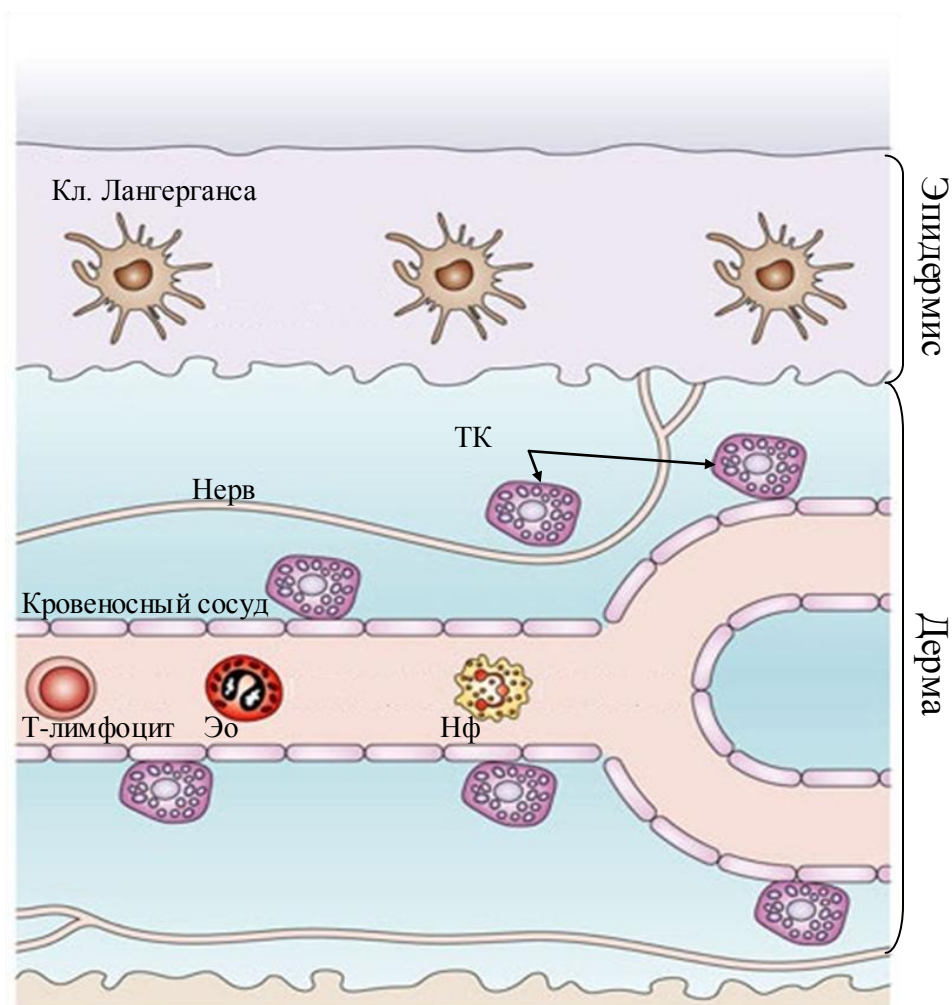


Рисунок 16. Тучные клетки. Роль в регуляции кровоснабжения и развитии защитных реакций.

ТК – тучные клетки, Эо – эозинофилы, Нф – нейтрофилы.

Клетки имеют небольшое округлое или овальное, иногда гиперхромное ядро. Отличительной особенностью клеток является наличие цитоплазматических гранул размером 0,3—1 мкм. При окраске некоторыми красителями (например, толуидиновым синим) гранулы проявляют

метахромазию (способность окрашиваться в цвет, отличный от окраски красителя в растворе).

Функциональное значение тучных клеток определяется биологически активными веществами (*гистамин, гепарин, серотонин, гиалуроновая кислота*), которые содержатся в гранулах (рис. 17).

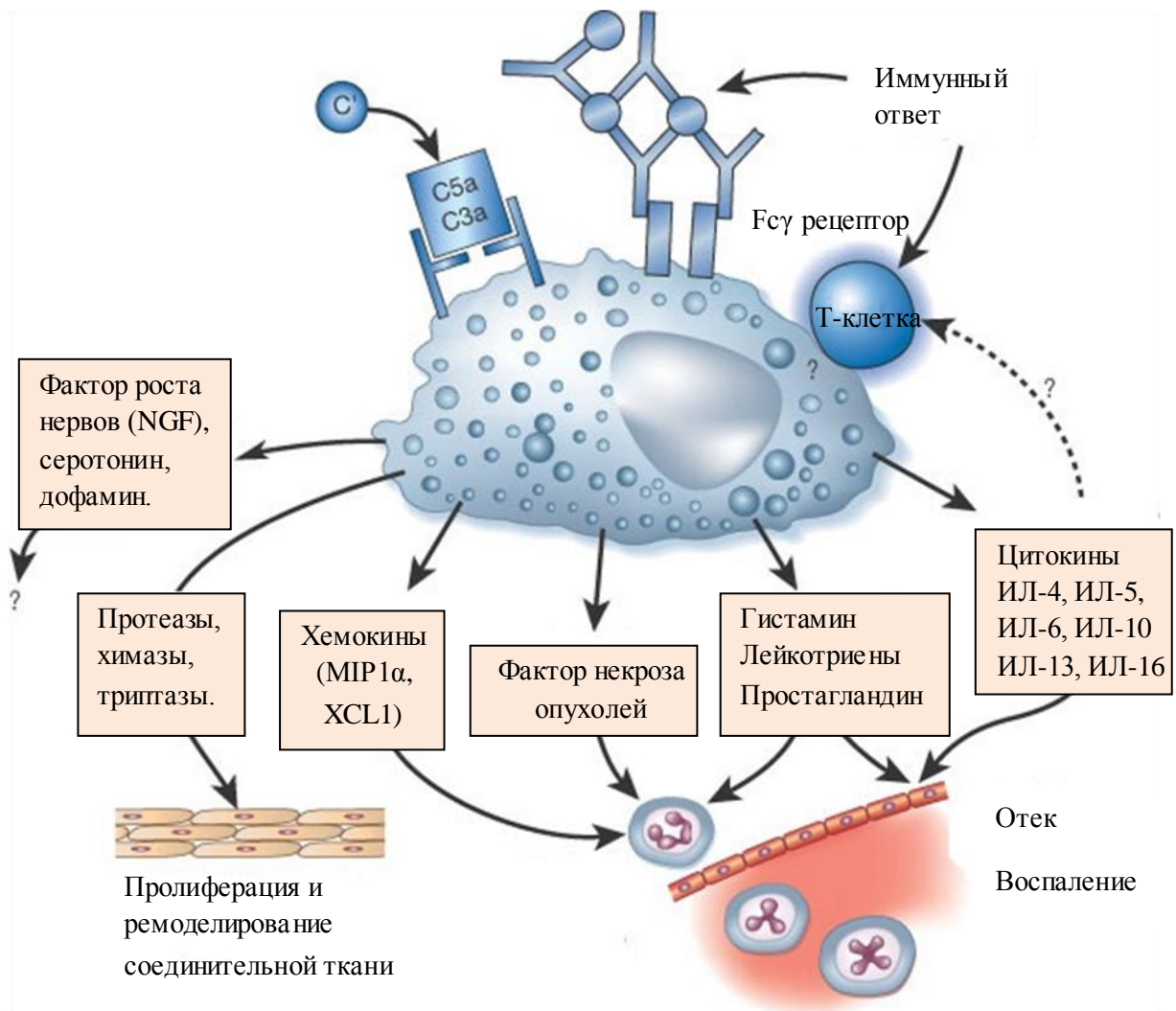


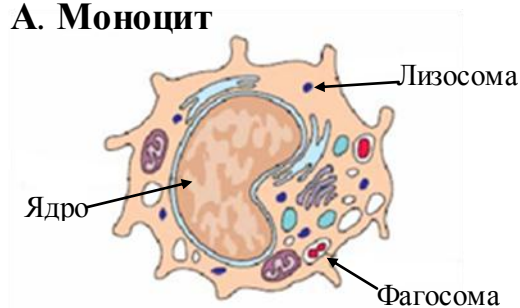
Рисунок 17. Спектр биологически активных веществ, секретируемых тучными клетками при активации.

Данные вещества регулируют кровоток, тургор кожи, поддерживают коллоидное состояние основного вещества соединительной ткани. Тучные клетки, наряду с фибробластами, участвуют в биосинтезе межклеточного вещества, в частности гликозаминогликанов. Тучные клетки выделяют ряд

медиаторов, влияющих на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток соединительной ткани и эпителия. Кроме того, тучные клетки являются продуцентами широкого спектра медиаторов воспаления, включая метаболиты арахидоновой кислоты, цитокины, хемокины (см. рис. 17).

Макрофаги (гистиоциты) – клетки гемопоэтического происхождения, непосредственным их предшественником являются моноциты периферической крови. Превращение моноцитов в макрофаги сопровождается комплексом изменений (рис. 18).

А. Моноцит



Б. Макрофаг

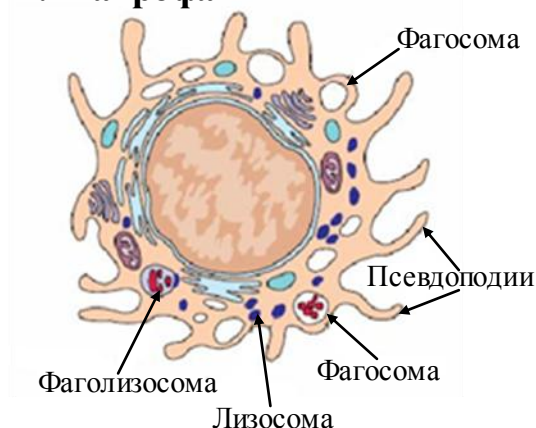


Рисунок 18. Морфологические изменения при превращении моноцита в макрофаг.

Трансформация в макрофаг сопровождается изменением формы и размеров, появлением псевдоподий и микроворсинок на поверхности, увеличением количества лизосом, перестройкой цитоскелета, экспозицией на поверхности широкого спектра рецепторов: TLR, MHC II, рецепторов к хемокинам и цитокинам, гуморальным регуляторам.

Ключевые признаки макрофагов: Клетки имеют неправильную форму с многочисленными псевдоподиями; в цитоплазме развит комплекс Гольджи, много лизосом, фагосом. **Лизосомы** содержат гидролитические ферменты, в том числе, ферменты, расщепляющие компоненты межклеточного вещества (коллагеназа, эластаза и др.).

Иммуногистохимическим маркером макрофагов является CD68; ферменты, отражающие уровень активации – iNOS, НАДФН-оксидаза. На поверхности макрофага есть рецепторы, позволяющие узнавать «чужие» антигены - MHC II и TLRs, а также рецепторы к цитокинам и хемокинам, которые позволяют реагировать на регуляторные сигналы в зоне повреждения и воспаления. Гистиоциты секретируют широкий спектр цитокинов (ИЛ-1, ИФН- α , ФНО и др.) и медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены), которые модулируют активность лейкоцитов, эндотелия и клеток соединительной ткани (рис. 19), а также факторов роста, регулирующих репаративные процессы.

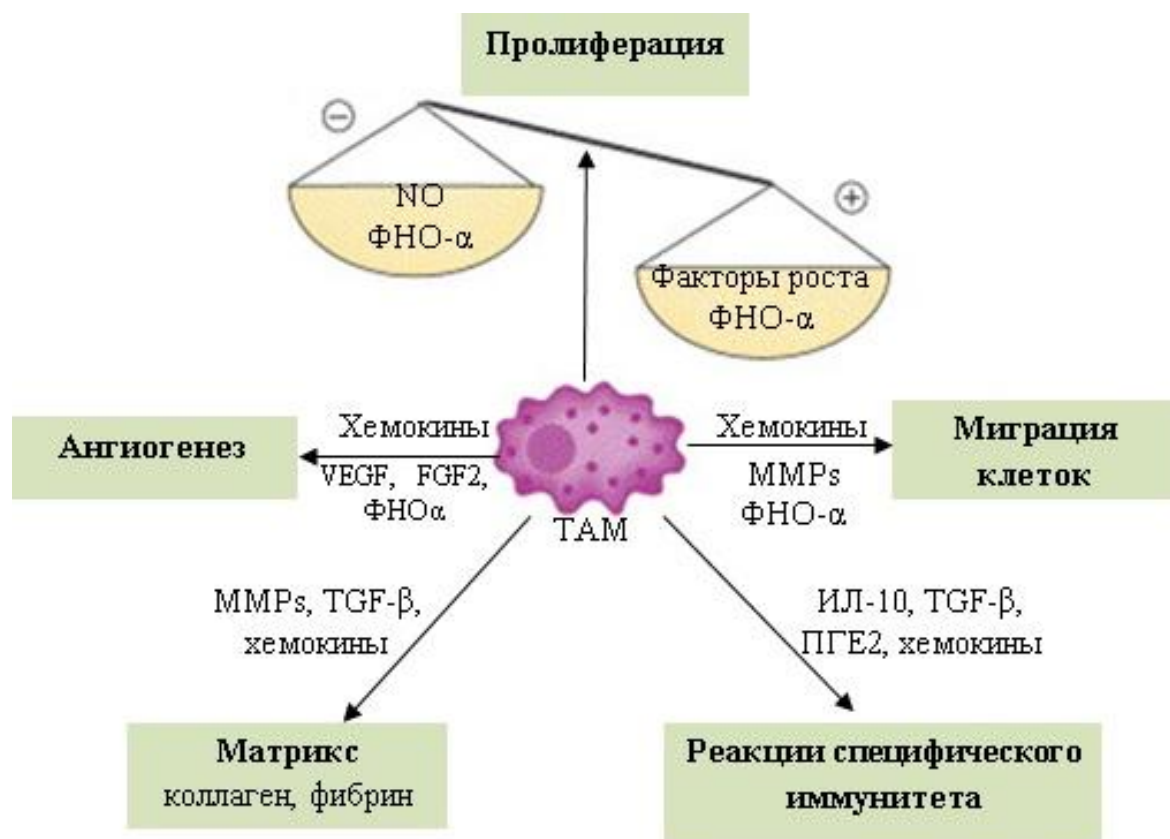


Рисунок 19. Функциональное значение макрофагов и участие различных регуляторов

Функции макрофагов:

1. Неспецифическая антимикробная защита – реализуется путем фагоцитоза микроорганизмов, а также за счет продукции активных форм кислорода и микробицидных факторов.
2. Участие в регуляции воспаления – вследствие продукции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО- α .
3. Ограничение воспаления и переключение острого воспаления на регенерацию – за счет продукции факторов роста.
4. Стимуляция формирования грануляционной ткани и регенерации дермы – благодаря продукции факторов роста фибробластов, трансформирующего фактора роста (TGF β).
5. Регуляция ангиогенеза – макрофаги продуцируют фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), стимулирующего рост сосудов
6. Стимуляция эпителизации – усиление пролиферации кератиноцитов под влиянием ИЛ-1 β и факторов роста (EGF).
7. Контроль объема межклеточного вещества - посредством ферментативной деградации волокон с помощью металлопротеиназ (MMP) и регуляции активности фибробластов.
8. Регуляция пролиферации лимфоцитов, модуляция иммунных реакций.
9. Регуляция опухолевого роста.

Дендритные клетки (ДК) – также формируются из моноцитов периферической крови. Эти клетки имеют неправильную отростчатую форму, на поверхности экспрессируют CD1 α , специализируются на презентации антигенов лимфоцитам.

При проникновении микроорганизмов в эпидермис или дерму клетки Лангерганса и дендритные клетки дермы активируются, их количество возрастает за счет рекрутирования моноцитов из периферической крови и их дифференцировки в дендритные клетки. Индуцированные дендритные

клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы, где активируют иммунные реакции (рис. 20).

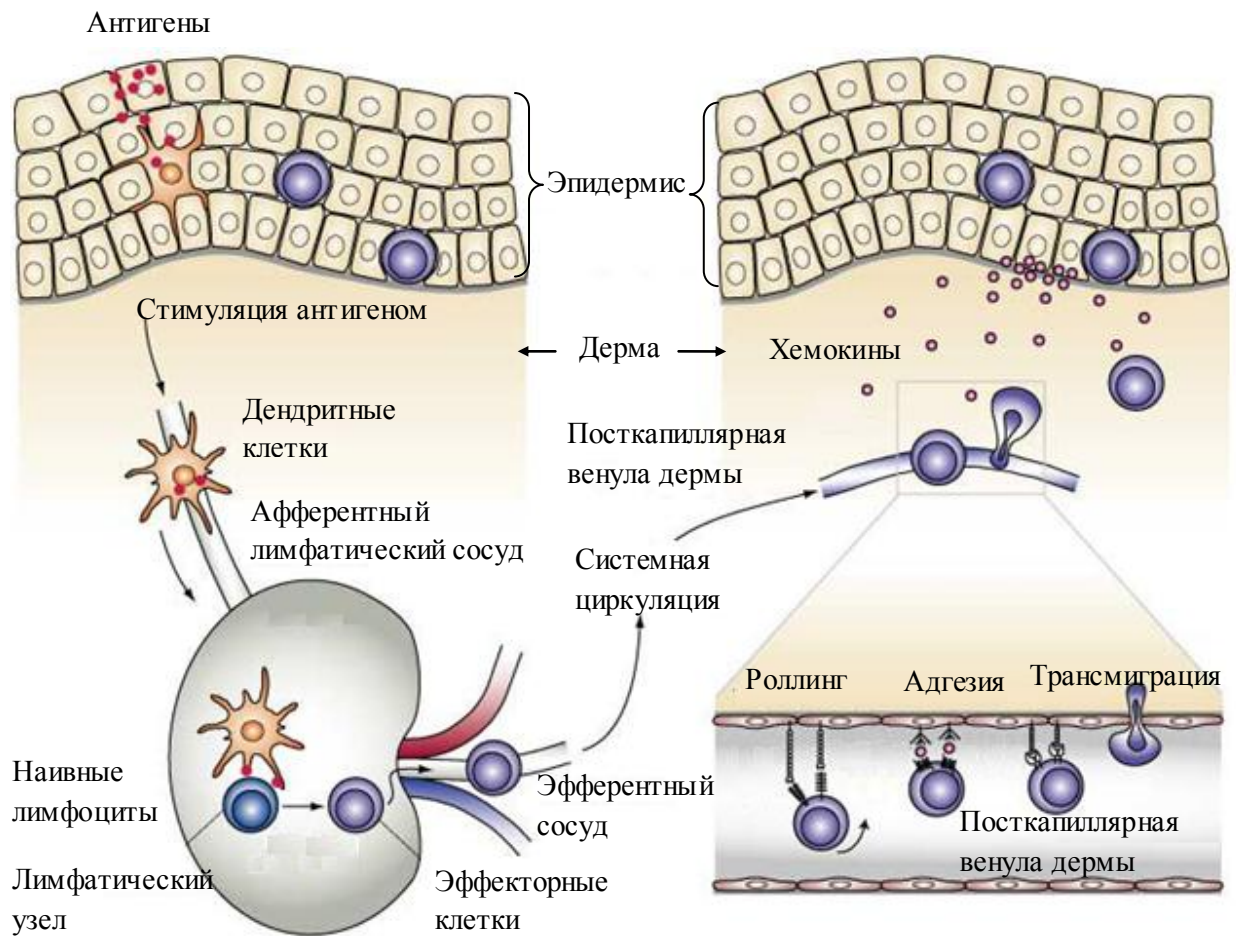


Рисунок 20. Реакция антигенпрезентирующих клеток на проникновение антигена и инициация иммунных реакций в регионарных лимфоузлах с последующим рекрутированием лимфоцитов в зону инфицирования.

Лимфоциты – мигрируют в дерму из крови, располагаются вокруг кровеносных и лимфатических сосудов. При необходимости способны быстро мигрировать в эпидермис. Совокупность лимфоцитов с дендритными клетками представляет собой систему лимфоидной ткани, ассоциированной с кожей (SALT – skin associated lymphoid tissue).

Среди лимфоцитов кожи преобладают Т-лимфоциты, которые представлены Т-цитотоксическими лимфоцитами (CD4⁺), Т-регуляторными

клетками (Treg - CD4+CD25+), которые модулируют иммунные реакции, а также и Т-хелперы (CD4+). Субпопуляция Т-хелперов представлена двумя разновидностями —Th1 и Th2, которые различаются, прежде всего, спектром продуцируемых цитокинов и способностью включать реакции клеточного и гуморального иммунитета соответственно. В норме между этими клетками существует определенный баланс; при заболеваниях кожи соотношение Th1/Th2 меняется. Например, при воспалительных процессах повышается количество Th1 клеток. При аллергических реакция в коже отмечено увеличение количества Th2, В-лимфоцитов и плазмоцитов.

Плазматические клетки в норме в коже встречаются редко и, как правило, вблизи сосудов. Функция плазмоцитов - секреция антител (иммуноглобулинов). При патологических процессах количество этих клеток в коже может резко увеличиваться.

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО ДЕРМЫ

Межклеточное вещество дермы обеспечивает трофику и связь эпидермиса с базальной мембраной с помощью ретикулярных, эластических и специфических якорных фибрилл (коллаген VII типа), а также определяет механическую резистентность кожи. МКВ включает основное аморфное вещество и волокна. Во многом трофическая функция МКВ зависит от объема и состава основного аморфного вещества.

Основное аморфное вещество дермы

Основное (аморфное) вещество представляет собой гель, содержащий сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны (ГАГ), протеогликаны и гликопротеины (табл. 2). Гликозаминогликаны представлены длинными неразветвленными цепями повторяющихся дисахаридных единиц. Один из сахаров всегда содержит аминогруппу, что обуславливает название гликозаминогликанов. В состав основного аморфного вещества входят следующие гликозаминогликаны: хондроитин-4-

сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин и гиалуроновая кислота. Гликозаминогликаны в соединительной ткани, как правило, связаны с белками и вместе формируют протеогликаны (рис. 21).

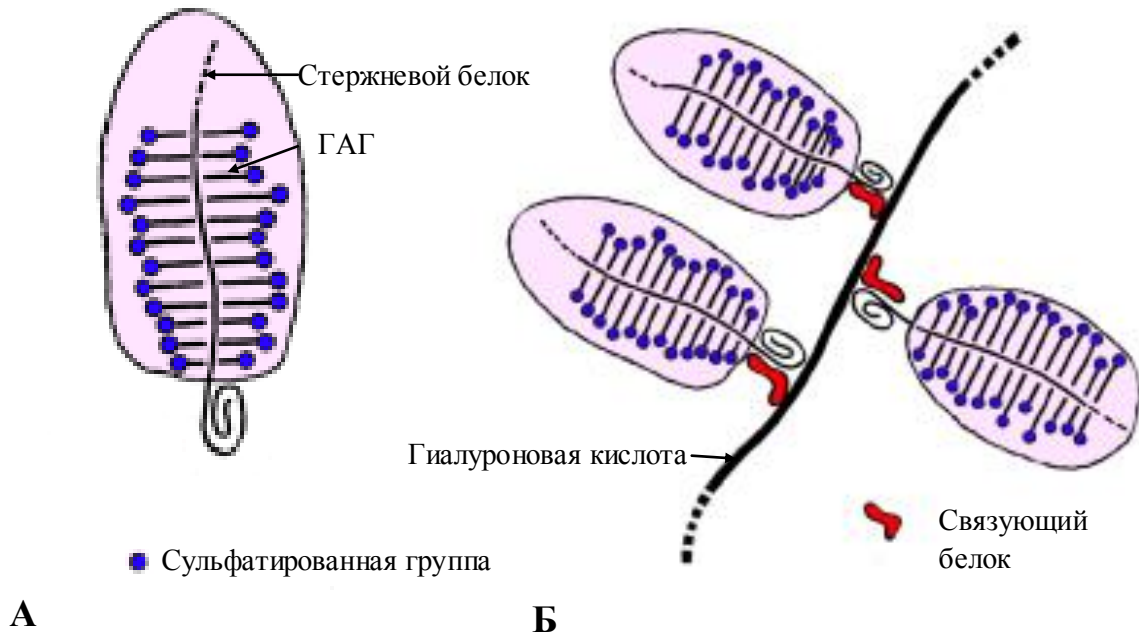


Рисунок 21. Структура протеогликана и протеогликанового комплекса

В основе каждой молекулы протеогликана лежит полипептидный стержень, к которому по бокам прикреплено большое количество цепочек гликозаминогликанов. Цепочки хондроитин-сульфатов прикреплены к стержневому белку группами по 10 цепочек в каждой, а цепочки дерматансульфатов наиболее многочисленны.

Таблица 2

Компоненты основного аморфного вещества соединительных тканей

Компонент	Состав	Источник	Значение
<i>Тканевая жидкость</i>	Вода, ионы, низкомолекулярные белки плазмы крови, субстраты	Плазма крови	Является средой для диффузии водорастворимых

	и продукты метаболизма ткани		молекул
<i>Гликозаминогликаны:</i>			
1) Гиалуроновая кислота	D-глюкуроновая кислота+ D-глюкозамин	Фибробласт	Служит основой для сборки агрегатов протеогликанов матрикса
2) Хондроитин-сульфаты (декорин, бигликан)	D-глюкуроновая кислота+ D-галактозамин	Фибробласт, тучная клетка	Ковалентно связываются со строжневым белком, формируя молекулу протеогликана, связывают воду и катионы
3) Дерматан-сульфат	L-идуроновая или D-глюкуроновая кислота D-галактозамин	Фибробласт	Взаимодействует преимущественно с коллагеном I типа, участвует в процессах клеточной адгезии и миграции
4) Кератан-сульфат	D-галактоза D-глюкозамин D-галактоза D-глюкозамин	Фибробласт	Участвует в процессах клеточной адгезии, миграции и дифференцировки
5) Гепаран-сульфат	D-глюкуроновая или L-идоуроновая кислота D-галактозамин	Тучная клетка, макрофаг	Взаимодействует преимущественно с коллагенами III и IV типов, молекулами адгезии и факторами роста, антикоагулянт, участвует в процессах адгезии, миграции, пролиферации и дифференцировки
<i>Гликопротеины:</i>			
1) фибронектин в тканевой (нерастворимой) и плазменной (растворимой) формах	Крупномолекулярный (мол.масса 400 кДа) гликопротеид, состоящий из двух цепей, связанных дисульфидными связями	Фибробласт, моноцит/ макрофаг, эндотелиальная клетка, эпителиальная клетка	Связывает клетки с коллагеном, фибрином и ГАГ, способствует адгезии и миграции клеток, контролирует дифференцировку клеток, формирование их цитоскелета и процессы секреции
2) фибриллин	Нерастворимый гликопротеин	Фибробласт	Участвует в образовании эластических волокон, усиливает связь между компонентами межклеточного

			вещества
3) ламинин	Мол.масса 800-1000кДа, формирует связи между коллагеном IV типа, фибронектином; гепарансульфатом, и через интегрины - с плазмалеммой	Фибробласт, Кератиноцит, Эндотелий	Обеспечивает адгезию кератиноцитов к базальной мембране, регулирует их пролиферацию, рост, дифференцировку)
4) энтактин (нидоген)	Сульфатированный гликопротеин с мол.массой 150 кД	Фибробласт, кератиноциты	Связывает два белковых компонента базальной мембраны – коллаген IV типа и ламинин
5) тромбоспондин	белок, глобулярные С- и N-концевые домены которого связываются с Ca^{2+} и гепарином	Тромбоцит, макрофаг	Обладает «анти-адгезивными» свойствами, взаимодействует с коллагеном, фибронектином, фибриногеном, ламинином и плазминогеном; гепарансульфатом, интегринными, гликопротеидом IV
6) тенасцин	гексамер – мол.масса 190-240 кДа, одна из изоформ фибронектина ED-A (экстрадомен А), экспрессируется преимущественно в эмбриогенезе, и при репаративной регенерации	Возникает при патологии в результате альтернативного сплайсинга мРНК фибробласта,	Обладает «анти-адгезивными» свойствами, приводящими к округлению клеток и частичному их отделению от субстрата, модулирует эпителиально-мезенхимальные взаимодействия
7) CD44 и синдекан	Молекула имеет разветвленную форму	Фибробласт	Связывают элементы цитоскелета клеток с компонентами внеклеточного матрикса

Протеоглики матрикса соединительной ткани в силу своих полианионных свойств обеспечивают связывание воды, и таким образом определяют уровень гидратации ткани. С последним фактором связывают способность межклеточного вещества восстанавливать свое состояние — так называемую «обратимую деформация» после компрессии (нажатия, сдавления). Протеоглики объединяются в прочные мультиполярные

агрегаты (комплексы). Формирование таких комплексов определяется молекулами **гиалуроновой кислоты**, одна цепь которой связывает до 200 мономерных протеогликанов. Гиалуроновая кислота и сГАГ характеризуются очень быстрым катаболизмом, их период полураспада составляет 3-10 дней.

От состояния основного аморфного вещества зависит тургор кожи, транспорт веществ к эпидермису и состояние волокон. При снижении количества протеогликанов уменьшается объем связанной воды, скорость транспорта через основное аморфное вещество, уровень гидратированности волокон. Коллагеновые волокна разрыхляются и истончаются, а кожа становится дряблой, появляются морщины. Помимо протеогликанов в состав основного аморфного вещества входят гликопротеины (табл. 2).

Ключевым фактором, определяющим механическую резистентность дермы и кожи в целом, являются волокна.

Волокна дермы

В состав межклеточного вещества дермы входят три типа волокон: коллагеновые, эластические и ретикулярные.

Коллагеновые волокна – основные волокна дермы (формирует 70-80 % ее объема), обеспечивают механическую прочность дермы.

Основным компонентом коллагеновых волокон является белок – коллаген I типа. Последний формирует толстые фибриллы, объединяемые в волокна и пучки (рис. 22), что обеспечивает максимальную прочность и механическую резистентность.

Коллаген I типа имеет уникальный аминокислотный состав, поскольку содержит много редко встречающихся аминокислот: глицин, пролин и лизин; в минимальных количествах обнаруживаются тирозин и метионин и полностью отсутствуют цистеин и триптофан. Остатки лизина и пролина находятся в коллагене в гидроксильной форме (гидроксилизин и

гидроксипролин) и при помощи своих гидроксильных групп участвуют в образовании водородных связей, стабилизирующих тройную спираль коллагена. Это придает коллагену повышенную прочность.

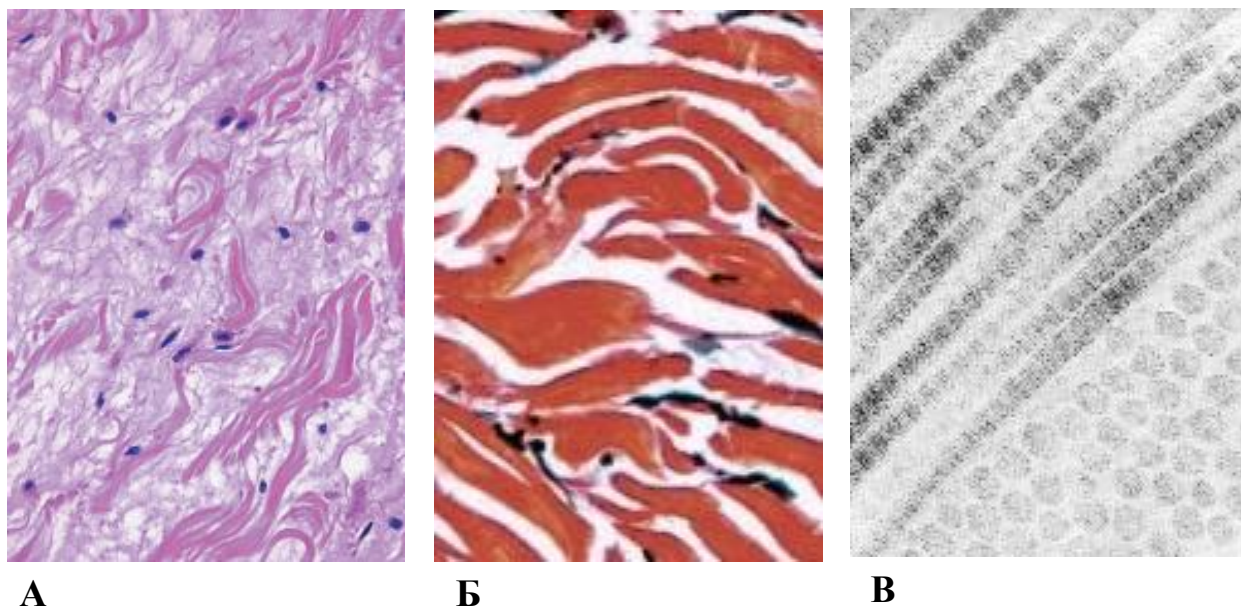


Рисунок 22. Коллагеновые волокна сетчатого слоя дермы.

А – окраска гематоксилином и эозином. Б – окраска по методу Ван Гизон. В – электронная микрофотография.

Полипептидные цепи коллагена синтезируются на рибосомах гранулярной эндоплазматической сети фибробластов. Затем они модифицируются: вначале в цистернах эндоплазматической сети (гидроксилирование), затем в комплексе Гольджи (гликозилирование). Только после этих модификаций происходит сборка альфа-полипептидных цепей в трехцепочную спираль с помощью дисульфидных связей. Затем трехцепочные молекулы тропоколлагена теряют терминальные участки, после чего способны к самосборке в фибриллы. Последнее происходит вне клетки. Коллагеновые молекулы в фибрилле упаковываются в определенном порядке, что создает картину специфической поперечной исчерченности.

Важными факторами, влияющими на синтез коллагена являются ионы железа, меди, кремния, хрома, витамин С. Дефицит аскорбиновой кислоты (витамина С) ведет к нарушению процесса гидроксилирования, что влияет на дальнейшие стадии синтеза коллагена – гликозилирование, отщепление N- и C-концевых пептидов и др. В результате синтезируется аномальный коллаген, более рыхлый. Стимуляторами синтеза компонентов межклеточного вещества в дерме являются эстрогены. Снижение продукции этих гормонов объясняет быстрое старение кожи после менопаузы. Ингибиторами синтеза коллагена являются глюкокортикоиды. Длительный прием гормональных препаратов (преднизолон) ведет к снижению продукции коллагена, замедлению репаративных процессов в коже.

В молодом организме преобладает процесс синтеза коллагеновых волокон над распадом. После 40 лет активность синтеза коллагеновых волокон снижается на 1% каждый год. Параллельно снижается и процесс деградации коллагена. Это связано с тем, что с возрастом увеличивается число межмолекулярных связей между фибриллами коллагена. Это снижает возможность деградации коллагена ферментами. Избыточное количество метаболически инертного коллагенового белка приводит к нарушению обмена в тканях кожи и ее старению.

Клиническое значение. Нарушение метаболизма коллагеновых волокон может быть первичным или вторичным. Первичные нарушения синтеза коллагена могут быть вызваны мутациями, приводящими к изменению формы молекулы коллагена; ошибками в посттрансляционной модификации коллагена; дефицитом ферментов гидроксилирования (пролин-, лизингидроксилазы), гликозилирования (гликозилтрансфераз), N-проколлагеновой и C-проколлагеновой пептидаз, лизилоксидаз последующим нарушением поперечных сшивок, дефицитом меди, витаминов B6 и C. Группа наследственных заболеваний, характеризующихся

нарушением синтеза или метаболизма коллагена, включает различные болезни, имеющие и кожные проявления. К таковым относят синдром Элерса-Данлоса, cutis laxa (кожа вялая), псевдоксантома эластическая.

Вторичное повышение синтеза и распада коллагена наблюдается при многих заболеваниях, включая системные иммуновоспалительные заболевания (псориаз, системная красная волчанка). **Системная склеродермия** — прогрессирующее системное заболевание, в основе которого лежит воспалительное поражение мелких сосудов, с последующими фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. В результате хронического иммуновоспалительного процесса, в коже отмечается усиление скорости продукции при нарушении качества сборки коллагена. Накопление коллагена и нарушение архитектоники волокон приводит к изменению кожи, в первую очередь в области лица и кистей рук (худые и малоподвижные пальцы, с крупными ногтями и утолщением концевых фаланг).

Эластические волокна составляют 1-3 % сетчатого слоя, образуют обширную тонкую сеть в дерме (рис. 23).

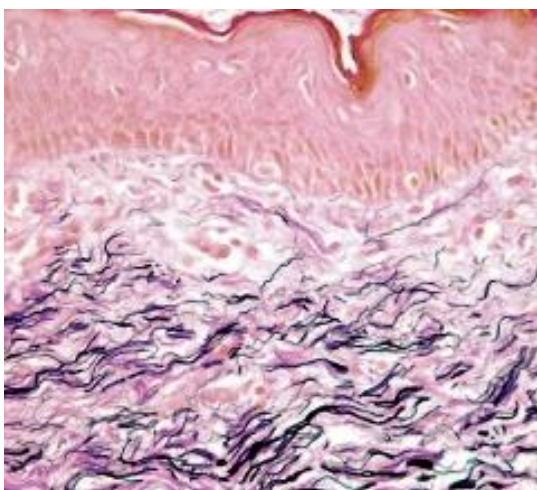


Рисунок 23. Эластические волокна в дерме.
Окраска по методу Ван Гизон.
Эластические волокна окрашены в черный цвет.

При световой микроскопии эластические волокна выявляются с помощью специальных красителей и методов окраски в виде тонких разветвленных структур. При электронной микроскопии эластические

волокна состоят из периферического микрофибрилярного и центрального аморфного компонентов. Периферический компонент образован линейными молекулами фибриллина-1 толщиной 10-12 нм, а центральный – глобулярными молекулами эластина.

В процессе образования эластических волокон сначала формируются микрофибриллы, затем секретируется эластин, накопление которого в виде аморфного компонента определяет зрелость волокон. По степени зрелости различают окситалановые, элауниновые и зрелые эластические волокна (рис. 24). Зрелые эластические волокна содержатся только в сетчатом слое дермы, где вплетены между коллагеновыми волокнами. Незрелые эластические волокна содержатся в сосочковом слое дермы, где они ориентированы от базальной мембраны вглубь дермы.

Эластин и фибриллин-1 синтезируются *фибробластами*. Отличительным свойством эластина является эластичность, т.е. растяжимость и способность возвращаться к исходному статусу.

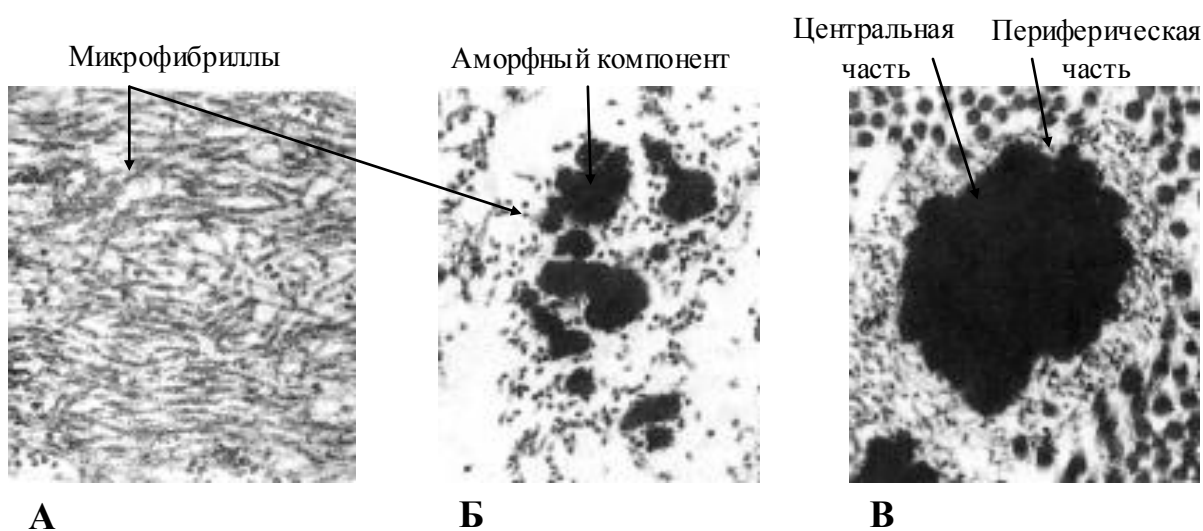


Рисунок 24. Ультраструктура эластических волокон разной зрелости.

А – окситалановые волокна – состоят из микрофибрилл. Б – элауниновые – содержат аморфный компонент. В – зрелые эластические волокна содержат до 90 % эластина, формирующего центральную аморфную часть, окруженную микрофибриллами.

•**Ретикулярные волокна** располагаются непосредственно под базальной мембраной, их особенно много вокруг придатков кожи (волосяных фолликулов, потовых желез), где они выполняют роль каркаса. Ретикулярные волокна состоят из молекул коллагена III типа, которые с помощью минорных коллагенов, протеогликанов и гликопротеинов образуют фибриллы (толщиной 35 нм), собирающиеся в тонкие (0,5-2 мкм) **волокна, формирующие сеть** (от лат. reticulum – сеть). В сетчатом слое они сконцентрированы, в основном, вокруг кровеносных сосудов Ретикулярные волокна способны растягиваться и трудно разрываются.

Разрушение (деградация) межклеточного вещества осуществляется фибробластами и макрофагами, а при воспалении – лейкоцитами.

Деградация **коллагена** фибробластами происходит посредством двух механизмов: внутриклеточно и внеклеточно.

Внутриклеточное разрушение коллагена связано с проявлением механизма «контроля качества», который выявляет и уничтожает молекулы с измененной структурой, возникшие вследствие «биологических ошибок».

Внеклеточное разрушение волокон осуществляется путем секреции различными клетками ферментов:

– *коллагеназы*, которая разрушает волокна на фрагменты, последние фагоцитируются и полностью разрушаются с помощью лизосомальных ферментов;

- *эластазы*, которая секретируется фибробластами, макрофагами, и обеспечивает лизис эластических волокон;

- металлопротеиназ (1, 6, 9);

- цистеиновых протеиназ (катепсины В, К, L);

- сериновых протеиназ (плазмин, активатор плазминогена).

АРХИТЕКТОНИКА ВОЛОКОН ДЕРМЫ

На микроскопическом уровне коллагеновые волокна дермы идут в двух направлениях – одни расположены перпендикулярно поверхности кожи, другие имеют косое направление (рис. 25). Вместе они образуют сеть, строение которой определяется функциональной нагрузкой на кожу. В местах максимальной нагрузки (ладони, стопы) пучки волокон формируют грубую крупноячеистую сеть. В других участках определяется более рыхлая (нежная) сеть. В зоне заживающей раны при формировании грануляционной ткани определяется хаотичное расположение волокон. Архитектоника волокон восстанавливается в процессе последующего ремоделирования дермы. Эластические волокна в основном повторяют ход коллагеновых волокон: элементов значительно больше в участках кожи, испытывающих растяжение.

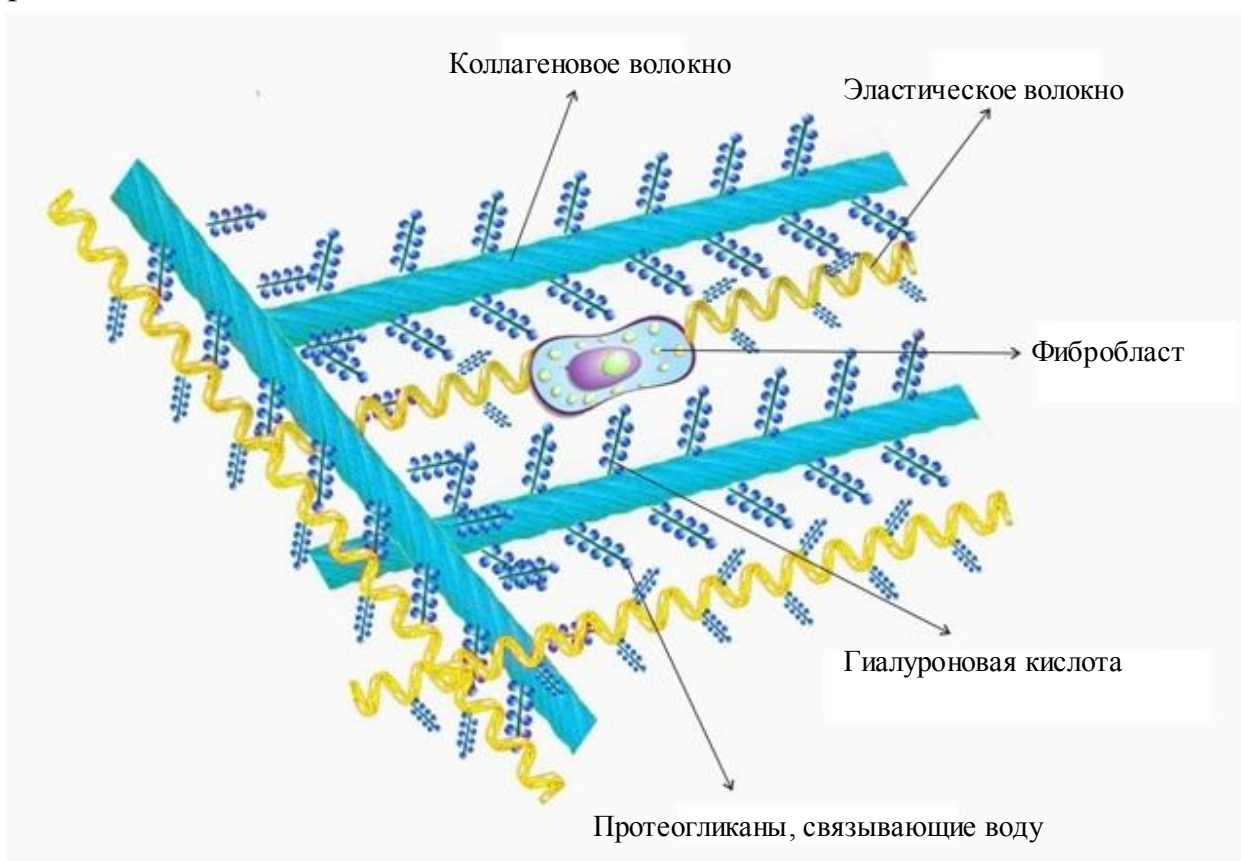


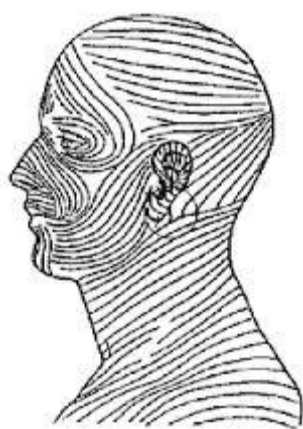
Рисунок 25. Архитектоника сетчатого слоя дермы.

Формирование сети волокон, ассоциированных с протеогликановыми комплексами основного аморфного вещества, и клетками.

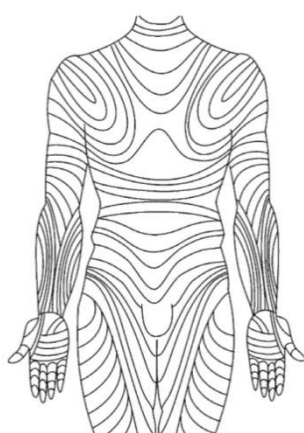
Несмотря на то, что дерма образована плотной неоформленной соединительной тканью, предусматривающей разное направление волокон, на макроскопическом (органным) уровне соединительнотканьные волокна дермы располагаются в строго определенном направлении, и формируют так называемые **линии Лангера**(рис. 21).

Клиническое значение. Линии Лангера в косметологии и хирургии.

В дерме кожи коллагеновые волокна формируют густую сеть, которая строго уложена и упорядочена так, что образует линии наименьшего растяжения — линии Лангера. Их впервые описал С.Р. Langer (1819-1887), немецкий анатом. Эти линии также называют линиями натяжения или массажными линиями. Линии Лангера — соответствуют расположению пучков коллагеновых волокон вдоль поверхности кожи и определяют направление ее максимальной растяжимости (рис. 26). Линии Лангера соответствуют линиям складок на поверхности кожи в большинстве частей тела. В других областях тела линии Лангера видны или легко могут быть обнаружены сжатием кожи. Именно по этим линиям производят массаж и наносят косметические средства, чтобы не растягивать кожу и не провоцировать образование морщин. Направление линий Лангера необходимо учитывать и в хирургии. Кожа сильнее растягивается в направлении, перпендикулярном ходу волокон и, следовательно, наименее заметный рубец после разреза кожи получается



А



Б

при нанесении раны по ходу волокон. И наоборот, чем больше отклоняется надрез от линии Лангера, тем шире расходятся края раны и выше вероятность формирования шрама.

Рисунок 26. Линии Лангера в области лица и шеи (А) и тела (Б).

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ДЕРМЫ У ДЕТЕЙ

У новорожденных и детей грудного возраста дерма намного тоньше, чем у взрослых, и имеет ряд принципиальных особенностей:

- Эпидермо-дермальная граница сглажена и отличается небольшой высотой дермальных сосочков (за исключением кожи ладоней и подошв).
- В дерме преобладают низкодифференцированные соединительнотканые клетки и тонкие коллагеновые волокна.
- В дерме много тучных клеток, выделяющих биологически активные вещества и ферменты, в связи с чем у детей выражена готовность к развитию распространенных аллергических и воспалительных реакций.
- В составе межклеточного вещества в большей степени превалирует основное аморфное вещество, обладающее высокой гидрофильностью. Вода не только поддерживает высокий тургор кожи, но и способствует более быстрому распространению воспаления и токсинов.
- Обильная капиллярная сеть с сосудами в состоянии дилатации (много тучных клеток) просвечивает через тонкий эпидермис и создает «физиологическую гиперемию» и своеобразный розово-перламутровый цвет кожного покрова новорожденных, а также предопределяет несовершенство терморегуляции.
- Лимфатические сосуды дермы расширены, образуют лимфатические озера. Региональные лимфатические узлы у детей грудного возраста развиты плохо, что ограничивает их барьерную функцию и объясняет легкость системного распространения и генерализации инфекционных кожных заболеваний.

СТРОЕНИЕ ГИПОДЕРМЫ

Гиподерма образована дольками *белой жировой ткани*, между которыми есть прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани (рис. 27). Пучки коллагеновых волокон, направляющиеся из дермы вглубь

исвязанные с подлежащей фасцией, формируют ячеистую структуру гиподермы.



Рисунок 27. Строение гиподермы.

Дольки белой жировой ткани разграничены прослойками соединительной ткани. А – ув. 160, Б – ув. 400.

Толщина гиподермы зависит от пищевого режима, локализации и нейрогуморальной регуляции. Подкожная жировая клетчатка отсутствует на веках, ложе ногтя, крайней плоти, малых половых губах и мошонке. Она слабо выражена в области носа, ушных раковин, красной каймы губ. Распределение подкожной жировой клетчатки регулируется половыми гормонами.

Функция гиподермы состоит в защите кожи от механических травм и разрывов подлежащих тканей организма. Гиподерма выполняет роль теплоизолятора, депонирует трофические вещества, витамины и гормоны, обеспечивает подвижность кожи.

Адиipoциты также участвуют в синтезе ряда гормонов и релизинг-факторов, влияющих на иммунную систему, регуляцию аппетита и

метаболизма, развитие полового созревания и репродуктивную функцию у женщин.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ГИПОДЕРМЫ У ДЕТЕЙ

- Подкожная жировая клетчатка отличается рыхлостью и обилием жировых долек.
- Соединительнотканые ячейки состоят из еще не созревших коллагеновых волокон, контуры их нечеткие.
- Увеличение массы жировой ткани на первом году жизни происходит за счет увеличения количества адипоцитов, поэтому систематическое перекармливание маленьких детей может привести к стойкому и выраженному ожирению.
- Состав подкожной жировой клетчатки грудных детей близок к составу жиров женского молока, что обусловлено возможностью непосредственной (минуя переваривание) утилизации жира материнского молока.
- В гиподерме у детей младшего возраста, особенно в межлопаточной области, достаточно много бурых адипоцитов, количество которых с возрастом уменьшается. Именно бурые адипоциты обеспечивают более высокий уровень теплопродукции у новорожденных, так называемый *несократительный термогенез*.
- Отмечено своеобразное распределение и порядок уменьшения подкожного жирового слоя при похудании у детей. Больше всего жира откладывается на лице (щеки), ягодицах, бедрах и животе. Исчезает подкожная жировая клетчатка сначала на животе и груди, а в последнюю очередь на лице.

ПРОИЗВОДНЫЕ КОЖИ

К производным кожи относят:

- 1) волосы, которые структурно и функционально связаны с сальными железами. Вместе эти структуры образуют *пило-себацеозную единицу*;
- 2) эккриновые и апокриновые потовые железы;
- 3) ногти.

КОРЕНЬ ВОЛОСА – МИКРОМОДУЛЬ КОЖИ

Важным структурным элементом кожи большей части тела является *волос*. Волосы отсутствуют на ладонях, подошвах, боковых поверхностях пальцев, красной кайме губ, головке полового члена, внутренней поверхности препуциального мешка, на клиторе и малых половых губах.

По диаметру, длине, строению различают *длинные, щетинковые и пушковые* волосы.

- **Длинные волосы** расположены на волосистой части головы, а после полового созревания развиваются из предшествующих им пушковых волос в области бороды и усов, подмышечных впадин, лобка. Эти волосы толстые, длинные, пигментированные. Средняя длина волос головы составляет 60-75 см.

- **Щетинистые волосы** также толстые и пигментированные, но значительно короче. Волосы этого типа локализуются на бровях, ресницах, в носовых ходах и наружных слуховых проходах.

- **Пушковые волосы** – самые многочисленные, тонкие, короткие, слабо пигментированные, покрывают большую часть кожного покрова. Они имеют особое значение в формировании тактильной чувствительности, являясь своеобразными чувствительными окончаниями, при раздражении которых возникает сокращение мышц, поднимающих волос. Под влиянием половых гормонов (андрогенов) в период полового созревания, а также при различных

эндокринных заболеваниях пушковые волосы могут трансформироваться в длинные.

Волос состоит из *стержня* и *корня*. Последний является местом образования стержня. Корень расположен вертикально под углом в дерме и гиподерме, имеет различный диаметр и длину в разных участках тела. В верхней части корня волоса в воронку открывается выводной проток сальной железы. В средней части до корня волос (волосяного фолликула) крепится мышца, поднимающая волос (рис. 28). Нижняя часть образует волосяную луковицу, содержащую эпителиальную матрицу с недифференцированными клетками, и волосяной сосочек.

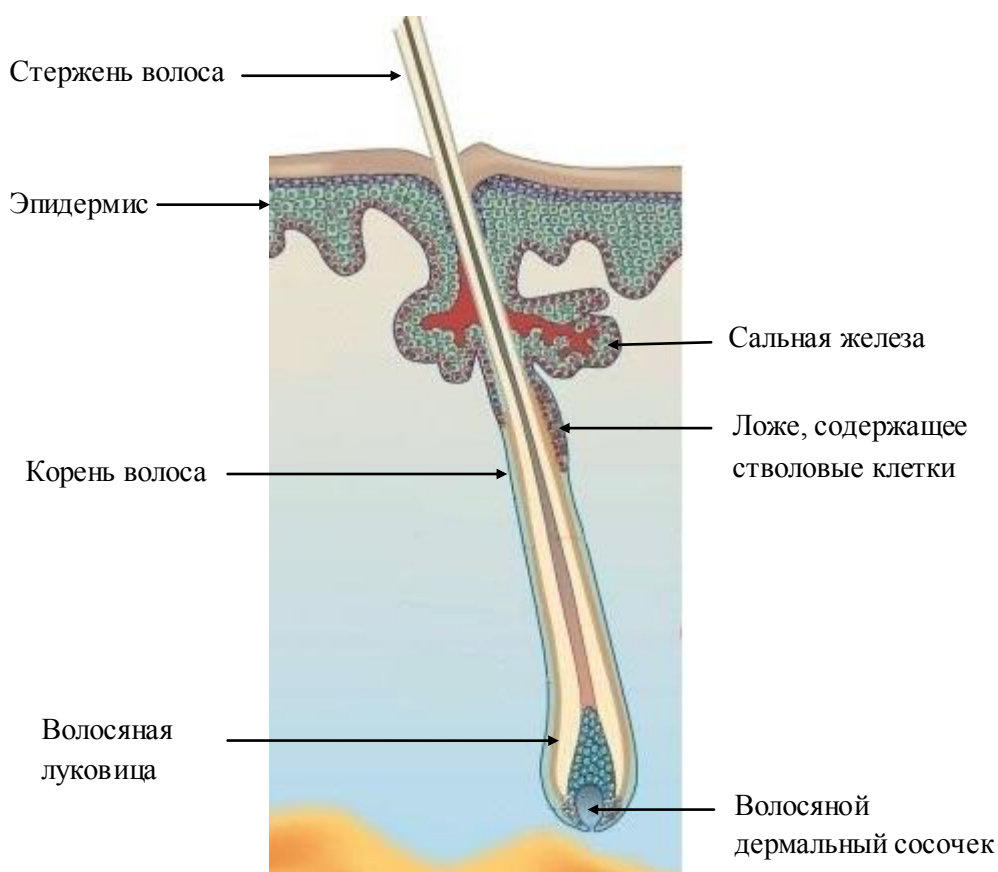


Рисунок 28. Строение пило-себацеозной единицы.

Источником формирования стержня волоса является **волосяная луковица** (рис. 29). Она включает:

1) *матрицу* – расширенную эпителиальную часть волосяного фолликула, вогнутую снизу. На ее внутренней поверхности, которая отделена базальной мембраной, расположены недифференцированные эпителиальные клетки – предшественницы и меланоциты, количество и секреторная активность которых определяет цвет волоса. Меланоциты секретируют меланосомы для клеток коркового вещества волоса.

2) *волосяной дермальный сосочек* – рыхлая соединительная ткань, расположенная в вогнутой внутренней части матрицы. Содержит сосуды, которые обеспечивают трофику клеток волосяного фолликула, нервы и специализированные клетки (по некоторым данным – *миофибробласты*), чувствительные к различным гормонам. Эти клетки выделяют спектр специфических регуляторов, которые вызывают рост и циклические изменения в волосяном фолликуле. Недифференцированные клетки эпителиальной матрицы волосяной луковицы дают начало 6 типам клеток, которые определяются на поперечных срезах волосяного фолликула.



Рисунок 29. Строение волосяной луковицы.

К ним относятся клетки, формирующие сам волос (*мозговое, корковое вещество и кутикулу*) и клетки, которые образуют три типа клеток

внутреннего *эпителиального корневого влагалища* (см. ниже). Выше луковицы эти структуры окружены *наружным эпителиальным корневым влагалищем и волосяной сумкой*.

Стержень формирующегося волоса включает следующие компоненты:

1. *Мозговое вещество* образовано клетками *центральной* части луковицы, присутствует в длинных и щетинистых волосах, состоит из крупных слабо пигментированных клеток, расположенных в виде монетных столбиков. Клетки содержат в цитоплазме гранулы *трихогиалина* (предшественника рогового вещества). Полная кератинизация происходит на уровне протоков сальных желез, где образовавшиеся чешуйки заполняются *мягким кератином*.

2. *Корковое вещество* состоит из плоских клеток, содержащих пигмент меланин, количество которого и определяет цвет волос. Клетки коркового вещества волоса быстро подвергаются кератинизации. Они накапливают *твердый* (механически и химически стойкий) кератин, содержащий в большем количестве цистин по сравнению с мягким кератином.

3. *Кутикула волоса* образуется окружает корковое вещество и состоит из клеток, которые превращаются в роговые чешуйки. Последние содержат твердый кератин и располагаются в виде черепицы.

Корень волоса окружен двумя эпителиальными влагалищами:

1. *Внутреннее эпителиальное корневое влагалище* образовано периферической частью луковицы и окружает корень волоса до уровня протока сальных желез. В его состав входят три слоя: *кутикула, внутренний зернистый и наружный бледный слои*. Кутикула внутреннего эпителиального влагалища похожа по строению на кутикулу волоса, однако ее чешуйки содержат мягкий кератин; своими краями они соединены с чешуйками кутикулы волос. Внутренний гранулярный слой корневого влагалища представлен кубическими клетками, содержащими гранулы трихогиалина, а

в верхних участках - мягкий кератин. Наружный бледный слой образован одним слоем светлых кубических клеток, заполненных мягким кератином.

2. Наружное эпителиальное корневое влагалище является продолжением росткового слоя эпидермиса в фолликуле и представлено шиповатым и базальным слоями (рис. 30). Здесь нет клеток Лангерганса и меланоцитов. Утолщенная базальная мембрана (стекловидная мембрана) отделяет эпителий влагалища от дермы.

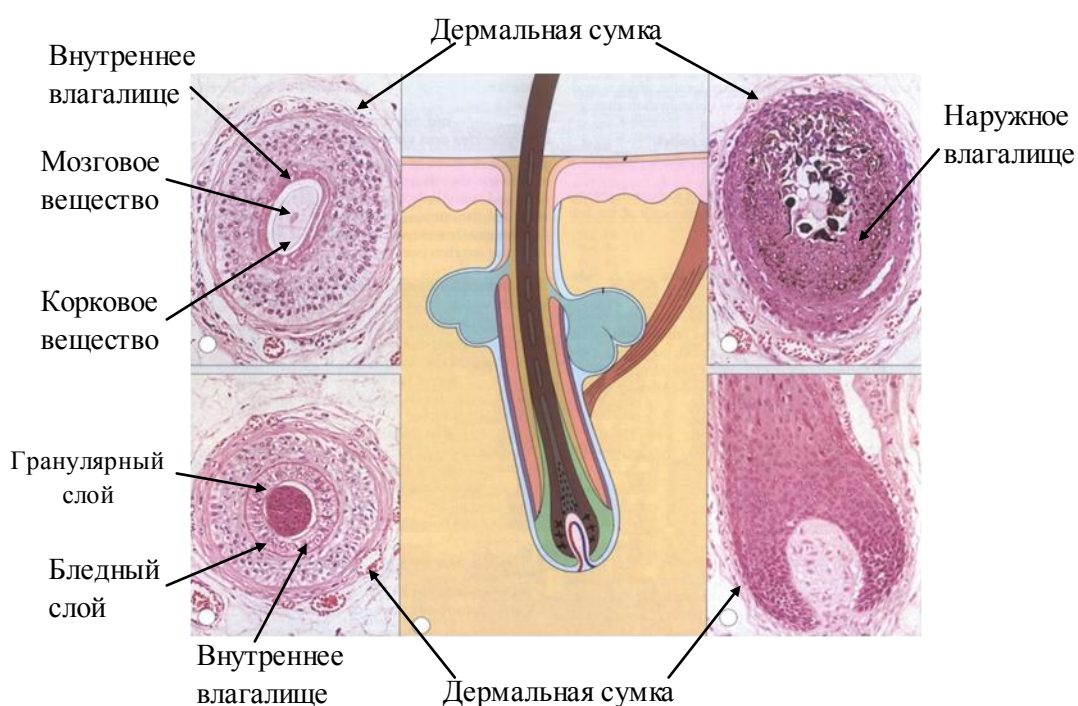


Рисунок 30. Строение корня волоса на разной глубине.

Снаружи волосяной фолликул окружен волосяной дермальной сумкой, которая образована плотной волокнистой соединительной тканью.

Между устьем сальной железы и местом прикрепления мышцы, поднимающей волос расположено *ложе волосяного фолликула*, в состав которого входят *эпидермальные стволовые клетки*, являющиеся источником

регенерации эпидермиса, роста волос и пополнения пула клеток сальной железы.

Волосы являются динамической структурой. Они растут и подвергаются выпадению. Рост волос осуществляется со средней скоростью **0,35 мм/сутки**. Этот процесс имеет определенную цикличность и асинхронность в разных участках тела. Изменение волос определяется перестройками в пределах волосяного фолликула.

Продолжительность роста и длина волос варьирует у разных индивидуумов. Это связано с циклом волосяного фолликула, который включает 3 фазы (рис. 31).

1. Фаза активного роста – *анаген*, характеризуется активностью клеток матрицы, удлинением фолликула, и ростом самого волоса. В этой фазе находится более 80 % фолликулов волос. Продолжительность фазы может достигать от 1 до 10 лет.

2. Фаза регрессивных изменений – *катаген*. Определяет остановку роста и редукцию волосяного фолликула. В это время происходит прекращение деления клеток матрицы, исчезновение отростков меланоцитов, сокращение фолликула до уровня перешейка с сохранением зоны стволовых клеток. Продолжительность этой фазы составляет 2-3 недели.

3. Фаза покоя – *телоген*. Стержень удерживается в сокращенном фолликуле, его удаление произойдет лишь в анаген; пролиферации и ороговения эпителиальных клеток не происходит. Продолжительность этой фазы составляет около 100 суток.

В норме у здорового человека не меньше 85% волосяных фолликулов находятся в фазе анаген, 1% - в фазе катаген, около 14% - в фазе телоген.

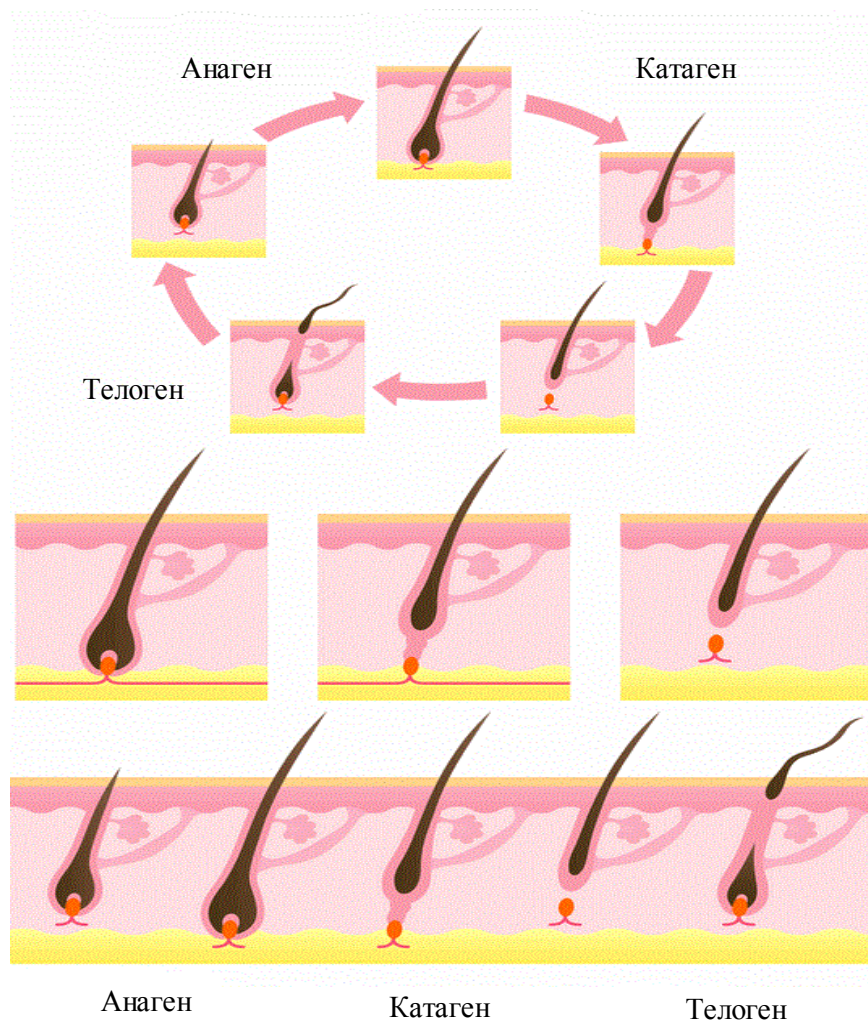


Рисунок 31. Цикл волосяного фолликула.

Факторы, влияющие на рост волос:

1. Андрогены – ускоряют рост волос в андроген-зависимых зонах, однако на голове, наоборот, угнетают его. В условиях длительного действия вызывают необратимую атрофию (миниатюризацию) фолликула, что ведет к облысению у генетически предрасположенных мужчин.
2. Эстрогены – продлевают фазу анаген.
3. Кортизол – тормозит начало фазы анаген.
4. Тироксин – ускоряет начало фазы анаген.

Характеристики волос во многом зависят от структуры волосяных фолликулов. Так, волосяные фолликулы длинных волос крупные и их луковицы расположены в глубине гиподермы. Пушковые волосы (не имеющие мозгового вещества) характеризуются наличием мелких по диаметру и коротких волосяных фолликулов.

При повреждении кожи корень волоса становится источником клеток для восстановления эпидермиса и эпителизации раневой поверхности. Это связано с наличием стволовых клеток в составе ложа волосяного фолликула (см. ниже).

Клиническое значение. Алоpecia.

Алоpecia (от греческого *ἀλωπεκία* и лат. *Alopecis* - облысение, плешивость) - патологическое выпадение волос, уменьшение их количества или полное исчезновение. Наиболее распространенными видами алопeции является: андрoгенетическая (*androgenetic*), диффузная или симптоматическая (*effluviums*), очаговая или гнездная (*areata*) и рубцовая (*scarring*). Андрoгенетическая алопeция представляет собой истончение волос, морфологически связано с сокращением фазы анаген, сопровождается уменьшением волосяных фолликулов и заменой длинных волос на пушковые. У мужчин заболевание проявляется облысением теменной и лобной областей головы, а у женщин – снижением численности волос в области центрального пробора головы с распространением на его боковые поверхности. Среди причин развития рассматриваются повышение чувствительности клеток волосяного сосочка волосяной луковицы к активной форме тестостерона – дигидротестостерону, который образуется локально за счет активности фермента 5-альфа-редуктазы.

ОСОБЕННОСТИ ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ВОЛОС У ДЕТЕЙ

- Волосы закладываются на 2-3-м месяце внутриутробного развития в области подбородка, верхней губы и бровей. Формирование зачатков волос по всему кожному покрову заканчивается на 4-5-м месяце. Первичные нежные пушковые волосы плода (*lanugo*) выпадают до рождения. За 1 мес до нормальных родов этот пушок полностью выпадает и заменяется более коротким, но несколько менее нежным вторичным пушком (*vellus*), а на голове – даже длинными и щетинистыми волосами, с которыми ребенок рождается.
- Волосяные фолликулы у плода находятся в фазе анаген и при рождении синхронно вступают в фазу телоген. Через 2-3 мес. у детей происходит физиологическое выпадение волос. В последующие месяцы волосяные фолликулы асинхронно вступают в фазу анаген и вторичный пушок заменяется уже третичными, постоянными волосами.
- У детей глубина залегания луковицы волоса и волосяных сосочков более поверхностная (в основном в дерме).
- Детские волосы отличаются от волос у взрослых большей гидрофильностью, эластичностью и содержанием значительного количества мягкого кератина, что способствует их более частому поражению патогенными грибами.

САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Вся поверхность кожи покрыта сплошной тонкой водно-липидной эмульсионной пленкой – **водно-липидной мантией**. Она образована секретами сальных желез, эккриновых потовых желез (рис. 32) и керамидов рогового слоя эпидермиса. Водно-липидная мантия препятствует пересушиванию кожи, регулирует темпы десквамации и дифференцировки кератиноцитов. Мантия поддерживает постоянную кислотность поверхности кожи (рН 4,5-5,5) за счет наличия в ней молочной и лимонной кислот и

содержит в своем составе лизоцим, благодаря чему осуществляется бактерицидная функция.

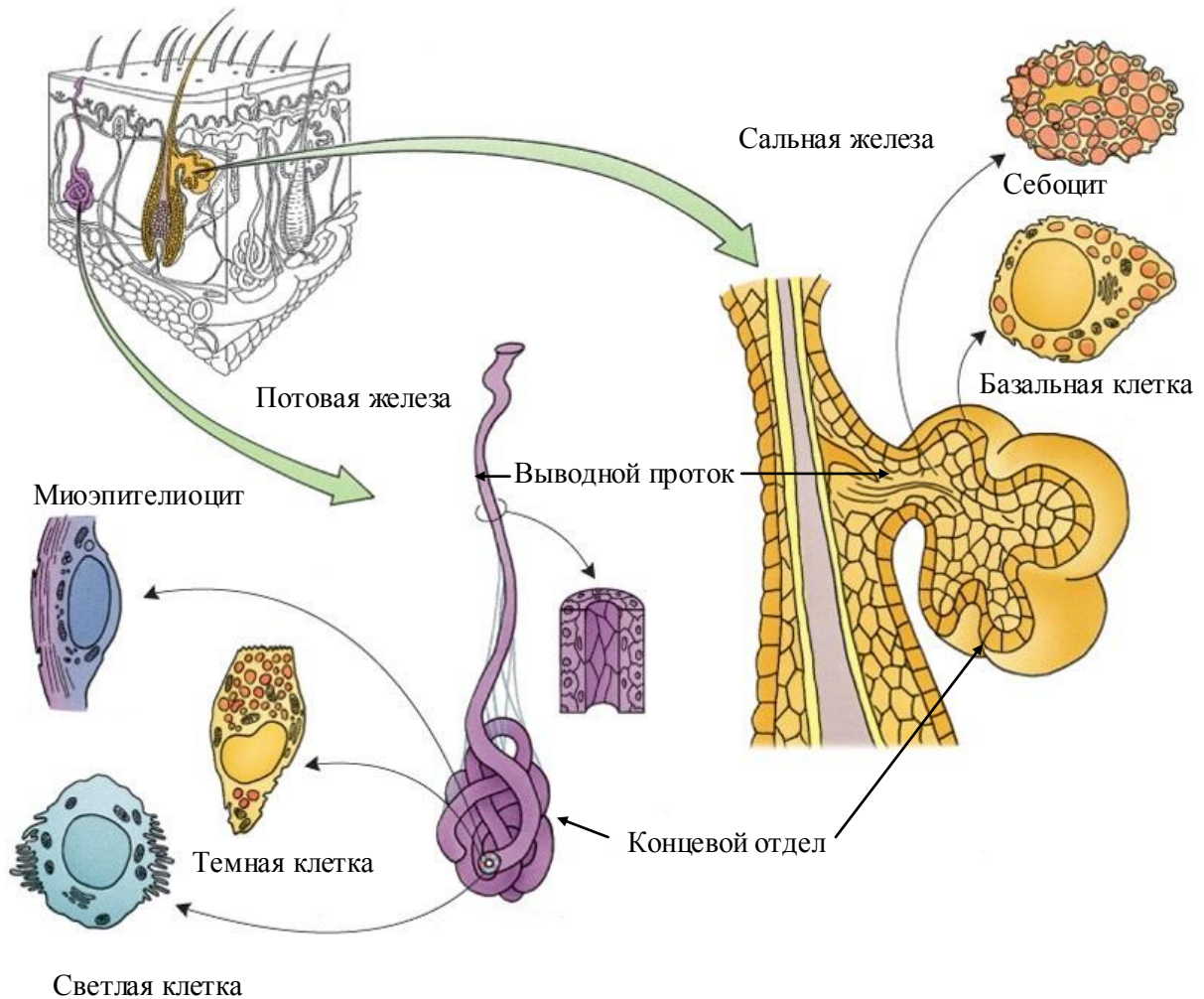


Рисунок 32. Железы кожи.

Сальные железы - простые альвеолярные с разветвленными концевыми отделами (рис. 33). Сальные железы отсутствуют в коже ладоней и подошв. Сальные железы наиболее выражены в коже лица, и волосистой части головы. Выводной проток – широкий, короткий, выстлан многослойным эпителием, открывается в воронку корня волоса. Один волосяной фолликул имеет 1 или 2 сальные железы. В ряде случаев протоки крупных сальных желез открываются непосредственно на поверхность кожи (на крыльях носа, границе красной каймы губ, головке полового члена, внутреннем листке крайней плоти, малых половых губах, клиторе, соске и ареоле соска).

Концевые отделы расположены в верхней трети дермы - на границе между сосочковым и сетчатым слоями дермы.

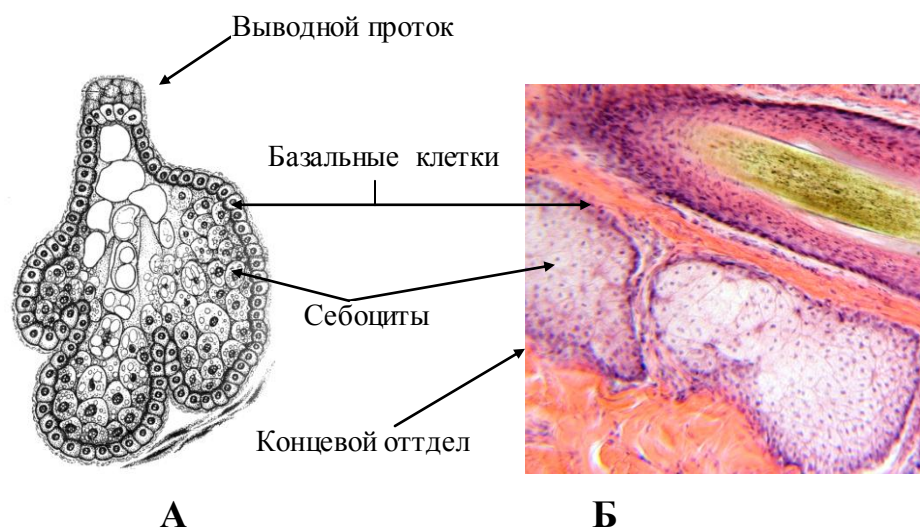


Рисунок 33. Строение сальной железы.

А – схема, Б – гистологический препарат.

В составе сальных концевых отделов выделяют клетки двух типов:

- 1) *Себоциты* - крупные клетки полигональной формы, с центрально расположенным ядром и многочисленными каплями жира в цитоплазме. Себоциты продуцируют кожное сало посредством голокринового механизма секреции. По мере дифференцировки и накопления липидных капель, клетки перемещаются в центральную часть концевого отдела и разрушаются, образуя секрет – кожное сало. *Кожное сало (sebum)*, выделяясь на поверхность эпидермиса, обеспечивает смазку волос и рогового слоя кожи, делает их более эластичными, а также выполняет термоизолирующую функцию. В секрет кожного сала входят триглицериды, воск, сквален, свободные жирные кислоты, холестерин и клеточный детрит. В составе кожного сала есть также лизоцим, оказывающий бактерицидное действие, и антиоксиданты: α -каротин и α -токоферол, обладающие фотозащитными свойствами. Секреторная активность себоцитов контролируется половыми гормонами.

- 2) *Базальные клетки* – расположены на базальной мембране по периферии концевой отдела железы. Это мелкие, низко дифференцированные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим отношением и базофильной цитоплазмой. Базальные клетки способны к митотическому делению, в процессе дифференцировки в себоциты они мигрируют в центральном направлении.

Особенности строения сальных желез у детей

- Сальные железы формируются к 3-4-му месяцу внутриутробного развития и начинают интенсивно функционировать до рождения ребенка, обильно покрывая весь кожный покров плода кожной смазкой (*vernix caseosa*).
- Сальные железы у новорожденных имеют крупные размеры, их много в области лица, промежности, спины и волосистой части головы. В течение первого года жизни секреция сальных желез у детей стимулируется материнскими половыми гормонами, поэтому у новорожденных могут появляться гнейс, себорейный дерматит, младенческие акне.
- К началу второго года жизни у ребенка резко снижается функциональная активность сальных желез, и часть их, расположенная на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, даже атрофируется.
- Усиление секреции сальных желез возникает в пубертальном периоде и приводит к развитию у подростков в ряде случаев юношеских акне, появлению перхоти, себорейного дерматита.

Клиническое значение: Себорея (лат. *sebum* – сало, и греч. *ghea* – течь) – заболевание кожи, обусловленное усиленным выделением кожного сала вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции функций сальных желез. При себорее в коже определяются расширенные поры, если происходит их закупорка детритом, то формируются комедоны и угревые

высыпания. При себорее снижается эластичность кожи, наблюдается повышенная жирность волос и желтоватые чешуйки на голове. Причиной себореи чаще являются гормональные нарушения, связанные с изменением баланса андрогенов и эстрогенов. У женщин проявления себореи связаны с нарушением соотношения андрогенов и прогестерона. Появление себореи у мужчин обусловлено увеличением уровня андрогенов и ускорением их метаболизма.

ПОТОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Потовые железы относятся к простым трубчатым неразветвленным железам с закрученным концевым отделом и длинным выводным протоком. Стенка выводных протоков образована двухслойным кубическим эпителием. Извилистые концевые отделы потовых желез расположены в глубоких слоях дермы и в гиподерме, извилистые (рис. 34). Различают эккриновые (мерокриновые) и апокриновые потовые железы.

Эккриновые потовые железы расположены в коже ладоней, подошв, лба, и большей поверхности тела, за исключением красной каймы губ, головки полового члена и крайней плоти. Их концевые отделы находятся на границе дермы и гиподермы, выводной проток открывается на поверхность эпидермиса в потовую пору. Эккриновые железы, вырабатывая секрет и выделяя его в просвет железы, сохраняют неизменные секреторные клетки (мерокриновая секреция). Пот представляет собой слабокислую жидкость с низким удельным весом (1,004). Состоит на 98% из воды, 2% приходится на неорганические соединения, продукты белкового обмена (креатинин, мочевины, аммиак и др.). При отравлениях через пот могут выделяться токсические вещества.

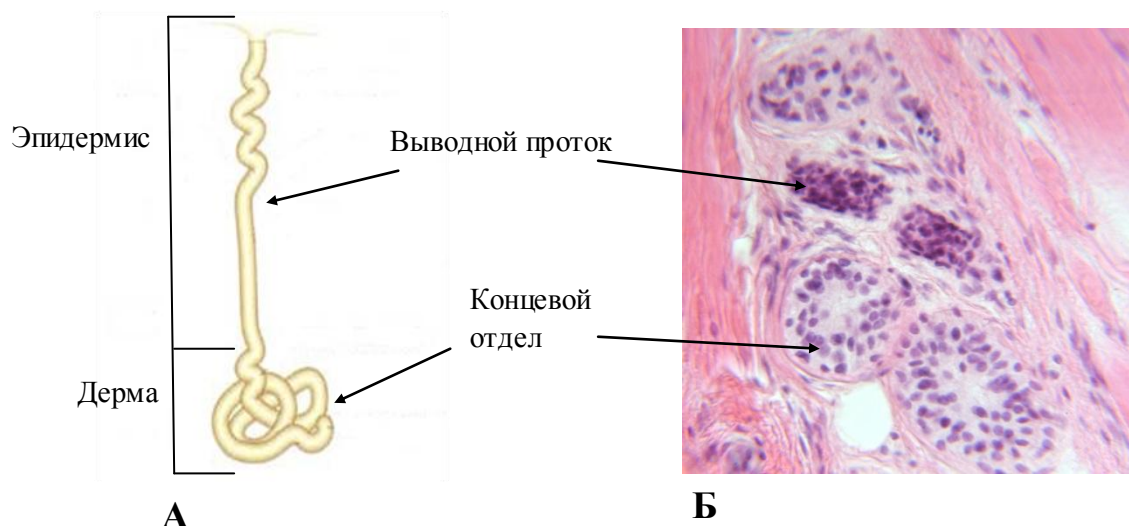


Рисунок 34. Строение эккриновой потовой железы.

А - схема, Б - гистологический препарат.

Апокриновые потовые железы расположены в зоне подмышечных впадин, в области лобка, паховых складок, половых органов, окружности ануса и соска молочных желез. Они начинают функционировать с момента полового созревания, имеют более глубокое расположение и крупные концевые отделы. Их выводной проток открывается в волосяной фолликул – под выводным протоком сальной железы. В апокриновых железах выделение секрета происходит путем разрушения апикальной части секреторной клетки железы.

Клеточный состав концевых отделов включает 2 типа железистых клеток (светлые и темные) и миоэпителиальные клетки. *Светлые glandулоциты* выделяют секрет (воду и соли) через межклеточные каналы, а *темные* – содержат гранулы, содержащие гликопротеины, и продуцируют органические компоненты секрета. Снаружи концевые отделы потовых желез охватываются миоэпителиальными клетками, сокращение которых способствует выведению секрета.

Пот, продуцируемый эккриновыми железами, жидкий, содержит небольшое количество хлорида натрия, аммония, мочевой кислоты,

мочевины и воды. Образование пота происходит путем фильтрации из сети перигландулярных капилляров, окружающих концевые отделы и является разветвлениями сосудов глубокого сосудистого сплетения дермы. Апокриновые железы продуцируют более вязкий секрет с характерным индивидуальным запахом. В поте апокриновых потовых желез содержится больше белковых соединений и железа, чем в поте эккриновых потовых желез, окисление которых на воздухе приводит к формированию летучих ароматических веществ (*феромоны*), которые и обуславливают запах пота. Запах пота относится к древнейшим физиологическим механизмам (одорантной индикации), во многом определяющей сексуальное поведение человека. Реакция секрета апокриновых желез – слабощелочная. В условиях ферментации бактериями секрета на поверхности кожи появляется запах.

Концевые отделы потовых желез иннервируются постганглионарными волокнами симпатического отдела вегетативной нервной системы, ключевым нейромедиатором которых в коже является ацетилхолин. Секреторная активность апокриновых желез, помимо этого, находится под контролем половых стероидов.

Особенности строения потовых желез у детей

- У новорожденных апокриновые железы не функционируют, а количество эккриновых потовых желез в 12 раз больше, чем у взрослых.
- После рождения новые потовые эккриновые железы не формируются, происходит только их атрофия.
- Секреторный отдел желез представлен 6-12 петлями эпителиальной трубочки.
- В отличие от взрослых, выводные протоки потовых желез у детей грудного возраста прямые и расширенные.
- Через 2-3 мес после рождения потовые железы начинают интенсивно вырабатывать пот, что является важным механизмом терморегуляции.

Усиленное потоотделение появляется вначале на голове, затем на коже груди и спины. Данные особенности строения и функционирования являются предпосылками для развития у детей таких заболеваний потовых желез, как везикулопустулез, псевдофурункулез Фингера и т.д.

НОГОТЬ

Ноготь является производным эпидермиса, располагается на поверхности дистальной фаланги пальца. Он представляет собой плотную эластическую четырехугольную роговую пластинку, лежащую на эпителии концевых фаланг пальцев рук и ног. Ногтевая пластинка снаружи имеет гладкую поверхность, а изнутри покрыта гребешками и бороздками. Ногтевая пластинка состоит из роговых плотных чешуек, содержащих твердый кератин. Передний край ногтевой пластинки свободен и лежит над подногтевой пластинкой (гипонихием). Задний и боковые края ногтевой пластинки окружены кожной складкой. Верхняя часть кожной складки надвигается на ногтевую пластинку и носит название *проксимальный валик* (эпинихий), который выполняет защитную роль, предотвращая попадание инородных тел и бактерий к ростковой зоне ногтя.

Ногтевая пластинка лежит на **ногтевом** ложе, которое представляет собой толстый слой эпидермиса без рогового слоя (роговой слой заменяет ногтевая пластинка). Клетки ложа образуют продольные эпидермальные гребешки, которые чередуются со складками подлежащей дермы, содержащей сосуды, эластические и коллагеновые волокна, прочно фиксируют ее к надкостнице фаланговых костей.

Ногтевая пластинка состоит из **тела** и **корня**. Тело ногтя - его видимая часть. Корень ногтя представлен задней частью ногтевой пластинки, скрытой в ногтевом желобке на задней части ногтевого ложа, называемой матрицей. Рост ногтя происходит именно за счет клеток матрицы

Матрица - растущая часть корня ногтя, состоит из эпителиальных клеток, образующих два слоя: базальный и шиповатый. В шиповатом слое клетки формируют особую популяцию – онихобласты, способные дифференцироваться в роговые чешуйки пластинки ногтя (рис. 35). За счет пролиферации онихобластов ноготь растет в длину, а за счет пролиферации клеток базального слоя ногтевого ложа - в толщину. В матрице также присутствуют меланоциты, клетки Лангерганса и Меркеля. Скорость роста ногтя на руках составляет 3-4 мм в месяц, на ногах - 1-2 мм. Полное отрастание ногтевой пластинки происходит за 150-220 дней.

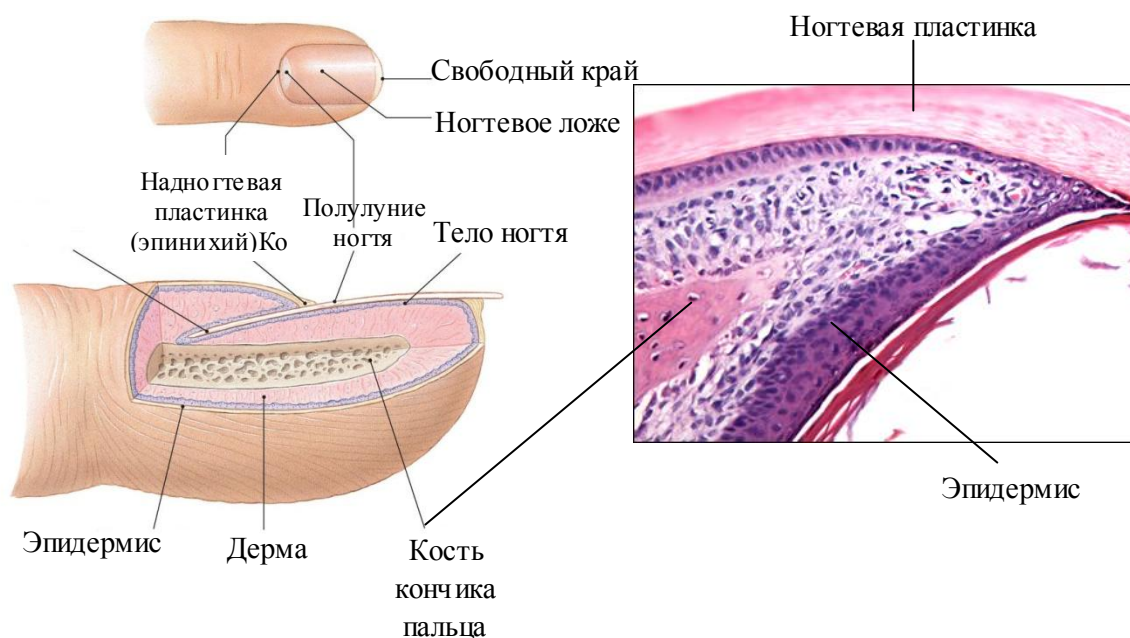


Рисунок 35. Строение ногтя

Основой ногтевой пластинки являются роговые чешуйки с высоким содержанием кератина (который также присутствует в эпидермисе и волосах). Плотность кератина в ногтях и волосах обусловлена тем, что в этом белке присутствует значительное количество атомов серы в составе серо-содержащей аминокислоты – цистеина. Между слоями кератина располагаются тонкие прослойки липидов и вода, определяющих эластичность и блеск ногтевой пластинки.

Форма и структура ногтей генетически детерминированы, но могут меняться в результате взаимодействий внешних и внутренних факторов (условия питания, действие профессиональных факторов).

Толщина ногтя зависит от длины матрицы. При дистрофиях, травмах матричного аппарата часть его может быть исключена временно или навсегда из функции образования ногтя, в результате ноготь истончается.

Особенности строения ногтя у детей

- Рост ногтей происходит очень медленно и только незадолго до родов ногтевая пластинка достигает конца дистальной фаланги.
- Для новорожденных характерен медленный рост ногтей, связанный с выраженными утолщениями эпидермальных тяжей под ногтевым ложем и измененного вследствие этого крово- и лимфообращения.
- У детей в возрасте 2-5 лет отмечаются тонкие дистрофичные ногти с боковыми утолщениями ногтевой пластинки, особенно на пальцах стоп. Из ониходистрофий чаще всего встречается *онихошизис*, протекающий с расщеплением ногтевой пластинки в виде листовидных пластинок у свободного края и волнообразной формой ногтя. Как правило, данные изменения не требуют лечения и самостоятельно проходят к 5-7 годам.

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ КОЖИ

Кожа выполняет разнообразные функции, и взаимосвязана с деятельностью разных органов и систем.

ФУНКЦИИ КОЖИ:

- барьерная, или защитная (защищает организм от действия механических и химических факторов, ультрафиолетового излучения, проникновения микробов, потери и попадания извне воды);
- терморегуляторная (за счет излучения тепла и испарения пота);
- принимает участие в водно-солевом обмене;
- экскреторная (выведение с потом продуктов обмен, солей, лекарств);
- депонирование крови (в сосудах кожи может циркулировать до 1 л крови);
- эндокринная и метаболическая (синтез витамина D и гормонов);
- рецепторная (благодаря наличию многочисленных нервных окончаний);
- иммунная (захват, процессинг и транспорт антигенов с последующим развитием иммунной реакции);

СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Защитная функция кожи определяется комплексом факторов, к которым относятся:

- 1) секрет сальных и потовых желез на поверхности тела;
- 2) многослойность эпидермиса;
- 3) многочисленные межклеточные контакты и наличие рогового слоя;
- 4) базальная мембрана;
- 5) меланоциты;
- 6) клетки Лангерганса в эпидермисе;
- 7) макрофаги, дендритные клетки, лейкоциты в составе дермы.

МЕХАНИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

Механическая защита осуществляется эпидермальным липидным барьером; роговыми чешуйками; сцеплением клеток базального слоя между собой; прочным соединением эпидермиса и дермы с помощью базальной мембраны, основным веществом и волокнами дермы (коллагеном и эластином), которые обеспечивают упругость и высокую эластичность кожи; жировыми структурами гиподермы.

Основной детерминантой механической резистентности кератиноцитов является белок кератин. Кератины и филаггрин составляют 80-90% всей белковой массы кожи. Связи между кератином и некератиновыми белками обеспечиваются с помощью трансглутаминаз. В финальной стадии дифференцировки кератины образуют высокоорганизованную и конденсированную структуру, которая взаимодействует с филаггрином (рис. 3б).

Филаггрин обеспечивает прочность нижних слоев рогового слоя. Этот белок разрушается в верхних отделах рогового слоя с образованием свободных аминокислот гистидина, глутамина (глутаминовой кислоты) и аргинина. Эти осмотически активные аминокислоты остаются внутри кератиноцитов и активно удерживают воду.

При разрушении белка филаггина образуется естественный увлажняющий фактор (Natural moisturizing factor, NMF), обеспечивающего внутриклеточный водный баланс. Скорость трансформации филаггина в NMF регулируется аспаргат-протеазой (катепсином). На активность этой протеазы оказывает влияние влажность окружающей среды, чем она выше, тем больше скорость образования естественного увлажняющего фактора.

Вторым важным элементом кератиноцитов является их плазмолемма, достигающая в толщину 15 нм, и содержащая белки с высокими барьерными и механическими свойствами. Толщина плазмолеммы увеличивается в зонах свысоким механическим нагрузкам (губы, ладони, стопы).

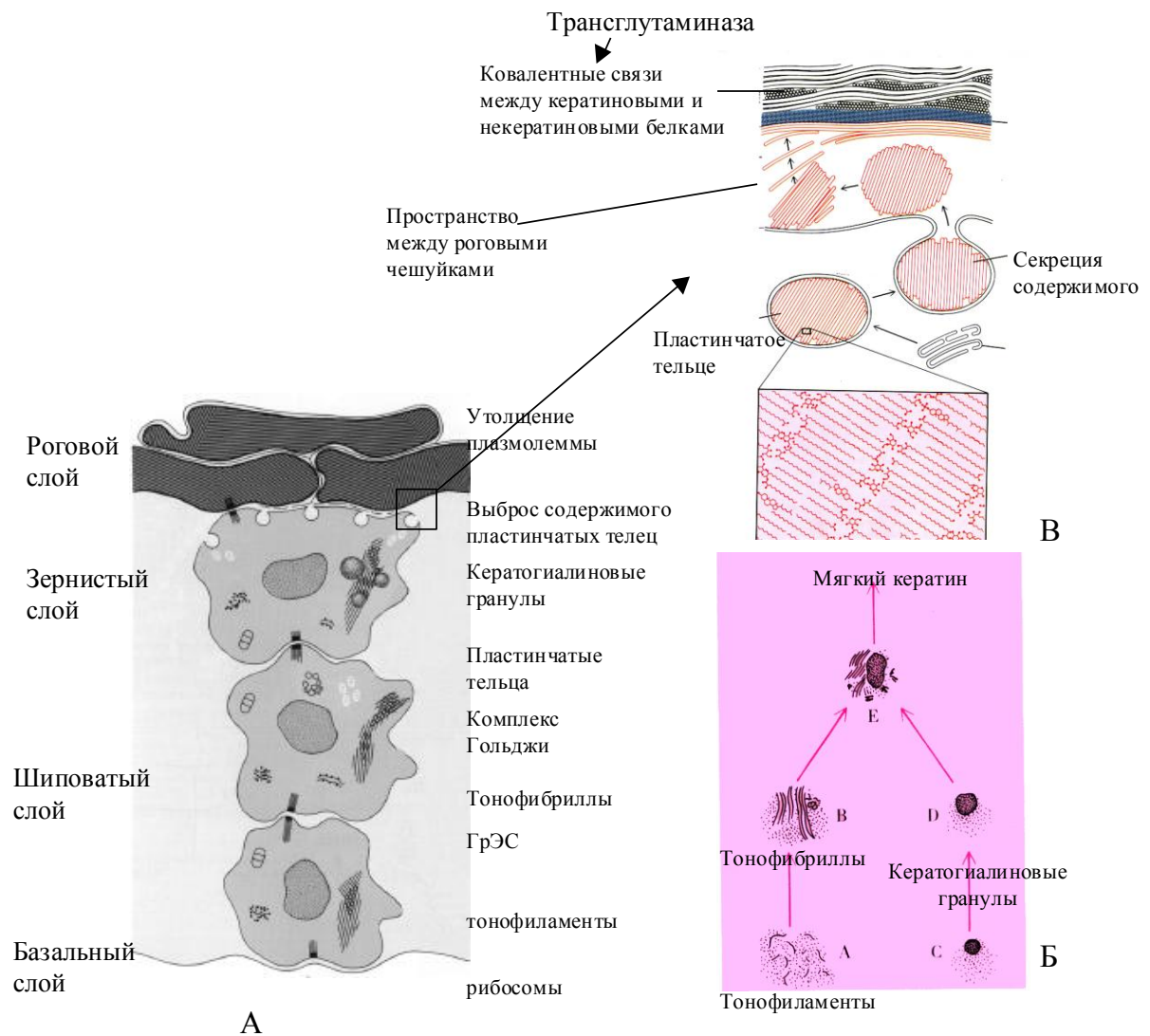


Рисунок 36. Схема процесса кератинизации, определяющего механическую резистентность эпидермиса

Клетки базального слоя экспрессируют кератины, формирующие тонофиламенты. В шиповатом слое тонофиламенты собираются в тонофибриллы, благодаря белку филаггину. В цитоплазме клеток зернистого слоя появляются кератогиалиновые гранулы, окруженные пучками тонофиламентов. Благодаря белкам инволюкрину, лорикрину и цистатину происходит утолщение плазмолеммы клеток, ассоциированной с тонофибриллами, достигающее максимума в роговых чешуйках. В этом слое появляются также пластинчатые тельца (В), содержащие липиды. Содержимое пластинчатых телец выделяется в пространства между роговыми чешуйками и заполняет их, что определяет дополнительную резистентность эпидермиса.

Структурные белки – инволюкрин, лорикрин, трихогиалин и класс мелких белков, богатых пролином белков под воздействием трансглутаминаз образуют плотную оболочку непосредственно под плазматической мембраной роговых чешуек (корнеоцитов). Эти белки осуществляют защиту от механических и физических факторов.

Снаружи от плазмолеммы расположена липидная пленка, толщиной 5 нм. Она связана с плазмолеммой с помощью эфирных связей. Важнейшим компонентом липидной пленки является ацилгликозил – керамида (вариант сфинголипидов), холестерол, и свободные жирные кислоты. Специализированные керамида осуществляют ковалентные связи между белками корнеоцитов, преимущественно инволюкрином, и играют важную роль в клеточной сигнализации, индукции дифференцировки и апоптоза, торможении пролиферации.

Таким образом, корнеоциты окружены прочной белково-липидной оболочкой, образующейся непосредственно под плазмолеммой и вокруг нее, обеспечивая резистентность к действию разных факторов и водонепроницаемость эпидермиса.

Следующей линией эпидермального барьера являются **плотные контакты**, обеспечивающие контроль транспорта молекул по узким межклеточным щелям (вокруг клеток). Наиболее важными белками этих межклеточных контактов являются окклюдины и клаудины, экспрессируемые в разных слоях эпидермиса. Нарушение их экспрессии зарегистрировано при различных дерматозах, в частности при псориазе, красном плоском лишае. В осуществлении барьерных функций кожи также играют роль десмосомы, а также протеазы эпидермиса, секретируемые цитокины, ионы кальция и натрия и др.

Обновление эпидермиса как фактор защиты

В эпидермисе здорового человека процессы пролиферации и десквамации кератиноцитов сбалансированы, что определяет поддержание его структуры и постоянное обновление. Изменение этого баланса при различных заболеваниях приводит к нарушению кожного барьера. Так, при ихтиозе, уровень десквамации резко снижается, что приводит к задержке эпидермальных клеток (ретенционный гиперкератоз). При воспалительных дерматозах, например при псориазе, отмечается увеличение пролиферации, что приводит к паракератозу (гиперпролиферативный гиперкератоз).

В основе регуляции процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов лежит контроль баланса экспрессии протоонкогенов (генов, стимулирующих пролиферацию клеток) и антионкогенов (генов, угнетающих пролиферацию клеток и, в ряде случаев, стимулирующих апоптоз – запрограммированную гибель клеток).

Ключевыми регуляторами пролиферации кератиноцитов являются с-мус, RAS, b-катенин и их протеины. Маркерами пролиферации клеток считаются **Ki67**, рецепторы к фактору роста эпидермиса (EGF) – **EGFR**, которые чаще всего коэкспрессируются с Erb.

Молекулярными мишенями регуляторов пролиферации являются молекулы, контролирующие клеточный цикл – **циклины, циклин-зависимые киназы**. Ряд эффектов опосредуется через **транскрипционный фактор NF-κB**. Он участвует в контроле регуляции роста, миграционных (инвазивных) способностей, апоптоз и участвует в реализации провоспалительной активации клеток в норме и при их опухолевой трансформации.

Дифференцировка кератиноцитов представляет собой сложный многоэтапный процесс, смысл которого сводится к формированию ригидного цитоскелета, синтезу кератина, уплотнению плазмолеммы, установлению

многочисленных межклеточных контактов, обеспечивающих механическую связь между клетками, а также – с базальной мембраной (табл. 3).

Таблица 3

Молекулы, регулирующие дифференцировку клеток эпидермиса

Название	Химический состав	Функциональное значение	Патология при нарушении экспрессии
КОМПОНЕНТЫ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ			
Коллаген IV типа	Белок, состоит из трех α -цепей	Ключевой компонент темной пластинки БМ	Нарушение развития эпителиев и гладких миоцитов, малигнизация
Ламинин	Гликопротеин	Обеспечивает фиксацию интегриновых рецепторов плазмолеммы кератиноцитов с коллагеном IV типа БМ	Нарушение фиксации эпителия – формирование булл (пузырей)
Энтактин	Гликопротеин БМ	Связывает коллаген IV с ламинином	?
МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ			
Е-кадгерины	Трансмембранные гликопротеины	Обеспечивают взаимодействие между кератиноцитами, стабилизацию их цитоскелета. Ассоциированы с системой β -катенинов, зависящей от концентрации Са	Малигнизация
Интегрины	Трансмембранные рецепторы, состоят из α - и β -цепей	Обеспечивают взаимодействие с элементами базальной мембраны ($\alpha\beta4$) и между клетками ($\alpha2\beta1$ и $\alpha3\beta1$)	Нарушение прикрепления кератиноцитов, малигнизация
Класс иммуноглобулинов	ICAM	Экспрессируются при провоспалительной активации клеток, обеспечивая взаимодействия с мигрирующими лейкоцитами	?
МОЛЕКУЛЫ ДЕСМОСОМ			
Десмоглеин Десмоколлин	Са-связывающие трансмембранные белки из семейства	Обеспечивают взаимодействие между плазмолеммами соседних кератиноцитов и	Формирование булл

	кагеринов	кератиноцит-клетка Меркеля	
Плакоглобин Десмоплакин	Белки цитоплазматической пластинки	Опосредуют взаимодействия между промежуточными филаментами	?
БЕЛКИ ЦИТОСКЕЛЕТА			
Цитокератины	Промежуточные филаменты	Формируют пучки, которые определяют жесткость цитоскелета клетки и крепятся к элементам межклеточных контактов	Изменение набора цитокератинов – маркер опухолевой трансформации.
Некератиновые белки Профилагрин- филагрин 1q21 Инволюкрин, цитатина α , лорикрин Трансглутаминаза	Белки, сопровождающие кератинизацию (дифференцировку кератиноцитов) Фермент	Филаггрин – организует агрегацию филаментов, входит в состав кератогиалиновых гранул. Образование оболочки роговой чешуйки. Катализирует формирование ковалентных связей между некератиновыми белками.	

ЗАЩИТА ОТ УЛЬТРАФИОЛЕТА

Солнечный свет (ультрафиолетовый спектр) вызывает повреждение клеток. Воздействие ультрафиолета может вести к солнечным ожогам, фотостарению и является фактором риска развития рака кожи. При действии ультрафиолета в меланоцитах возрастает продукция меланина. Меланосомы накапливаются в цитоплазме клеток, перемещаются по отросткам, секреторируются и захватываются кератиноцитами (рис. 37).

У человека есть два типа меланина: эумеланин (черный пигмент) и феомеланин (красный пигмент). Эумеланин является фотопротектором, тогда как феомеланин, наоборот, может способствовать образованию активных радикалов в цитоплазме под воздействием солнечного облучения, обуславливает повреждение клеток кожи. Люди с рыжими волосами, белой кожей и светлыми глазами имеют преимущественно феомеланин, поэтому подвергаются риску солнечных ожогов.

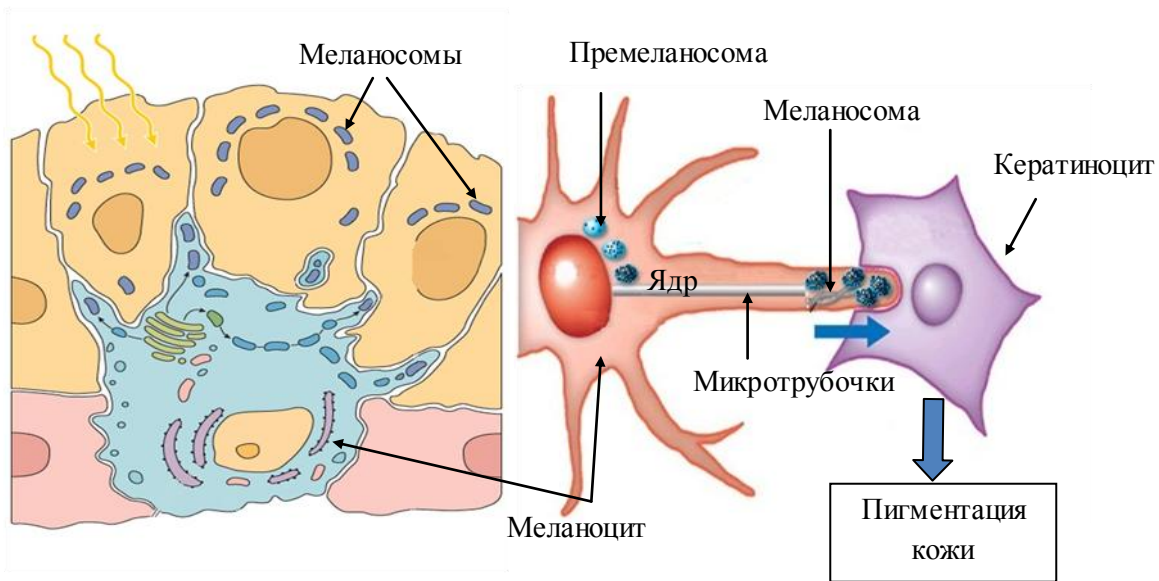


Рисунок 37. Реакция меланоцита на ультрафиолетовое облучение.

В условиях УФ-облучения в меланоцитах возрастает синтез меланина и ускоряется созревание меланосом. При участии микротрубочек меланосомы транспортируются вдоль отростков к кератиноцитам, где накапливаются в околоядерной зоне.

Источником образования меланина является аминокислота тирозин. Ее окисление с помощью фермента тирозиназы ведет к образованию диоксифенилаланина (ДОФА). Фермент ДОФА-оксидаза катализирует реакцию образования меланина из ДОФА. Гистохимическая реакция на активацию ДОФА позволяет идентифицировать меланоциты среди других клеток эпидермиса. По количеству меланоцитов в коже и активностью тирозиназы выделяют несколько фенотипов кожи, характеризующихся особенностями цвета и реакции на действие УФИ. Стимулятором продукции меланина и секреции пигмента является меланоцитостимулирующий гормон (МСГ), который продуцируется в аденогипофизе из проопиомеланокортина. МСГ имеет также мощный иммуномодулирующий эффект, воспроизводимый при фототерапии.

Клиническое значение: нарушения пигментации кожи.

Дефицит тирозиназы, или нарушение ее экспрессии в меланоцитах приводит к развитию альбинизма. Альбинизм (от латинского *albus* - белый) – врожденное отсутствие пигмента меланина, который определяет цвет кожи, волос и радужной оболочки глаза. Встречается кожный и/или глазной альбинизм. Это группа аутосомно-рецессивных заболеваний. К ведущим генам, участие которых в развитии альбинизма доказана, относятся *P*-ген (кодирующий белок мембран меланосом, выполняющий транспорт тирозина), а также *TYR*, *OCA2*, *TYRP1* и *MATR*, вовлеченные в контроль экспрессии тирозиназы, метаболизм меланина, и транспорт меланосом.

Повышение пигментации кожи происходит при действии УФИ, а также при развитии болезни Аддисона, в основе которой лежит дисфункция мозгового вещества надпочечников, производящих катехоламины из тирозина.

Меланоциты могут делиться в течение постнатального онтогенеза. Это лежит в основе не только компенсаторно-приспособительных процессов (загар), но и может определять развитие неоплазий (опухолей).

Клиническое значение: Меланома. Меланома (от лат. *melanoma*, *melanomamalignum* и от греч. *μέλας* - «черный») - злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Ведущим фактором риска развития меланомы является ультрафиолетовое излучение. Кроме того, важную роль играют такие факторы как фенотипически светлая кожа и глаза, возраст старше 50 лет, мужской пол, наличие меланоформных невусов. Последнее связано с нарушением баланса экспрессии протоонкогенов (циклин-зависимой киназы 4 - *CDK4*) и супрессора опухолевого роста *CDKN2A*, который находится в хромосоме 9p21, и кодирует белки p16 и p14ARF.

Ультрафиолетовое излучение является важным фактором, инициирующим механизмы старения кожи. Кроме влияния на меланоциты и кератиноциты, УФИ влияет на состояние соединительной ткани, инициируя в

ней изменения строения и секреторной активности фибробластов. При инициации фотостарения происходит увеличение активности ферментов деградации и ограничение продукции компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани, а также коллапс фибробластов (рис. 38).

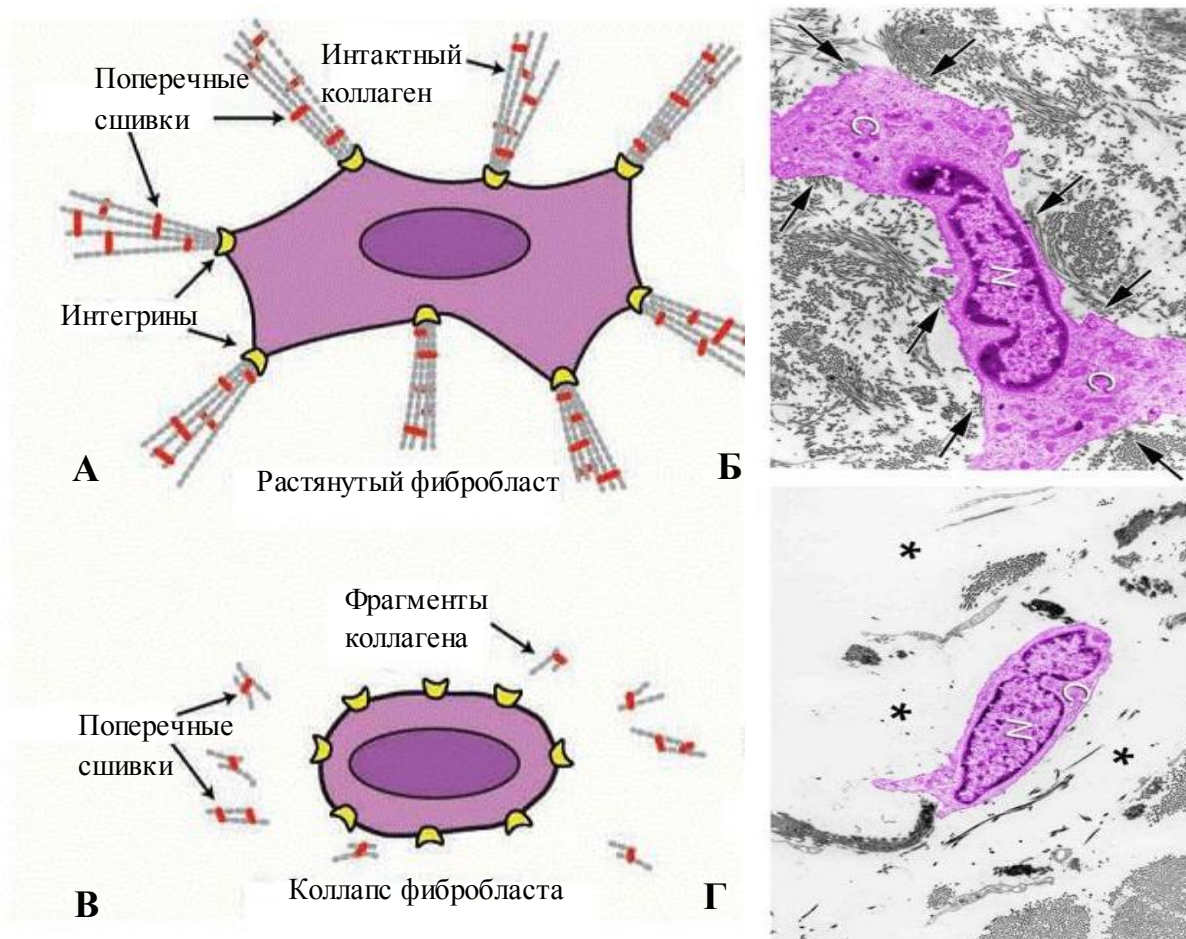


Рисунок 38. Клеточные механизмы фотостарения кожи.

А-Б – молодая кожа, В-Г – кожа при фотостарении. А и В – схема, Б и Г – эластроенная микрофотография.

Под действием УФИ с возрастом происходит снижение секреторной активности фибробластов - они уменьшаются в объеме, утрачивают отростки и многочисленные контакты с коллагеновыми фибриллами. При этом возрастает активность коллагеназы. Коллапс фибробластов параллельно с разрушением коллагеновых фибрилл ведет к дезорганизации дермы, и считается одним из факторов формирования морщин.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА

На поверхности кожи присутствует большое количество микроорганизмов. Однако здоровая кожа обеспечивает защиту от их проникновения. Она практически непроницаема для микроорганизмов.

Важная часть биологической защиты кожи – **микробный антагонизм**, обусловленный сапрофитной и условно-патогенной флорой, постоянно обитающей в роговом слое эпидермиса и составляющей **нормальную микрофлору кожи**. К сапрофитам относят кишечную палочку, дифтероидные бактерии, протей, а также выявляемые в устьях волосяных фолликулов *Staphylococcus albus*, *St. flavus*, *St. Epidermicus* и др. Условно патогенной флорой является липофильная пситтиспоральная флора, микрококки, разные варианты коринобактерий, которые в обычных условиях находятся в неактивном состоянии. В процессе жизнедеятельности нормальная микрофлора выделяет различные вещества - токсины, препятствующие размножению патогенной флоры.

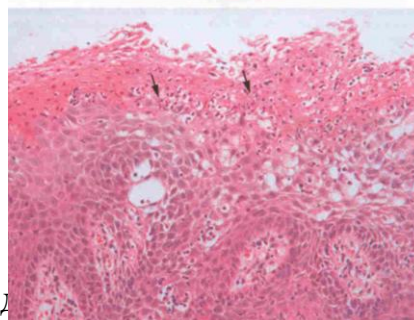
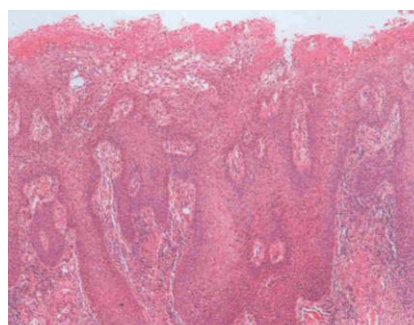
Нарушение структурных основ реализации защитной функции эпидермиса ведет к развитию воспалительных заболеваний (рис. 39).

Рисунок 39. Гистологический препарат кожи при воспалении.

Окраска гематоксилином и эозином.

А – ув. 80

Б – ув. 125.



Иммунная функция кожи включает дермальную и дермальную. В эпидермисе к иммунокомпетентным клеткам относят клетки Лангерганса и клетки Гринштейна, а также кератиноциты,

синтезирующие широкий спектр регуляторов воспаления. Так, поврежденные кератиноциты и чувствительные нервные окончания выделяют спектр биологически активных веществ, которые вызывают ощущение боли, зуда, сосудистую реакцию в дерме и рекрутирование лейкоцитов. В частности, они секретируют ИЛ-1 β , ИЛ-8, трансформирующий фактор роста (TGF β), колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (КСФ-ГМ), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и т.д. Это вызывает активацию лейкоцитов и их рекрутирование в область повреждения (проникновения инфекции). Особым фактором защиты в эпидермисе и дерме считаются антиген презентующие клетки Лангерганса. Эти клетки секретируют различные цитокины и могут мигрировать в региональные лимфатические узлы, инициируя иммунные реакции.

В дерме в механизмах защиты принимают участие тканевые базофилы, макрофаги (гистиоциты), дендритные клетки, лимфоциты. При повреждении в дерме происходит активация макрофагов и дегрануляция тучных клеток. Важными модуляторами биологической защиты кожи являются тучные клетки, секретирующие не только широкий спектр регуляторов сосудистого тонуса и проницаемости, но также многочисленные цитокины и хемокины. При инициации механизмов биологической защиты активируется рекрутирование нейтрофилов и эозинофилов (неспецифический иммунитет), или стимуляция SALT.

Кроме того, клетки гиподермы – адипоциты, – выделяют широкий спектр адипокинов, которые могут регулировать иммунный ответ.

Механизмы биологической защиты в коже условно можно разделить на два звена: неспецифические реакции (острое воспаление в ответ на повреждение) и специфические иммунные реакции. Реакции неспецифической защиты осуществляются макрофагами и лейкоцитами, мигрирующими в кожу из периферической крови при участии

кератиноцитов, фибробластов, эндотелиоцитов, адипоцитов, продуцирующих широкий спектр хемокинов и цитокинов. Реакции специфического иммунитета (клеточного или гуморального) реализуются за счет участия дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов SALT.

РЕАКЦИЯ МАКРОФАГОВ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

В коже выделяют два пула макрофагов – резидентный (присутствуют в дерме всегда) и мигрирующий (рекрутируются из периферической крови и превращаются в макрофаги при повреждении-инфицировании). Таким образом, количество макрофагов в коже может увеличиваться и являться отражением иммунологического гомеостаза органа.

По молекулярным и функциональным характеристикам выделяют два фенотипа макрофагов: M1 – провоспалительные, и M2 – противовоспалительные (рис. 40). M1 тип формируется при остром повреждении и действии классических активаторов, включая интерферон γ (ИНФ γ), бактериальный липополисахарид, фактор некроза опухолей α (ФНО- α). Для этих клеток характерна высокая активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и экспрессия NF-kB, считающегося классическим регулятором провоспалительных событий.

M1-макрофаги обеспечивают неспецифическую защиту и индуцируют развитие острой воспалительной реакции за счет продукции активных радикалов кислорода, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, хемокинов, привлекающих в зону повреждения нейтрофилы, эозинофилы и моноциты, которые превращаются в макрофаги, а также разные подтипы лимфоцитов.

M2-тип макрофагов образуется при альтернативной активации – под действием глюкокортикоидов, при повышении уровней ИЛ-4, ИЛ-3, ИЛ-10, TGF β . При этом снижается активность iNOS и NF-kB, но повышается экспрессия аргиназы 1.

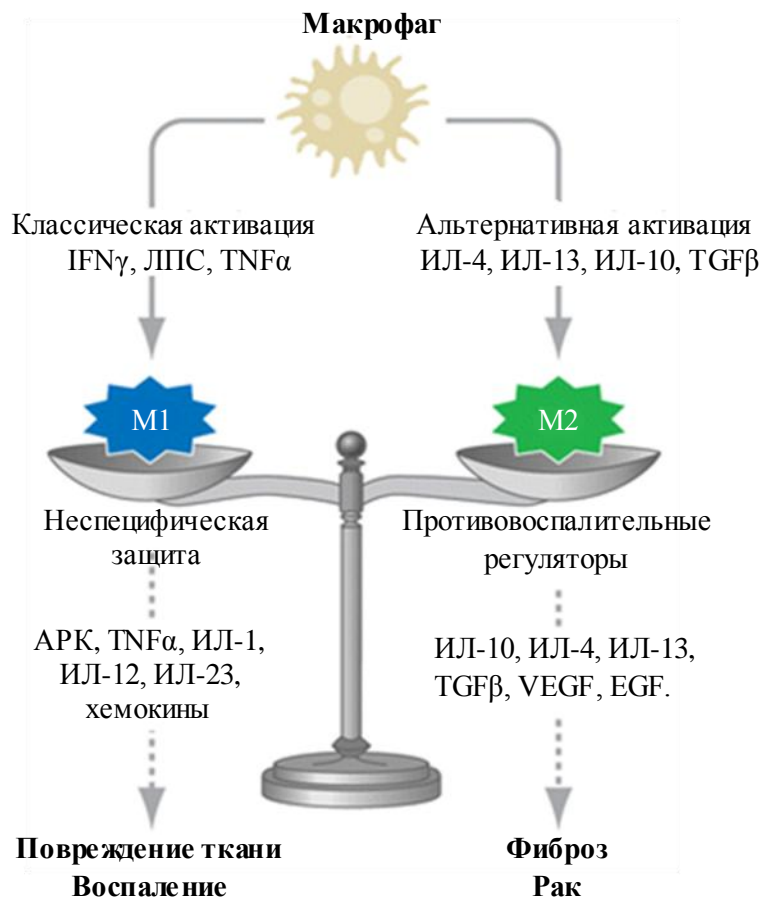


Рисунок 40. Два фенотипа макрофагов, спектр цитокинов в регуляции воспаления, репарации и опухолевом росте.

АРК – активные радикалы кислорода, ИЛ – интерлейкины,

ЛПС – бактериальный липополисахарид

Эти события сопровождаются переключением на репаративный фенотип – снижается продукция провоспалительных регуляторов и усиливается образование противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10, ИЛ-13. Кроме того, M2 макрофаги продуцируют факторы роста, стимулирующих ангиогенез (VEGF) и репарацию дермы и эпидермиса (FGF, EGF, TGFβ). Возможна трансформация M1 в M2-тип, и наоборот (рис. 41).

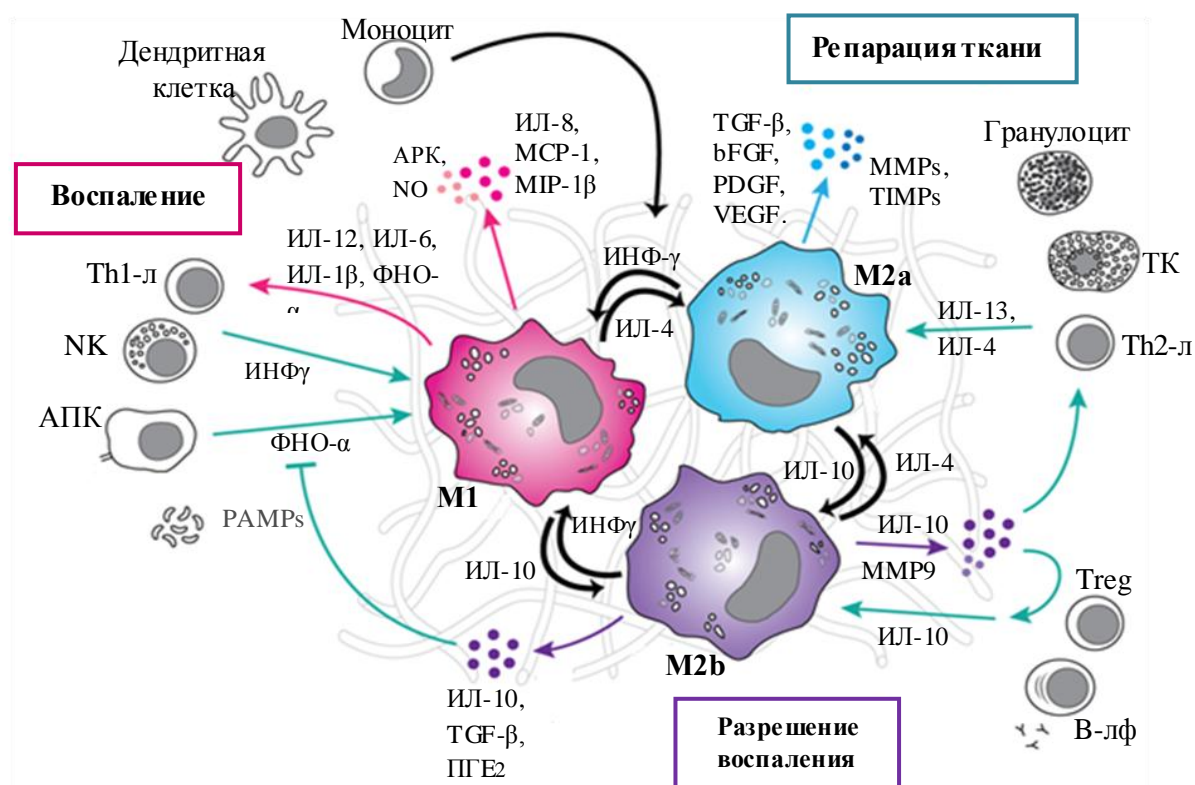


Рисунок 41. Трансформация макрофагов из M1 типа в M2 тип под действием паракринных сигналов, поступающих от других клеток

АПК – антиген презентующие клетки, АРК – активные радикалы кислорода, В-лф – В-лимфоциты, ПГЕ2 – простагландин E2, ТК – тучные клетки, MMP – матриксные металлопротеиназы, NK – натуральный киллер, NO – оксид азота, RAMPs – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн, Treg – T-регуляторные клетки, Th – Т-хелперы.

Решающую роль при этом играют сигналы, поступающие от других клеток. Например, натуральные киллеры (NK), дендритные клетки и Th1 лимфоциты могут способствовать образованию M1-типа макрофагов за счет продукции ИНФγ. Тогда как Treg лимфоциты, продуцирующие ИЛ-10 и TGFβ, а также Th2 типа и тучные клетки, продуцирующие ИЛ-4 и ИЛ-13 активируют противовоспалительный фенотип макрофагов, способствуя активации репаративных процессов после повреждения. Приведенные факты используются для управления репаративным процессом в клинике.

Примером этого является назначение глюкокортикоидов, активирующих формирование M2 фенотипа макрофагов, при наличии воспалительных заболеваний кожи. Однако преимущественное формирование M2 макрофагов может быть причиной развития фиброобразования (например при системной склеродермии), опухолевой прогрессии и метастазирования.

РОЛЬ АДИПОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ МАКРОФАГОВ

Важную роль в регуляции макрофагов в коже играет жировая ткань, адипоциты которой являются источником продукции широкого спектра биологически активных веществ – адипокинов.

Адипокины – гормоны жировой ткани, являются разновидностью цитокинов (небольших пептидных информационных молекул). К адипокинам относят: интерлейкин 6 (ИЛ-6), хемоаттрактанты CCL2, фактор хемотаксиса моноцитов (monocytechemotacticprotein -1 , MCP -1); фактор некроза опухолей (TNFα), лептин, резистин, апелин т.п. Благодаря адипокинам, подкожная жировая клетчатка принимает участие в регуляции метаболизма, аппетита, модулирует состояние гипоталамо-гипофизарной системы и иммунитета (табл. 4). Кроме того, в гиподерме располагаются многочисленные клетки-предшественницы, которые могут быть источником репарации дермы в условиях повреждения.

Биологически активные вещества адипоцитов гиподермы

Адипокин	Источник образования	Уровень при изменении питания	Биологический эффект
Лептин	Адипоциты	Ожирение - ↑ Голодание - ↓	Регулирует аппетит, повышение окисления жиров и расхода энергии, повышение чувствительности к инсулину.
Адипонектин	Адипоциты	Ожирение - ↓ Голодание - ↑	Повышает чувствительность к инсулину, стимулирует окисление липидов, ограничивает накопление жира.
Фактор некроза опухоли α	Адипоциты и иммунокомпетентные клетки	Ожирение - ↑	Угнетает аппетит, вызывает кахексию, уменьшает чувствительность к инсулину.
Интерлейкин-6	Адипоциты и иммунокомпетентные клетки, мышцы	Ожирение - ↑	Угнетает аппетит, повышает трату энергии, уменьшает чувствительность к инсулину.
Ингибитор активатора плазминогена 1	Адипоциты и печень	Ожирение - ↑	Повышает отложение жира и резистентность к инсулину.
Ангиотензин II	Адипоциты, сосуды, почки		Повышают адипогенез и снижает чувствительность к инсулину.
Индукцированный голодом фактор жировой ткани (ангиопоэтино-подобный фактор)	Жировая ткань, печень.	При ограничении калорий - ↑	Повышает уровень триглицеридов за счет угнетения липопротеинлипазы, стимулирует синтез холестерина, вызывает резистентность к инсулину.

Клиническое значение: нарушение иммунитета при ожирении. Ожирение (лат. *Obesitas* — буквально: полнота, тучность, откормленность) — хроническое метаболическое заболевание, возникающее в любом возрасте, проявляющееся избыточным увеличением массы тела за счёт чрезмерного

накопления жировой ткани. В настоящее время ожирение считается причиной увеличения общей заболеваемости и смертности населения. Отчасти это связано с влиянием адипоцитов на иммунную систему – и в частности макрофаги (рис. 42).

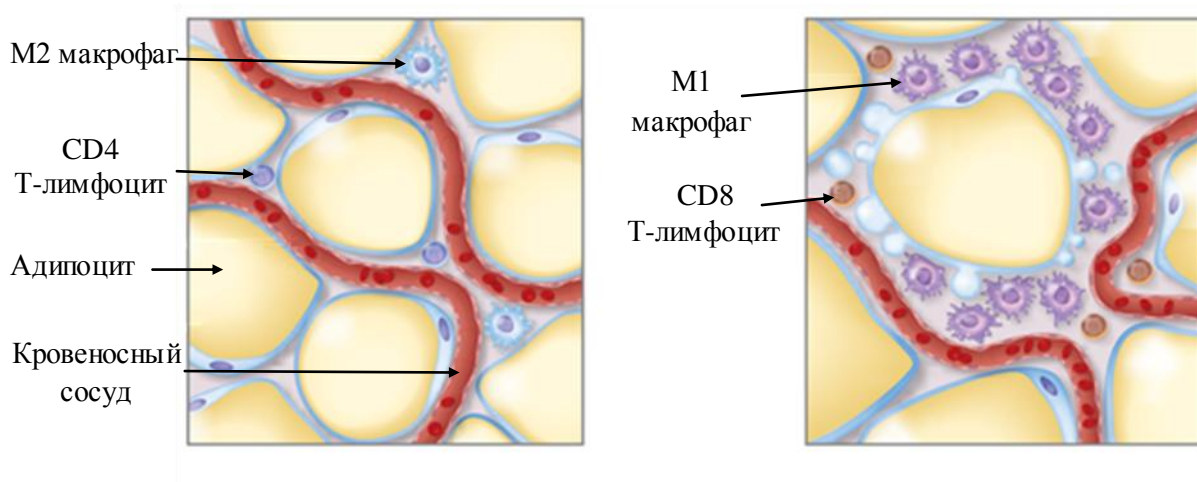


Рисунок 42. Увеличение количества макрофагов и Т-цитотоксических лимфоцитов в гиподерме при ожирении.

В норме адипоциты выделяют преимущественно адипонектин, способствующий поддержанию M2 фенотипа макрофагов. При гипертрофии адипоциты начинают секретировать адипокины, стимулирующие формирование провоспалительного типа макрофагов и развитие воспаления. Это сопровождается увеличением количества макрофагов и их трансформацию в M1-фенотип. Параллельно происходит активация Т-цитотоксических лимфоцитов.

Эти изменения связаны с эффектами многочисленных адипокинов, продуцируемых адипоцитами. Действие адипокинов на макрофаги ведет к запуску сигнальных событий обеспечивающих активацию набора генов, ответственных за формирование M1 или M2 фенотипа макрофагов (рис. 43).

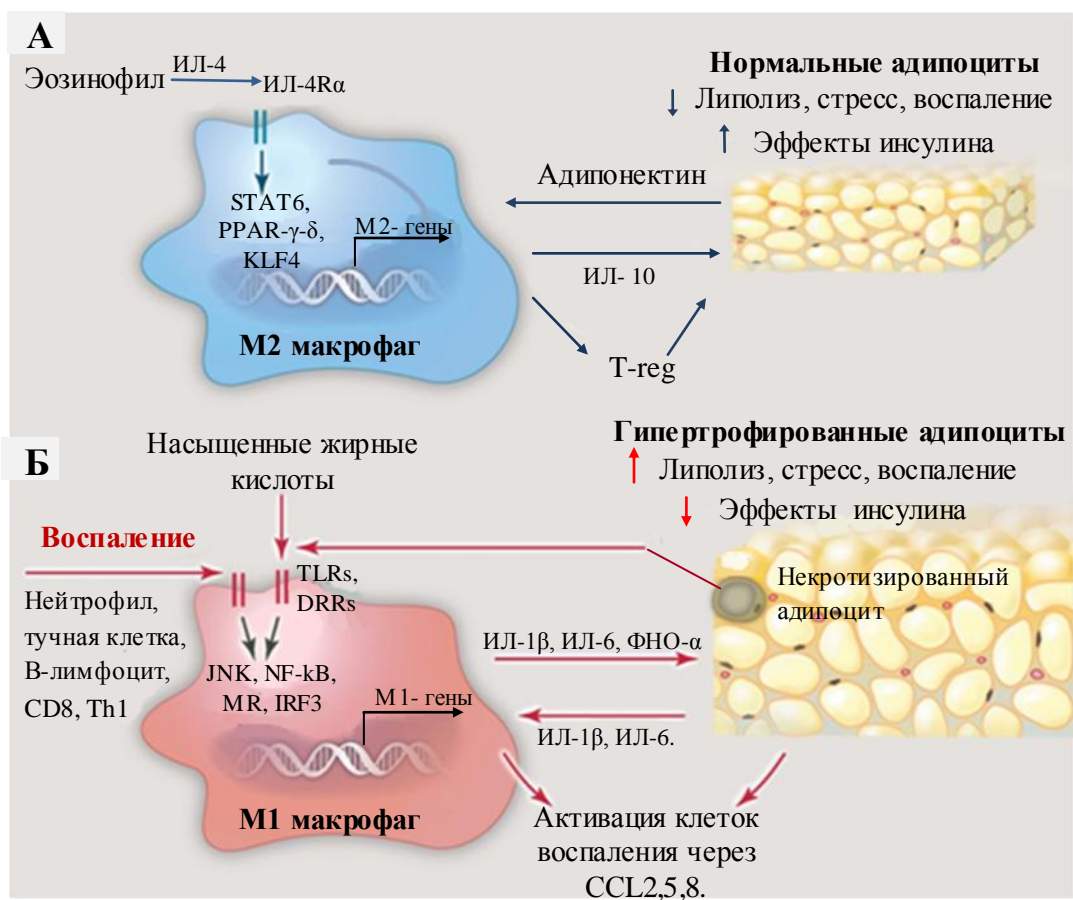


Рисунок 43. Сигнальные механизмы активации М1-фенотипа макрофагов при ожирении.

К гипертрофии адипоцитов могут вести стресс или хронические воспалительные заболевания, сопровождающиеся повышением уровня глюкокортикоидов и/или катехоламинов при ограничении эффектов инсулина. При этом гипертрофированные адипоциты продуцируют ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α , активирующие экспрессию в макрофагах NF- κ B и другие регуляторы провоспалительной активации.

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ИММУННОЙ ЗАЩИТЕ КОЖИ

Важным участником неспецифической защиты кожи являются тучные клетки. Тучные клетки не только контролируют кровоснабжение и транспортные процессы в дерме, но и являются регуляторами реакции кожи на повреждение. Это связано с их участием в процессах воспаления, аллергических реакциях немедленного и замедленного типа.

Тучные клетки имеют два типа секреторных веществ:

- 1) постоянные (накапливаются в гранулах освобождаются при дегрануляции).
- 2) синтезируемые *de novo* – как правило, это регуляторы воспаления (цитокины, хемокины, ЛТ и ПГ) и репарации (факторы роста, ПГ). Эти вещества вовлечены в регуляцию компенсаторно-приспособительных и патологических процессов кожи.

Регуляторами секреторной активности тучных клеток могут быть различные стимулы, включая физическое воздействие (холод, тепло, УФО, давление); гуморальные факторы (гормоны, биологически активные вещества), нейротрансмиттеры и нейропептиды, вирулентные факторы, продукты жизнедеятельности микроорганизмов, иммунные комплексы (иммуноглобулин класса Е + антиген), контактные (адгезивные) взаимодействия с Т- и В-лимфоцитами (рис. 44).

При этом происходит массивованная дегрануляция — выход гранул, содержимое которых может вызвать выраженную вазодилатацию (расширение сосудов), отек и инфильтрацию дермы лейкоцитами (эозинофилами, нейтрофилами, моноцитами-макрофагами, лимфоцитами). Медиаторы осуществляют регуляцию воспалительных и иммунных реакций.

Клиническое значение. Аллергические заболевания кожи– обусловлены инициацией и проявлением аллергических реакций немедленного типа. В основе этого заболевания лежит активация реакций гуморального иммунитета и продукция иммуноглобулинов класса Е, которые фиксируются

на поверхности тучных клеток. При действии аллергенов, поступивших в организм через кожу, взаимодействие аллергена с антителами-рецепторами на поверхности тучных клеток ведет к массивной дегрануляции с высвобождением гистамина и других биологически активных веществ. Это ведет к повышению проницаемости сосудистой стенки и выходу лейкоцитов (в частности эозинофилов), с последующей продукцией ими медиаторов воспаления и протеаз. Последние разрушают связи между базальной мембраной эпидермиса и волокнами дермы, что ведет к формированию пузырей.

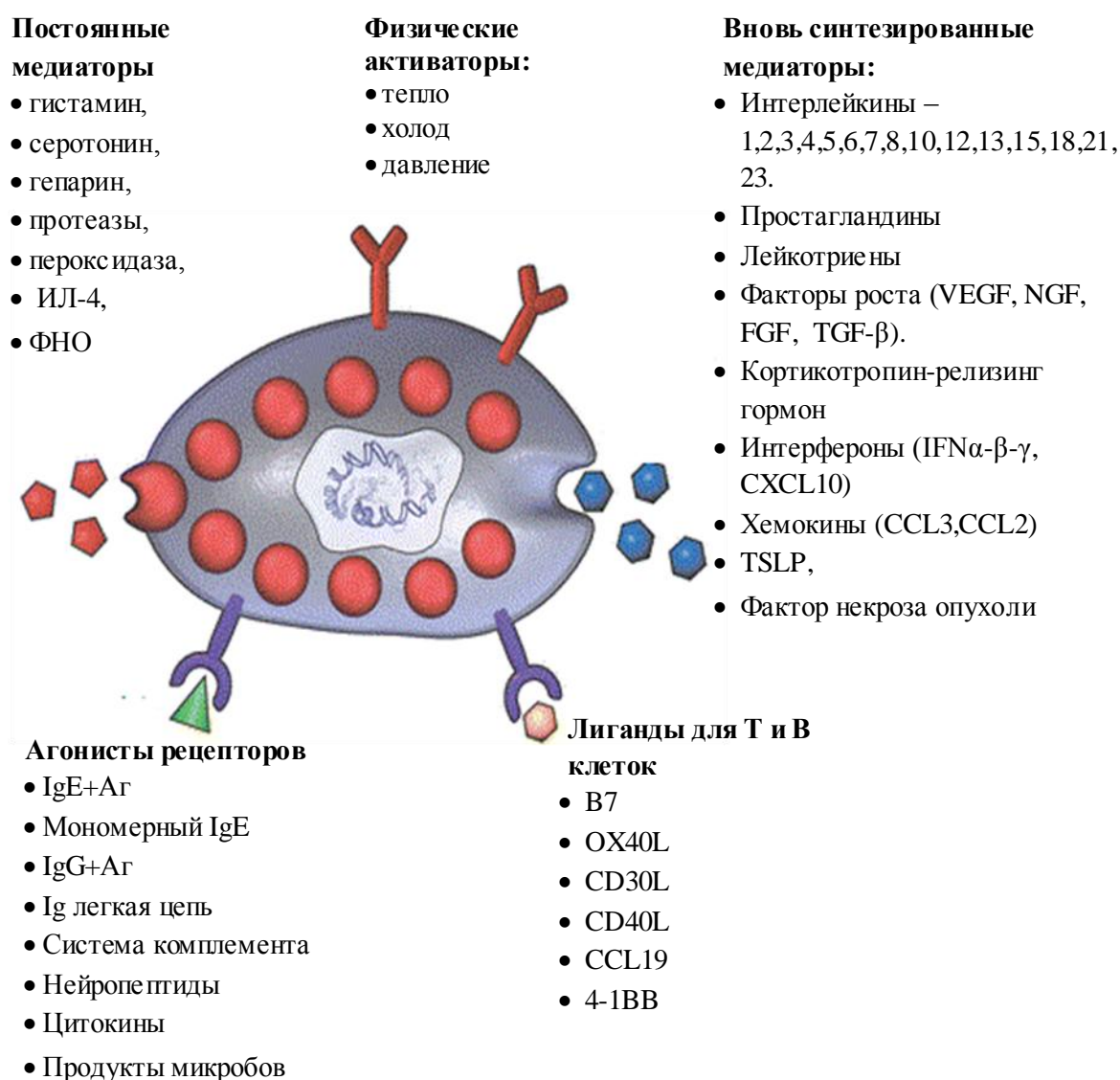


Рисунок 44. Спектр биологически активных веществ тучных клеток.

СИСТЕМА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ КОЖИ

Как упоминалось ранее, в реализации иммунной защиты организма важную роль играет иммунная система кожи, представленная комплексом антиген-презентирующих клеток и лимфоцитов (SALT). Наиболее значимую ее роль проявляется при нарушении целостности барьера и проникновении в дерму микроорганизмов. При этом SALT реагирует как единая функциональная система.

Виды антиген-презентирующих клеток кожи:

- клетки Лангерганса
- клетки Гринштейна
- дендритные клетки дермы

Функции антиген-презентирующих клеток:

1. Участие в неспецифической иммунной защите - путем фагоцитоза антигенов, попадающих в эпидермис, и продукции цитокинов, регулирующих воспаление. В условиях инфекционно-воспалительного процесса, количество клеток Лангерганса в эпидермисе и дендритных клеток в дерме значительно возрастает (рис. 42).
2. Индукция иммунных реакций. При инвазии микроорганизмов в эпидермис, клетки Лангерганса обеспечивают процессинг антигенов, мигрируют в региональные лимфатические узлы, где презентуют антигены лимфоцитам, инициируя иммунную реакцию.
3. Регуляция пролиферации и дифференцировки кератиноцитов.
4. Регуляция отшелушивания роговых чешуек с поверхности кожи благодаря разрушению межклеточных контактов секретруемыми лизосомальными ферментами.

В аспекте иммунной функции в коже выделяют три отдельных компартмента: эпидермис, дерму и посткапиллярные венулы. Ключевыми участниками иммунной защиты эпидермиса считают кератиноциты, клетки

Лангерганса и внутриэпидермальные лимфоциты. Ключевыми иммунными клетками дермы являются дендритные клетки и Т-клетки памяти, экспрессирующие кожный лимфоцитарный антиген (CLA). Дермальные посткапиллярные вены экспрессируют невысокий уровень E-селектина, лиганда CС-химокина 17 (CCL17) и молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1). Это поддерживает миграцию CLA⁺ Т-клеток памяти.

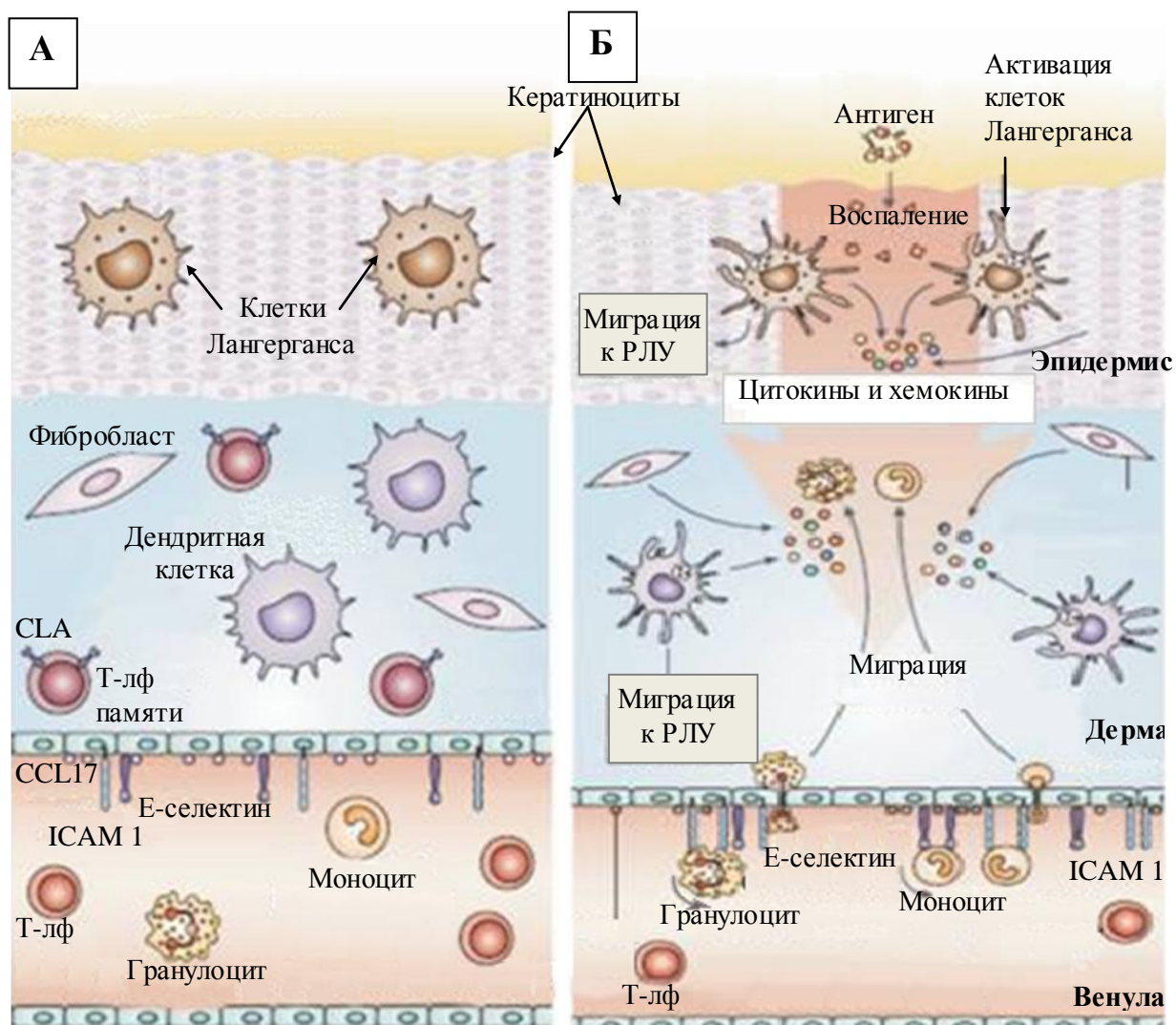
При повреждении и проникновении антигена антиген-презентирующие клетки (АПК) совместно с кератиноцитами стимулируют реакции неспецифического иммунитета за счет секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов (рис. 45).

Параллельно в антигенпрезентирующих клетках происходят процессинг и презентация антигена, происходит созревание дендритных клеток и их перемещение в регионарные лимфатические узлы. В результате АПК приобретают способность взаимодействовать с Т-хелперами, которые затем активируют В-клетки и частично дифференцируются в эффекторные лимфоциты и клетки памяти.

В результате увеличения числа Т-лимфоцитов, контактирующих с наиболее «актуальными» антигенами, вносится поправка в антиген-распознающий репертуар Т-лимфоцитов. Этим определяется выраженность и полярность иммунного ответа (рис. 46).

Дендритные клетки и Treg способны модулировать амплитуду иммунной реакции (включение или супрессию) и ответственны за толерантность к ряду антигенов. Т-хелперы 2 типа (Th2), В-лимфоциты и плазмоциты участвуют в гуморальном иммунитете, а Т-киллеры способны разрушать клетки-мишени (опухолевые клетки и клетки, зараженные вирусом). При проникновении микроорганизмов в эпидермис или дерму клетки Лангерганса активируются, их количество возрастает за счет рекрутирования моноцитов из периферической крови и их дифференцировки в дендритные клетки.

Активированные дендритные клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы, где активируют иммунные реакции.



РЛУ – региональный лимфатический узел

Рисунок 45. Иммунная система кожи в норме (А) и в ранние сроки после проникновения антигена (Б).

Инвазия патогенов сопровождается освобождением цитокинов, повышающих экспрессию Е-селектина в посткапиллярных венулах, способствуя рекрутированию лейкоцитов, обеспечивающих развитие воспаления. Параллельно антиген-презентирующие клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы, где презентуют антиген наивным лимфоцитам или Т-клетками памяти.

секретирующие ИЛ-19, ИЛ-20 и ИЛ-24. Конечным результатом является усиление пролиферации кератиноцитов при нарушении их дифференцировки.

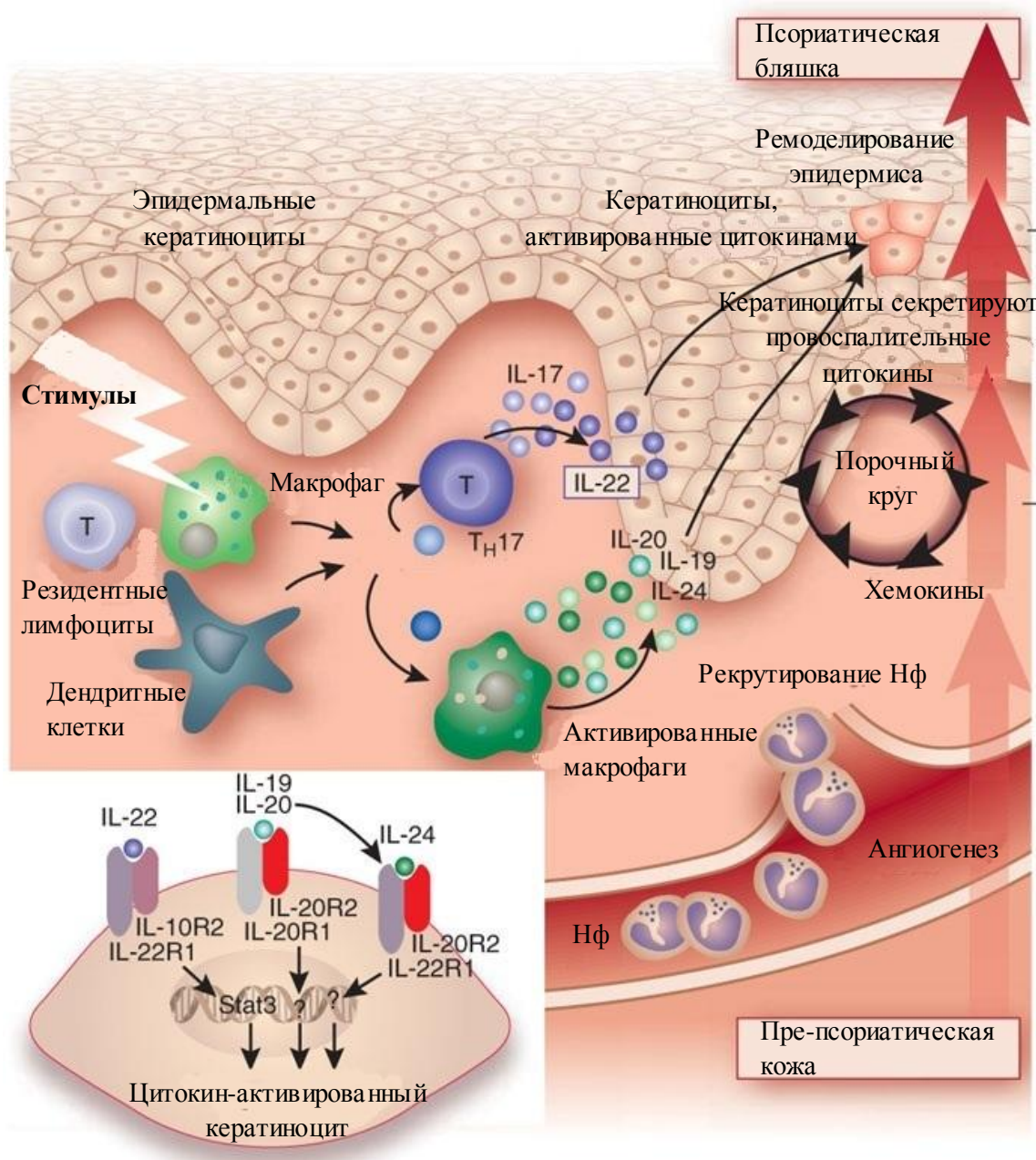


Рисунок 47. Схема коопераций между иммунными клетками в патогенезе псориазе.

При наличии предрасположенности (изменении экспрессии рецепторов к цитокинам), действие на кожу разных стимулов ведет к каскаду событий, формирующих порочный круг, включающий воспаление, ангиогенез, пролиферацию кератиноцитов, секрецию ими цитокинов, результатом чего является формирование псориазных бляшек.

Кератиноциты продуцируют спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих рекрутированию нейтрофилов, изменению сосудистого тонуса и проницаемости, стимуляции ангиогенеза. Таким образом, воспаление усиливает нарушение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Следствием иммунопатологического процесса является формирование псориатической бляшки.

УЧАСТИЕ КОЖИ В ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Терморегуляторная функция обеспечивает сохранение баланса между теплопродукцией и теплоотдачей.

Теплоотдача происходит за счет следующих процессов:

- испарение воды (20%) осуществляется двумя механизмами: потоотделением эккриновых потовых желез (*perspiratio sensibilis*) и неощутимой потерей воды (*perspiratio insensibilis*), которое обусловлено прохождением жидкости через слои эпидермиса и ее испарением. Интенсивность этого процесса напрямую зависит от температуры тела. Важно помнить, что гиперпродукция пота может вести к гипогидратации (обезвоживание организма).
- теплопроводение (30%) происходит за счет нагревания прилежащего к коже воздуха;
- теплоизлучение (50%) характеризуется излучением кожей тепловых инфракрасных лучей.

Баланс этих процессов, как и структурно-функциональное состояние кожи в холодное и жаркое время года существенно изменяется (табл. 5, рис. 48).

Изменения кожи при разной температуре окружающей среды

Повышенная температура	Низкая температура
Вазодилатация: расширение артериол и усиление кровотока через капилляры для усиления теплоотдачи	Вазоконстрикция: спазм артериол, снижение микроциркуляции, сброс крови через систему артерио-венозных анастомозов
Потоотделение Усиление секреторной активности потовых желез, усиление испарения как одного из путей теплоотдачи	Дрожь. Быстрое сокращение и релаксация скелетных мышц сопровождается усилением тканевого дыхания (окислительного фосфорилирования) и термогенеза
Пилорелаксация: расслабление мышцы, поднимающей волос	Пилоэрекция – повышение тонуса мышцы, поднимающей волос, появление «гусиной кожи»

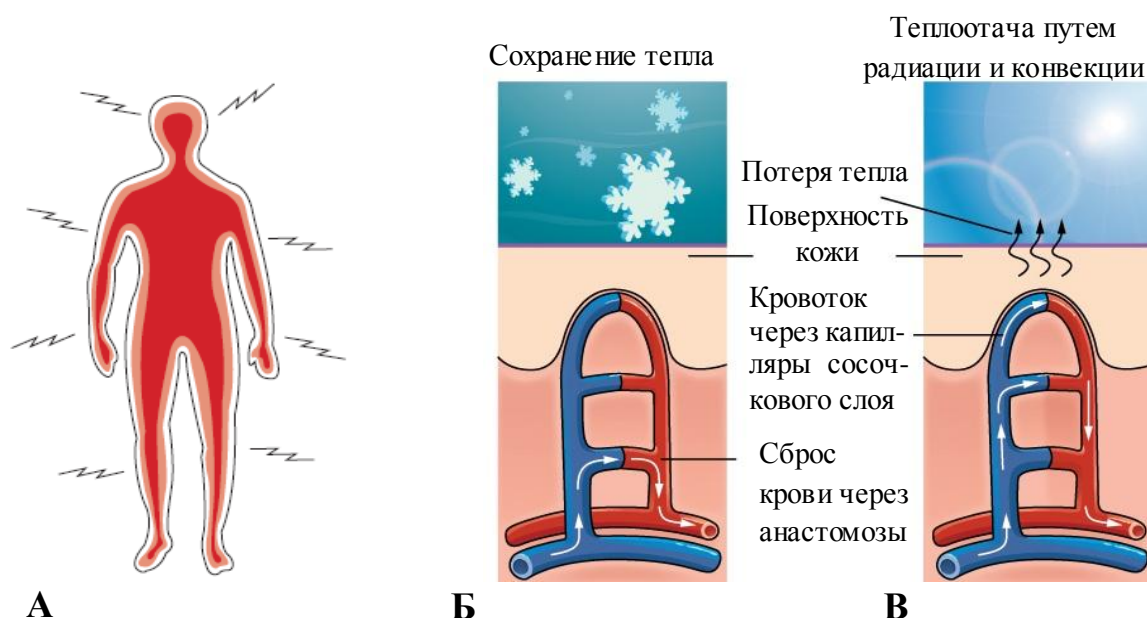


Рисунок 48. Участие кожи в терморегуляции.

А – теплоотдача через кожу зависит от кровенаполнения сосудов.

Б и В – сосуды кожи при снижении и повышении температуры окружающей среды соответственно. Снижение температуры окружающей среды ведет к снижению кровотока за счет сброса крови через артерио-венозные анастомозы. В жаркое время года циркуляция крови в коже происходит через капилляры, что способствует теплоотдаче путем радиации и конвекции.

Теплопродукция, или термогенез, осуществляется за счет непроизвольной мышечной дрожи и липолиза (расщепления жиров с высвобождением энергии). Термогенез сопряжен с теплосбережением. Последнее обеспечивается термоизоляционными свойствами жировой ткани гиподермы, вазоконстрикцией, а также нейрорецепторами, посылающими в ЦНС импульсы об изменении окружающей температуры, что заставляет человека надеть теплую одежду.

У новорожденных и детей младшего возраста термогенез недостаточно эффективен, поскольку становление терморегуляционной системы продолжается до 7-10 лет. У детей младшего возраста преобладает теплоотдача за счет теплоизлучения и теплопроводности.

ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ

Помимо образования меланина, меланоциты принимают участие в регуляции водно-солевого, в частности, кальциевого обмена. В меланоцитах кожи происходит первый этап продукции витамина D из холестерина. Второй этап – образование D₂, осуществляется в печени, а образования окончательной (активной) формы D₃ – в почках. Витамин D₃ является важным регулятором Ca²⁺ гомеостаза, участвует в минерализации и ремоделировании костной ткани.

Важную эндокринную функцию выполняет также жировая ткань гиподермы. Адипоциты не только являются мишенями различных гормонов и нейромедиаторов, но и сами секретируют широкий спектр биологически активных веществ – адипокинов (см. табл. 4).

Участие жировой ткани гиподермы в энергетическом обмене

Помимо влияния на систему иммунитета, жировая ткань гиподермы играет важную роль в регуляции метаболизма и репродуктивной функции.

Данный эффект связывают со способностью адипоцитов секретировать гормон лептин.

Лептин (от греч. *Λεπτός* — тонкий) — пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен, вырабатывается преимущественно в подкожной жировой клетчатке и в меньшей степени висцеральными адипоцитами. Относится к адипокинам, оказывает анорексигенное действие — подавляет аппетит (рис. 49).

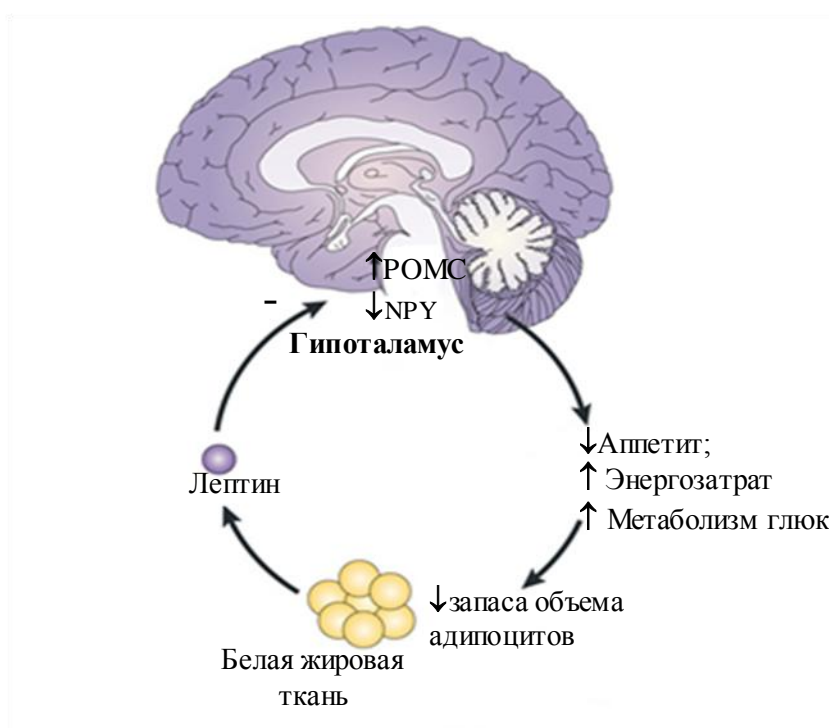


Рисунок 49. Роль лептина в регуляции аппетита и метаболических процессов. При увеличении объема аккумулируемых жиров в адипоцитах повышается продукция лептина. Ингибирующий эффект лептина на аппетит связан с изменением в гипоталамусе уровня нейропептида Y (NPY) при повышении уровня проопиомеланокортина (POMC). Результатом этого является не только снижение потребления пищи, но также активация метаболизма глюкозы и трата энергии. Следствием этого является утилизация жиров и снижение размеров адипоцитов.

Врожденная недостаточность лептина у человека приводит к развитию тяжёлой формы ожирения. В физиологических условиях лептин угнетает синтез инсулина, тогда как инсулин, воздействуя на жировую ткань, стимулирует продукцию лептина. Лептин рассматривается в качестве одного из факторов патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета (сахарного диабета 2-го типа) и ожирения.

В норме повышение уровня лептина подавляет секрецию в гипоталамусе нейропептида Y, участвующего в формировании чувства голода. Снижение уровня лептина при голодании (или при значительном похудании) вызывает повышение аппетита и последующее восстановление массы тела. Помимо влияния на аппетит и потребление пищи, лептин гиподермы играет важную роль и в деятельности других органов и систем (рис. 50).

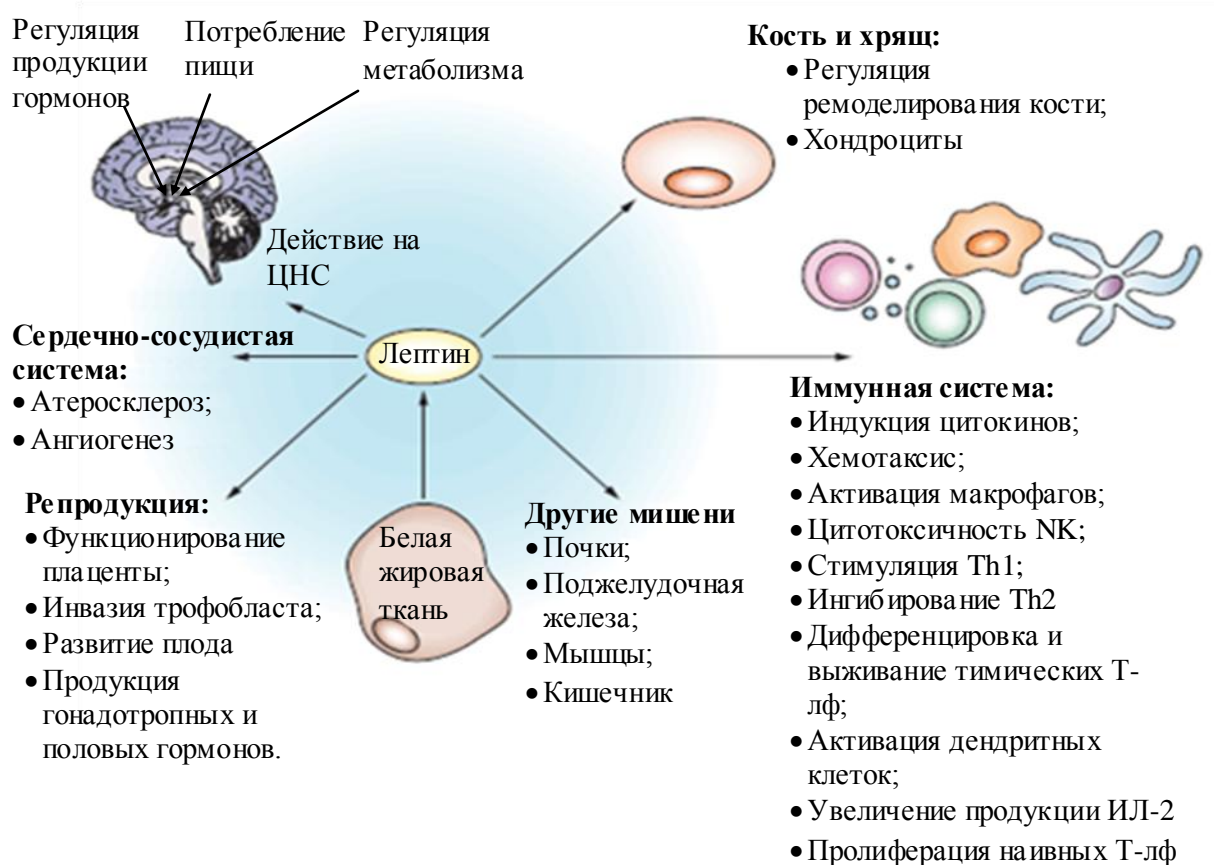


Рисунок 50. Участие лептина в регуляции работы висцеральных органов, локомоторного аппарата, иммунитета и репродукции.

Функции лептина:

- 1) Лептин модулирует активность нейросекреторных клеток гипоталамуса, влияя не только на формирование аппетита, а также на состояние гипоталамо-гипофизарно-адреналовой, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадальной системы. Последнее играет ведущую роль в половом созревании и фертильности женщин.
- 2) Лептин снижает секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. В связи с этим повышение уровня лептина у пациентов с избыточной массой является фактором риска развития диабета вследствие угнетения продукции инсулина. Это сопровождается изменением метаболизма глюкозы и липидов, что отражается на общем энергетическом обмене и состоянии сердечно-сосудистой системы.
- 3) Лептин оказывает влияние на иммунную систему. Рецепторы к лептину экспрессируются на клетках, вовлеченных в формирование неспецифического и специфического иммунного ответа (нейтрофилы, натуральные киллеры, макрофаги, антиген-презентирующие клетки, Т-лимфоциты разных типов, тучные клетки, В-лимфоциты). Снижение уровня лептина у голодающих (лиц с низкой массой тела) является одним из факторов иммуносупрессии (угнетения реакций клеточного и гуморального иммунитета). Характерно, что у ряда лиц с ожирением также имеет место иммуносупрессия на фоне повышения уровня лептина. Это связано с нарушением передачи сигнала лептина вследствие нарушения чувствительности рецепторов.
- 4) Лептин регулирует формирование кости, увеличивая массу кости за счет стимулирующего влияния на синтетическую активность остеобластов. Дефицит лептина или нарушение его рецепции сопровождается снижением массы и прочности кости
- 5) Лептин стимулирует симпатическую нервную систему, что в свою очередь ведёт к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и процессов термогенеза, путём разобщения процессов окисления (клеточного дыхания) и фосфорилирования (синтез молекул АТФ) в митохондриях белой жировой ткани. В результате этих процессов большое количество энергии, которое запасается в жировой ткани в виде липидов, может быть преобразовано в тепло.
- 6) Лептин напрямую стимулирует захват и метаболизм глюкозы в скелетной мышечной ткани.

В связи с вышеуказанными функциями становятся понятными эффекты нарушения уровня лептина при изменении гомеостаза адипоцитов

гиподермы. Так, голодание сопровождается уменьшением толщины гиподермы и размеров адипоцитов, следствием чего является снижение уровня лептина. Результатом этих событий являются: повышение аппетита, снижение репродуктивной функции и функциональной активности щитовидной железы, нарушение роста и повышение стресс-реактивности. При повышении количества потребляемой пищи и гипертрофии адипоцитов возрастает уровень лептина, что сопровождается снижением аппетита и повышением расхода энергии.

Клиническое значение. Нарушение репродуктивной функции у женщин с избыточным или недостаточным отложением подкожного жира. Доказано, что концентрация лептина играет роль физиологического сигнала о достаточности энергетических ресурсов организма для выполнения репродуктивной функции и влияет на стероидогенез в яичниках. В период пубертата происходит повышение концентрации в крови лептина. Данные эффекты связаны со стимулирующим эффектом лептина на продукцию *гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ)* в среднем отделе гипоталамуса с последующим увеличением уровней гонадотропных гормонов аденогипофиза (рис. 51).

Снижение уровня лептина (при голодании) сопряжены с задержкой полового развития у подростков и аменореей (вследствие нарушения овариального цикла и механизмов овуляции) у женщин фертильного возраста. Закономерно, что изменение объема подкожной жировой клетчатки сопряжено с соответствующими структурно-функциональными изменениями в яичнике и эффективностью репродуктивной функции у женщин (рис. 52).

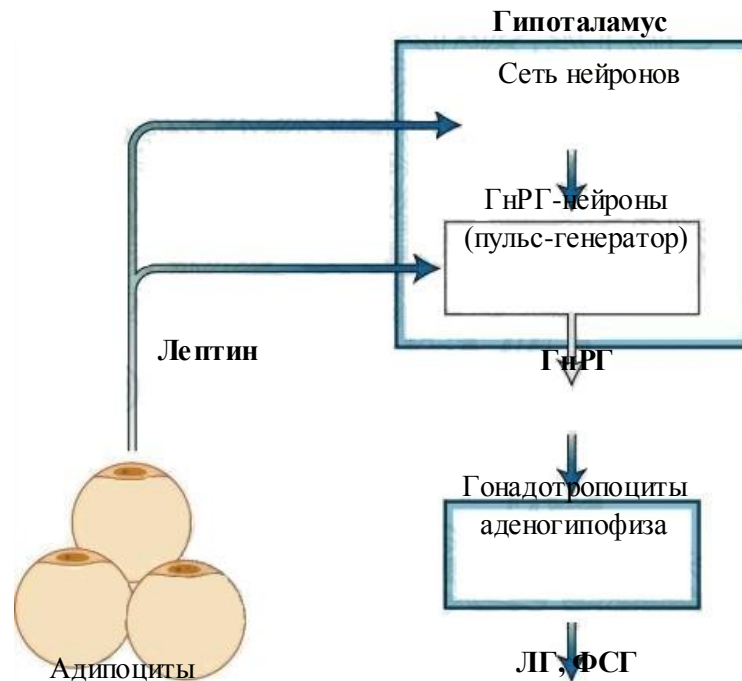


Рисунок 51. Эффекты лептина на гипоталамо-гипофизарно-гонадальную ось. ГнРГ – гонадотропин-релизинг гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

В норме работа яичника зависит от лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, секреция которых находится под контролем гонадотропин-релизинг-гормона гипоталамуса (ГнРГ). Характер питания через гормоны лептин и инсулин влияет не только на релизинг-гормоны и тропные гормоны, но также напрямую на синтез половых стероидов – тестостерона и эстрадиола через модуляцию продукции в печени белка, связывающего половые гормоны (SHBG).

При недостаточном питании толщина гиподермы и продукция лептина снижается, при этом уменьшается продукция ГнРГ, ЛГ и ФСГ. Следствием этого является нарушение созревания фолликулов яичника, снижение продукции половых стероидов (тестостерона, Е и прогестерона), отсутствие овуляции и менструаций.

При избыточном потреблении пищи и отложении подкожного жира возрастает продукция лептина и инсулина, что ведет к развитию синдрома поликистоза яичников. Это связывают с повышением образования ЛГ, но не ФСГ под действием стимуляции лептином ГнРГ. Дисбаланс ЛГ и ФСГ ведет к нарушению формирования фолликулов и конвертации тестостерона в эстрадиол. При этом имеет место нарушение созревания фолликулов и овуляции с последующим формированием желтого тела, что определяет низкий уровень прогестерона. Эти изменения усугубляются снижением уровня SHBG под действием инсулина, что усиливает овариальную продукцию тестостерона и может вести к развитию поликистоза яичников при наличии генетической предрасположенности. Увеличение количества и размера адипоцитов сопряжено с повышением риска задержки развития плода.

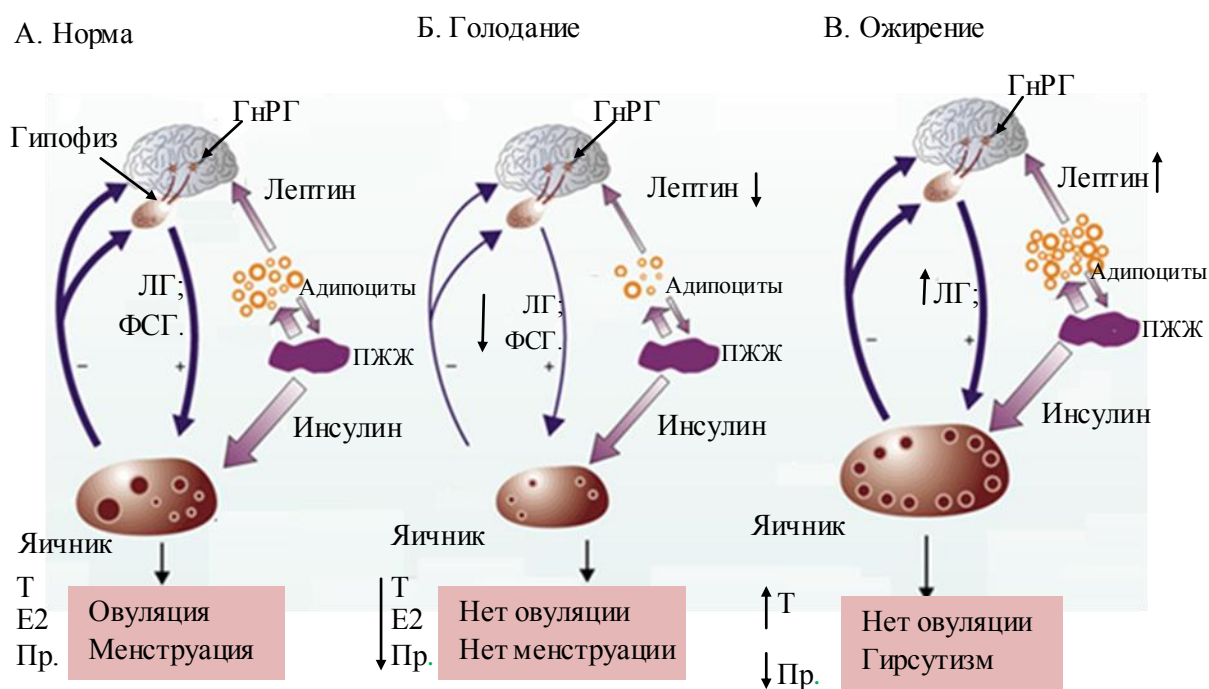


Рисунок 52. Механизмы влияния избыточного/недостаточного питания и уровня лептина на состояние женской половой системы

СЕНСОРНАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ

Сенсорная функция кожи обусловлена наличием многочисленных афферентных нервных волокон и окончаний, обеспечивающих реакцию организма на изменения окружающей среды. Нервные волокна представлены разветвлениями цереброспинальных и вегетативных нервов. *Цереброспинальные* нервные волокна отвечают за различные виды чувствительности и представлены дендритами нейронов спинномозговых ганглиев. Чувствительные нервные волокна иннервируют эпидермис, дерму и гиподерму, формируя трехмерную сеть. Чувствительные нервные окончания в большом количестве обнаружены вокруг придатков кожи. Характерны является сегментарная иннервация регионов кожи тела и лица (рис. 53), поскольку афферентные волокна направляются к спинномозговым узлам, связанным с конкретными сегментами спинного мозга.

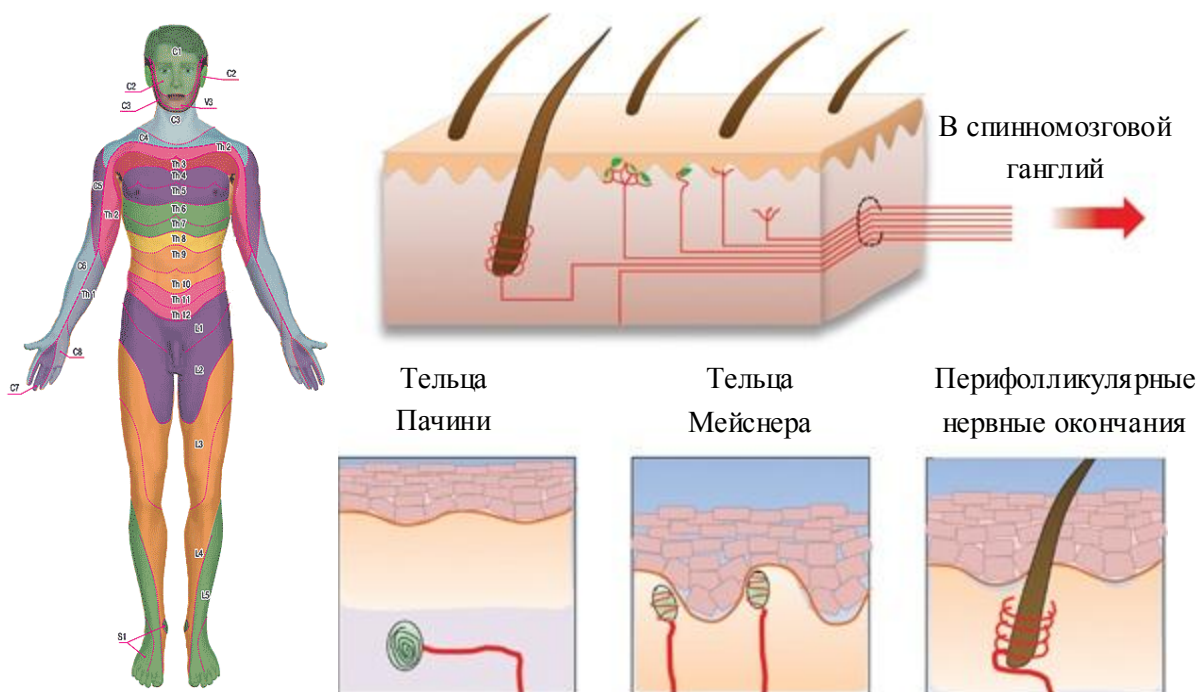


Рисунок 53. Сегментарный принцип иннервации кожи

Сегментарный принцип иннервации кожи лежит в основе рефлексотерапии: раздражение нервных структур участков кожи имеет определенные проекции в структурах нервной системы и может модулировать активность висцеральных органов. Метамерная организация иннервационного аппарата кожи учитывается при диагностике функционального состояния спинальных структур (корешков спинного мозга) и связанных с каждым сегментом соответствующих внутренних органов.

Вегетативная эфферентная иннервация обеспечивает регуляцию тонуса сосудов, гладкой мускулатуры (мышцы поднимающей волос) и секреторную активность потовых желез. Вегетативные нервы не иннервируют эпидермис

Нервные волокна идут параллельно кровеносным и лимфатическим сосудам, со стороны гиподермы, где располагаются крупные сплетения. От сплетений отходят более тонкие ветви, разветвляющиеся и образующие *глубокие* дермальные сплетения. Мелкие веточки от них направляются к эпидермису и формируют *поверхностные* сплетения, расположенные в сосочковом слое дермы и в эпидермисе.

Классификация нервных волокон

Функционально чувствительные нервы классифицированы на 4 группы:

- 1) А α -волокна – толстые миелиновые волокна (12-22 мкм) с высокой скоростью проведения (70-120 м/с) ассоциированные с мышечными веретенами и сухожилиями;
- 2) А β -волокна – миелиновые волокна средней толщины (6-12 мкм), связаны с тактильными рецепторами;
- 3) А δ волокна – окружены тонким слоем миелина (1-5 мкм), скорость проведения импульса 4-30 м/с и, как правило, полимодальны;
- 4) С-волокна – тонкие безмиелиновые (0,2-1,5 мкм), скорость 0,5-2 м/с, формируют до 20% первичных афферентов кожи.

По локализации чувствительные нервы кожи подразделяются на две группы: эпидермальные и дермальные. Эпидермальные афференты представлены свободными нервными окончаниями и комплексом клетка Меркеля + нервное окончание.

Дермальные нервные окончания включают свободные нервные окончания, сеть нервных волокон вокруг волосяного фолликула (диск Пинкуса) и инкапсулированные нервные окончания.

Большая часть чувствительных нервных окончаний обнаружены в средних отделах и сосочковом слое дермы. Эпидермис, кровеносные сосуды, волосяные фолликулы, сальные и потовые железы, иннервированы несколькими типами чувствительных нервных волокон. Иннервация эпидермиса осуществляется преимущественно С-волоконками, которые напрямую контактируют с кератиноцитами, меланоцитами, клетками Лангерганса и клетками Меркеля. При воспалительных заболеваниях кожи, во время репарации, при раке кожи, экспозиции УФО наблюдается увеличение иннервации эпидермиса.

Чувствительные нервные окончания через С- и А δ -волокна воспринимают и передают в ЦНС информацию об изменениях температуры и рН, действии химических факторов, включая эффекты воспалительных медиаторов. Таким образом, кожа «сообщает» мозгу обо всех изменениях на периферии, формируя ощущения боли, зуда и локального воспаления.

Классификация чувствительных нервных окончаний

Морфологические рецепторные окончания делят на **свободные** и **несвободные**. Свободные представлены осевыми цилиндрами (которые лишены вспомогательных глиальных клеток) и заканчиваются в эпидермисе, волосяных фолликулах и железах. Наибольшая площадь свободных афферентных нервных окончаний характерна для эпидермиса и зоны вокруг волосяных фолликулов (рис. 54). Свободные нервные окончания состоят из

терминального разветвления нервного волокна, окруженного цитоплазмой периневральных глиоцитов (Шванновских клеток). Свободные нервные окончания являются терморекцепторами и ноцицепторами (болевыми рецепторами). Нервные окончания, расположенные вокруг волосяных фолликулов, считаются механорецепторами.

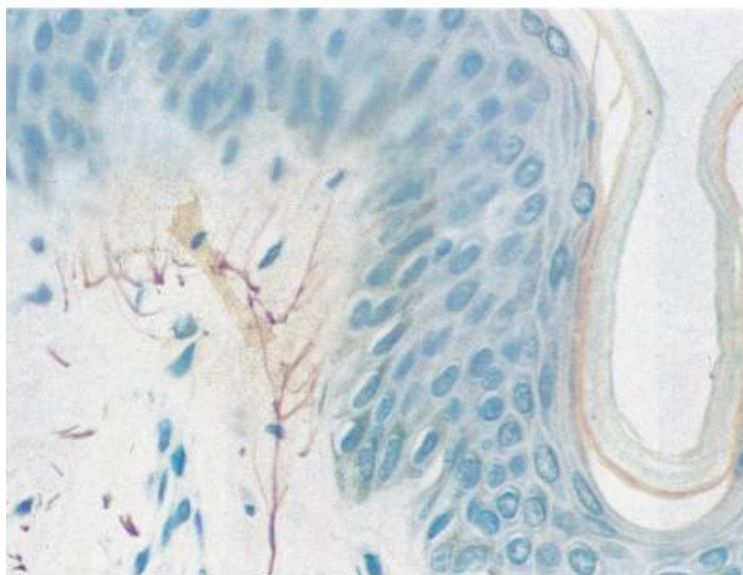


Рисунок 54. Свободные нервные окончания кожи.

Импрегнация серебром с докрасиванием гематоксилином.

Несвободные нервные окончания подразделяются на *неинкапсулированные* и *инкапсулированные*, называемые чаще всего тельцами.

К неинкапсулированным нервным окончаниям относят концевые отделы нейронов в виде дисков, формирующие синапсы с **клетками Меркеля**, которые выполняют функцию осязания и локализуются в эпидермисе.

Инкапсулированные нервные окончания многообразны (табл.6) и являются разными видами механорецепторов (медленно и быстро адаптирующихся рецепторов):

- **тельца Мейснера** располагаются внутри сосочков дермы, их много в коже ладонно-боковых поверхностей пальцев, губ, половых органов (рис. 54);
- **колбы Краузе** локализуются в дерме, преимущественно в местах перехода кожи в слизистую оболочку губ, век, наружных половых органов; играют роль терморецепторов;
- **тельца Руффини** локализуются в нижнем отделе дермы и верхнем отделе гиподермы – являются вариант механорецепторов;

Таблица 6

Характеристика чувствительных нервных окончаний кожи

Виды нервных окончаний по модальности	Стимулы	Анатомический тип	Тип волокон	Ощущение	
Низкопороговые механорецепторы	Смещение	Волосяной диск	A	Смещение волос	
	Прикосновение	Комплекс клетки Меркеля	A	Прикосновение, Давление	
		Тельца Руффини	A		
	Сила смещения		Сеть вокруг волосяного фолликула	A	Смещение волос
			Тельца Мейснера	A	Нажатие
			Сеть нервных волокон дермы	C	?
Вибрация		Тельца Пачини	A	Вибрация	
Терморецепторы	Охлаждение	Сеть нервных волокон	C, A	Холод	
	Нагревание	Сеть нервных волокон	C	Тепло	
Ноцицепторы	Повреждающая деформация	Миелиновые нервные волокна	A	Острая боль	
	Термическое или химическое повреждение	Безмиелиновые нервные волокна	C	Тупая боль, жжение, зуд	

- **тельца Фатер-Пачини** – расположены в глубоких слоях дермы и гиподермы, преимущественно в области ладоней, подошв, сосков молочных желез, половых органов – рецепторы прикосновения, вибрации и давления;
- генитальные **тельца Догеля** встречаются в коже половых органов, обеспечивая повышенную чувствительность этих зон.

Помимо сугубо сенсорной функции нервные окончания играют важную роль в адаптации структур самой кожи к изменениям окружающей среды и обеспечивают нейротрофический и рефлекторный контроль ее деятельности.

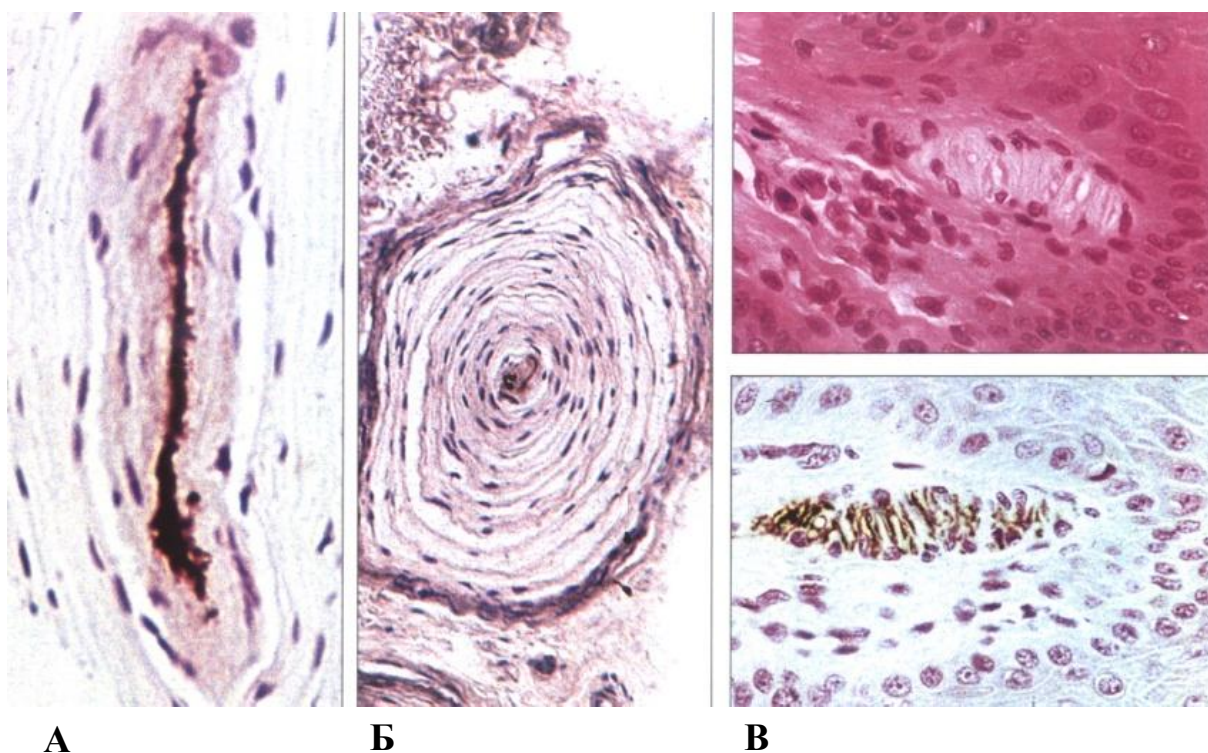


Рисунок 55. Инкапсулированные афферентные нервные окончания кожи
А – тельце Руффини, Б – тельце Фатер-Пачини, В – тельце Мейснейра при окраске гематоксилином и эозином (сверху) и импрегнация серебром с докрасиванием гематоксилином (снизу).

Например, изменение температуры воздуха активирует терморцепторы, запускающие вазорегуляторные рефлексы, которые направлены на ограничение теплопотери (спазм сосудов, ограничение микроциркуляции, термоизоляция). Раздражение афферентных нервных окончаний (в условиях действия механических, химических факторов) сопровождается локальным освобождением нейромедиаторов и нейротрофических факторов (субстанция Р, биоаминов, NO и др.), вызывающих локальные изменения кровотока и метаболизма, изменяющих

активность тучных и дендритных клеток, модулирующих иммунитет, а также играет важную роль в инициации иммуновоспалительных заболеваний кожи, появлении зуда, жжения, боли (рис. 56, табл. 7).

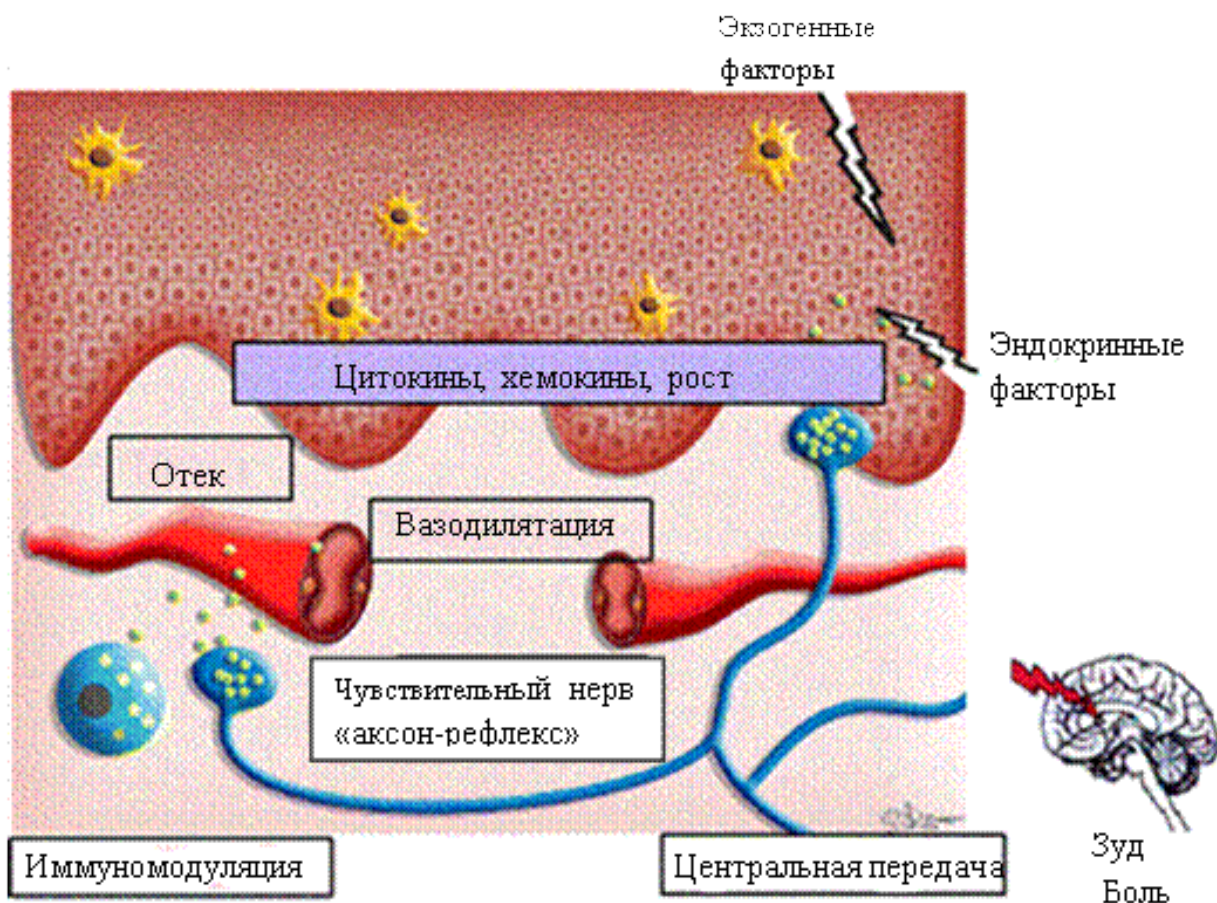


Рисунок 56. Механизмы развития реактивной гиперемии и кожного зуда.

Раздражение чувствительных нервных окончаний не только вызывает появление ощущений или является причиной боли и кожного зуда, но и вызывает локальное освобождение нейропептидов, которые могут:

- 1) регулировать сосудистый тонус и вызывать вазодилатацию и отек;
- 2) активировать дегрануляцию тучных клеток;
- 3) инициировать острое воспаление;
- 4) модулировать реакции клеточного и гуморального иммунитета;

5) модулировать пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток эпидермиса и дермы (рис. 57).

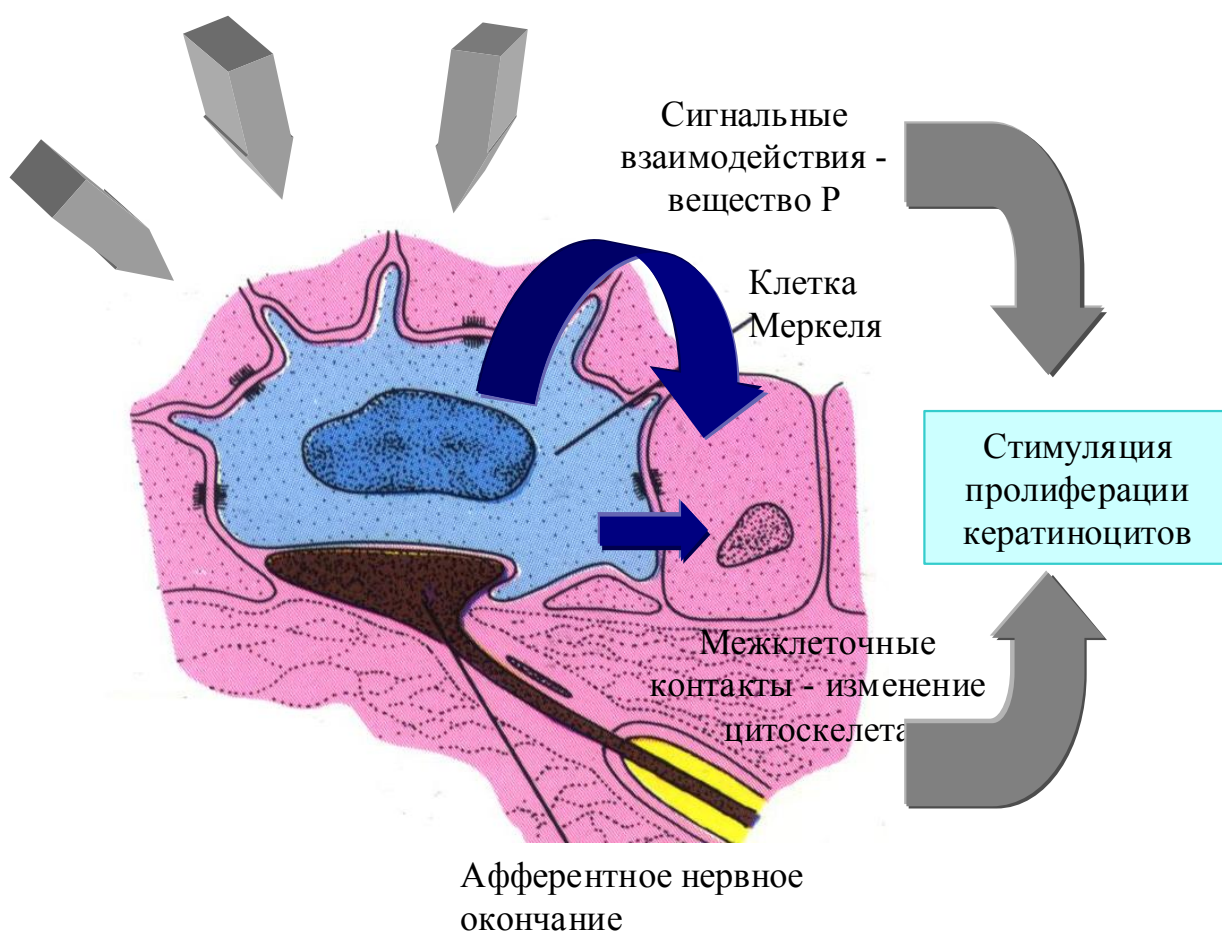


Рисунок 57. Пример взаимосвязи между чувствительными нервными окончаниями и клетками эпидермиса.

Раздражение клетки Меркеля приводит к освобождению из ее цитоплазмы нейротрансмиттеров и нейропептидов; результатом является стимуляция пролиферации эпителиоцитов. Данная система обеспечивает прямую связь между интенсивностью механической нагрузки и скоростью обновления эпидермиса.

Роль нейротрансмиттеров и нейропептидов в регуляции функционального состояния кожи в норме и при патологии

Нейромедиаторы и нейропептиды	Рецепторы	Источники/ <i>Клетки-мишени</i>	Роль в регуляции гомеостаза кожи
Ацетилхолин	Никотиновые (nAChR) и мускариновые (mAChR) холинорецепторы	Вегетативные нервы	Медиатор зуда и жжения при atopическом дерматите. mAChR3 вовлечены в формирование ощущения зуда.
		<i>Кератиноциты</i>	Регулирует пролиферацию кератиноцитов, их адгезию, миграцию и дифференцировку
		<i>Лейкоциты, макрофаги лимфоциты меланоциты</i>	Ингибирует экспрессию NFκB и освобождение провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, оказывая противовоспалительный эффект
Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP)	CGRP-рецептор	Сенсорные нервные окончания <i>Мишени: сосуды, лейкоциты, эндотелий, кератиноциты</i>	Трансмиссия боли (центральные механизмы), противозудный эффект CGRP стимулирует адгезию лейкоцитов и моноцитов к эндотелиальным клеткам. Вызывает вазодилатацию; усиливает отек, стимулирует освобождение TNF-α из тучных клеток. Регулирует ангиогенез и миграцию кератиноцитов.
Катехоламины	Адренергические рецепторы (AR): α _{1a} , α _{1b} , α _{2A} , α _{2B} , α _{2C} , α _{2D} , β ₁ , β ₂ and β ₃ AR	Вегетативные нервы <i>Мишени: кератиноциты меланоциты лимфоциты моноциты</i>	Снижают продукцию ИЛ-12 и усиливают продукцию ИЛ-10 в дендритных клетках. Регулируют NF-κB. Ингибирует освобождение TNF-α моноцитами. Усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов. Модулирует дифференцировку кератиноцитов и меланогенез.
Кортикотропин релизинг гормон (CRH) (опиоиды, меланокортин)	CRH-R1 и -R2	Сенсорные нервные волокна <i>Мишени: Кератиноциты тучные клетки</i>	CRH стимулирует пролиферацию фибробластов и снижает пролиферацию кератиноцитов. Стимулирует продукцию кортикостерона в фибробластах. Снижает экспрессию ИЛ-18 в кератиноцитах. CRH регулирует пигментацию, оказывает анальгетическое действие при термическом поражении кожи.

			Регулирует освобождение гистамина, цитокинов, включая ФНО- α , факторов роста, в том числе VEGF из тучных клеток. Экспрессия мРНК CRH-R2 в тучных клетках индуцируется под действием ИЛ-4. Высокая экспрессия CRH-R1 наблюдается при крапивнице и лишае.
Эндоканнабиноиды	Каннабиоидные рецепторы (CB1, CB2)	Освобождается из нервов, Т-лимфоцитов, макрофагов <i>Мишени: нервы, тучные клетки, макрофаги, кератиноциты, придатки кожи</i>	Противозудный эффект на периферии Антиноцицептивный и анальгетический эффекты. Ингибирует продукцию цитокинов (ИЛ-1) при активации специфического и неспецифического иммунитета. Снижает продукцию ИФН- γ , ИЛ-12 и активацию Th1, но стимулирует секрецию ИЛ-4 и ответ Th2-лимфоцитов;
			Усиливает рекрутирование эозинофилов, активацию дендритных клеток и В-лимфоцитов
			CB2 снижает кожный отек; CB1-ограничивает активность трансглутаминазы в кератиноцитах;
			Оказывает противовоспалительный и противозудный эффект за счет снижения продукции ИЛ-1, ФНО- α , и повышения экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ--10.
Интерлейкин-31	IL-31	Кератиноциты, сенсорные нервы	При воспалении ИЛ-31 освобождается Т-лимфоцитами, тучными клетками, индуцируя освобождение медиаторов воспаления, вызывает появление зуда
Нейрокин А (НКА) Субстанция Р (SP) Хемокин-1 (НК-1)	Тахикининовый рецептор-1, 2, 3	Сенсорные нервы, эндотелий микрососудов кератиноциты, В-лимфоциты НК-1: экспрессирует-	SP стимулирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1, активирует освобождение из тучных клеток ФНО- α , гистамина, лейкотриена B ₄ , и простагландинов (агентов, вовлеченных в появление кожного зуда и жжения). Активация центральных механизмов боли

		ся Т лимфоцитами и макрофагами	НК-1 стимулирует развитие В-клеток и IFN- γ зависимую продукцию Т лимфоцитов НКА: стимулирует в кератиноцитах экспрессию фактора роста нервов.
Галанин	Галаниновые рецепторы (1–3) (GalR1–3)	Gal: нервные волокна дермы и базального слоя эпидермиса. <i>GalR: нервные волокна</i>	Анальгетический эффект
Гистамин	Гистаминовые рецепторы 1, 2, 3 и 4 типов (H1R, H4R)	Тучные клетки <i>Мишени: чувствительные нервы, эндотелиоциты, Т-лимфоциты</i>	Вызывает зуд за счет стимуляции специфических чувствительных нервных волокон. Антагонисты H1 и H2 снижают кожный зуд, H3 стимулирует чесание Вызывает вазодилатацию и усиление проницаемости сосудов, экстравазацию плазмы (отек), стимулирует активность дендритных клеток и лимфоцитов
Фактор роста нервов (NGF), Нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), Нейротрофины (NT-3, NT-4)	Специфические рецепторы trk A: NGF; trk B: NT-4, BDNF; Trk C: NT-3	Кератиноциты, тучные клетки фибробласты, эозинофилы	Стимулирует рост нервов Уровень NGF и NT-4 повышен при атопическом дерматите Усиливает освобождение триптазы из тучных клеток
			BDNF: усиливает хемотаксис эозинофилов при атопическом дерматите и снижает апоптоз. Нейротрофины повышают чувствительность нервных окончаний и усиливают экспрессию нейропептидов и TRPV1.
			Экспрессия в тучных клетках и освобождение NGF повышается при воспалении.
			NGF увеличивает количество тучных клеток, вызывает пролиферацию и дифференцировку В лимфоцитов, а также стимулирует клетки нейронального происхождения. NT-3 ингибирует воспалительную гипералгезию.
Нейропептид Y (NPY)	Рецепторы к нейропептиду Y 1 и 2 типов	Сенсорные нервы, кератиноциты	Регуляция тока крови, вызывает рефлекторную вазоконстрикцию

Опиоиды	μ-, κ-, δ-рецепторы к опиоидам	Сенсорные нервы, кератиноциты, Т и В-лимфоциты	Противозудный эффект оказывают антагонисты μ-рецепторов (центральный эффект) и агонисты κ-рецепторов (на уровне спинного мозга). Агонисты опиоидов не провоцируют появление кожного зуда. Количество опиоидных рецепторов увеличено при atopическом дерматите.
			β-эндорфин, секретируемый кератиноцитами, вызывает периферическую аналгезию. Опиоиды индуцируют хемотаксис Т-лимфоцитов, ингибируют продукцию В-лимфоцитами IgG за счет модуляции уровня ИЛ-6.
Гипофизарный пептид, активирующий аденилат циклазу (PACAP)	PAC1R, PAC2R, PAC3R	Сенсорные и вегетативные нервы, Т клетки, макрофаги, кератиноциты, эндотелий микрососудов дермы, клетки Меркеля	Мощный вазодилататор; вовлечен в развитие отека, ощущение боли и нейродегенерацию. Уровень PACAP повышен в зонах повреждения у пациентов с псориазом. При хроническом воспалении стимулирует пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов через Th2 звено специфического иммунитета.
			Снижает способность клеток Лангерганса и дендритных клеток дермы презентировать антиген.
Проопиомеланокортин - POMC (эндорфины, энкефалины, динарфины, MCH, β-липотропин)	Опиоидные рецепторы, MC-R, ACTH-R, CRH-R	Меланоциты, кератиноциты, клетки желез и волосяных фолликулов, эндотелиоциты, клетки Лангерганса, тучные клетки, фибробласты, макрофаги	При расщеплении прогормон конвертазой (PC1, 2) из POMC образуются пептиды, модулирующие различные процессы в коже
Секретоневрин	Не известно	Сенсорные нервы	Стимулирует миграцию моноцитов, модулирует активность нейтрофилов, стимулирует эндотелиоциты
Вазоактивный кишечный полипептид (VIP)	VIPAC1R, VIPAC2R	Сенсорные и вегетативные нервы, <i>Мишени: Т лимфоциты, макрофаги,</i>	Противовоспалительный эффект; Усиливает синтез NO; Стимулирует продукцию ИЛ-10 в дендритных клетках; снижает экспрессию TLR4 и генерацию хемокинов;

		<i>кератиноциты, эндотелий микрососудов дермы, клетки Меркеля, гладкие миоциты</i>	Ингибирует продукцию ИЛ-1, ФНО- α , и МСР-1; Ограничивает апоптоз Th2-лимфоцитов; Вызывает вазодилатацию; поддерживает миграцию кератиноцитов; Регулирует кровоток
			Ингибирует реакции гиперчувствительности замедленного типа
			Вызывает зуд и усиливает ток крови в коже.

Особенности иннервации у детей

Для детей грудного возраста характерна незрелость и недостаточная дифференцировка центральных образований спинного и головного мозга. В связи с этим нервное возбуждение не реализуется в четко осознанное и хорошо локализуемое ощущение. Ребенок не может анализировать обилие раздражающих импульсов внешней среды, и его ЦНС часто находится в состоянии запредельного торможения. Вследствие этого детям грудного возраста необходим длительный сон, а детям младшего школьного возраста свойственны неадекватные реакции раздражения.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ

Источником физиологической регенерации эпидермиса является низко дифференцированные клетки, которые расположены в базальном слое эпидермиса между волосяными фолликулами (интерфолликулярный эпидермис).

Истинные стволовые эпидермальные клетки (или их резерв) расположены в зоне ложа волосяных фолликулов в тонкой коже. Маркерами эпидермальных стволовых клеток считаются p63, нестин (Nestin), фоллистатин (Follistatin) и др. Данные СК являются источником регенерации эпидермиса, сальных желез и волосяного фолликула. В условиях повреждения кожи стволовые клетки мигрируют из зоны ложа в направлении

эпидермиса краев раны и являются источником эпителизации раневой поверхности (рис. 58).

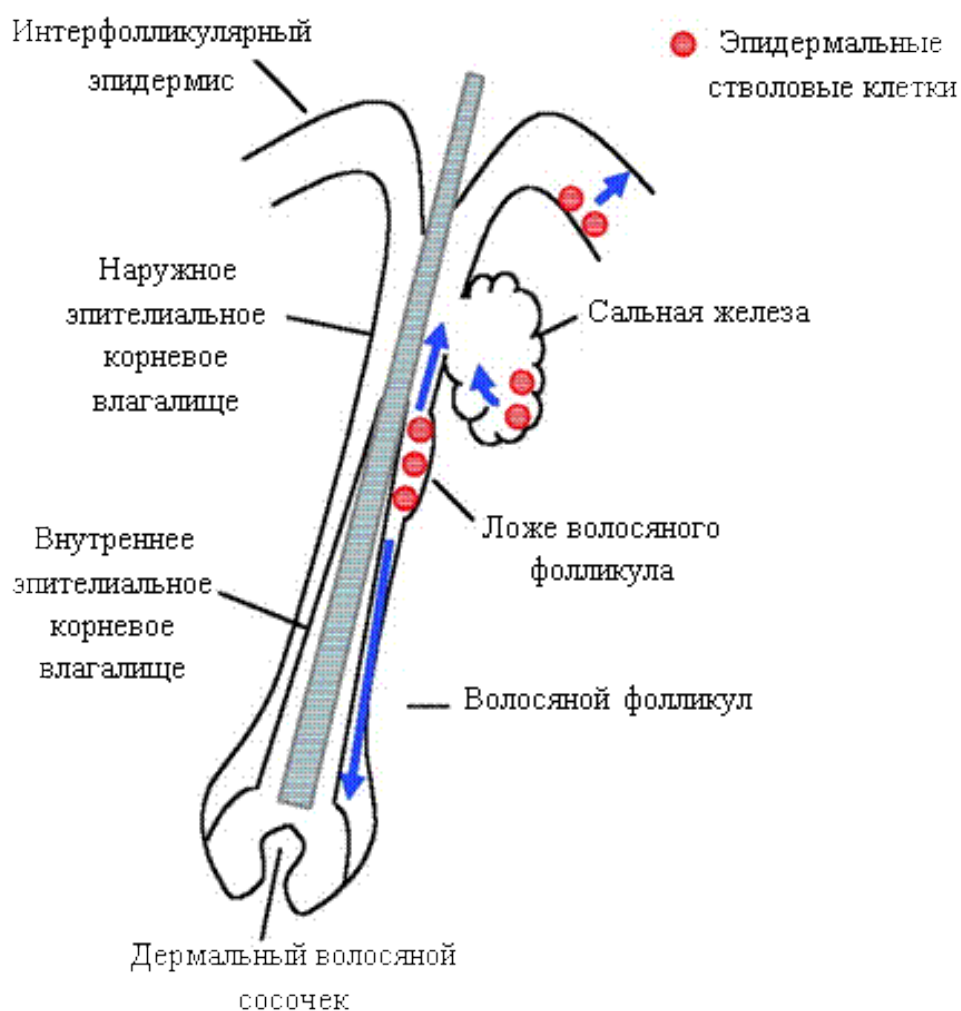


Рисунок 58. Локализация и пути дифференцировки эпидермальных стволовых клеток.

Физиологическая регенерация дермы происходит за счет деления, дифференцировки и секреторной активности фибробластов. Источником образования новых фибробластов могут быть низко дифференцированные клетки (перicyты, адвентициальные клетки). При повреждении дермы или механическом стрессе (растяжении) в дерме образуется особая популяция

клеток - миофибробласты, которые в условиях репаративной регенерации обеспечивают образование грануляционной ткани. Источником образования миофибробластов являются стволовые клетки, происходящие из красного костного мозга, перициты и резидентные фибробласты дермы. Репаративная регенерация дермы всегда сопровождается образованием новых сосудов – ангиогенезом (см. ниже).

Митотическая активность, дифференцировка кератиноцитов, миофибробластов и фибробластов, а также ангиогенез контролируются нейромедиаторами, гормонами, биологически активными веществами и факторами роста.

Так, эпидермальный фактор роста (EGF) и фактор роста кератиноцитов (KGF) стимулируют пролиферацию и миграцию кератиноцитов. Трансформирующий фактор роста (TGF β) тормозит пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, усиливает секреторную активность миофибробластов и фибробластов; фактор роста фибробластов (FGF) – стимулирует пролиферацию фибробластов и их секреторную активность. Фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF) – стимулирует образование и пролиферацию миофибробластов. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, что способствует образованию и росту сосудов.

РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС

Повреждение кожи и формирование кожной раны при действии различных факторов ведет к активации раневого процесса. Данный процесс включает несколько фаз: воспаление, пролиферации (образование грануляций и эпителизация) и ремоделирование.

Каждая из фаз характеризуется реализацией определенных процессов с участием различных клеток (табл. 7).

Таблица 7

Фазы раневого процесса и клетки

Фазы заживления ран	Процессы, лежащие в основе	Клетки-участницы
1. Воспаление	Формирование тромба Экссудация Инфильтрация	Тромбоциты Тучные клетки Лейкоциты (нейтрофилы, макрофаги)
2. Пролиферация	Развитие грануляционной ткани Ангиогенез Эпителизация	Эндотелий Миофибробласты Кератиноциты
3. Ремоделирование	Созревание эпидермиса Перестройка дермы	Кератиноциты Фибробласты, макрофаги

Участие разных клеток синхронизировано в пространстве и времени, контролируется системными и паракринными факторами и сопровождается структурными и биохимическими изменениями (рис. 59).

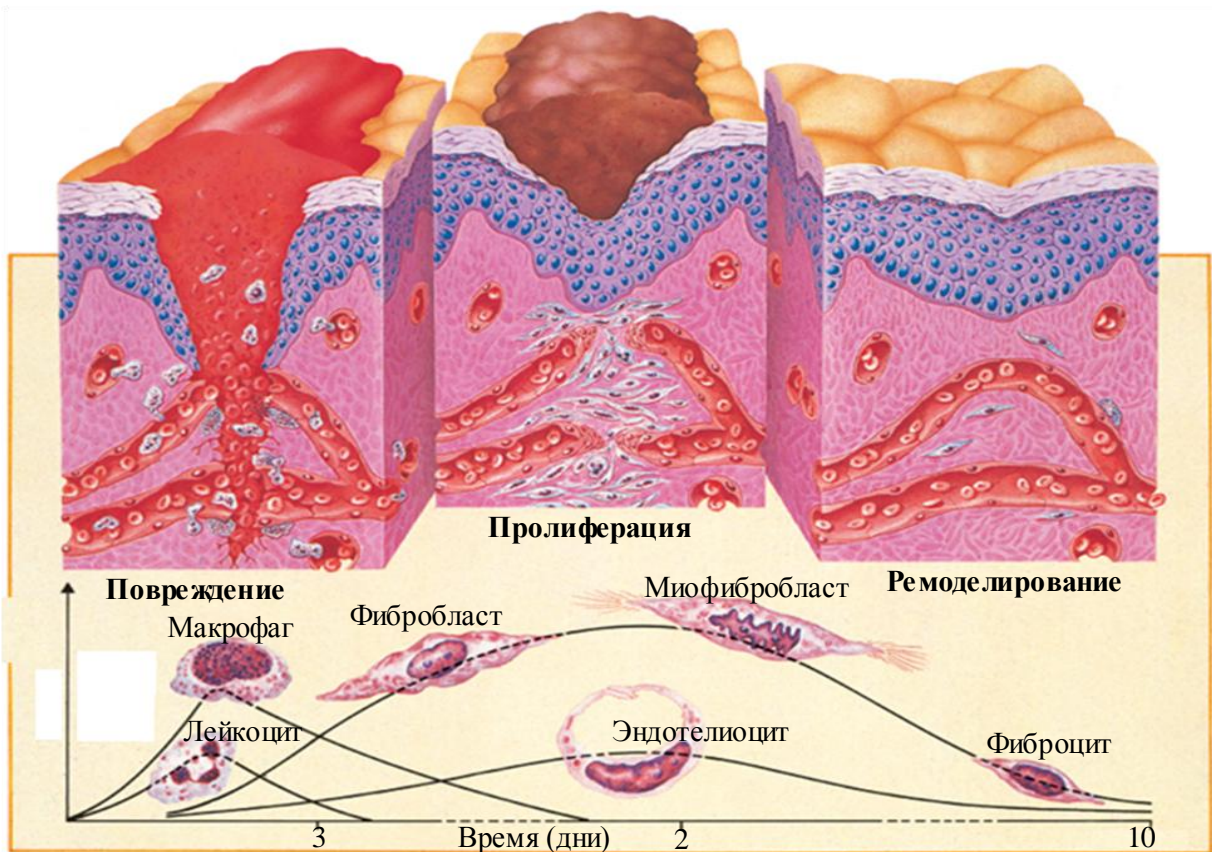


Рисунок 59. Клеточные и молекулярные основы заживления ран

КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ РЕПАРАЦИИ КОЖИ

Повреждение кожи и развитие раневого процесса сопровождается характерной сменой клеточных популяций в зоне раны.

Фаза воспаления

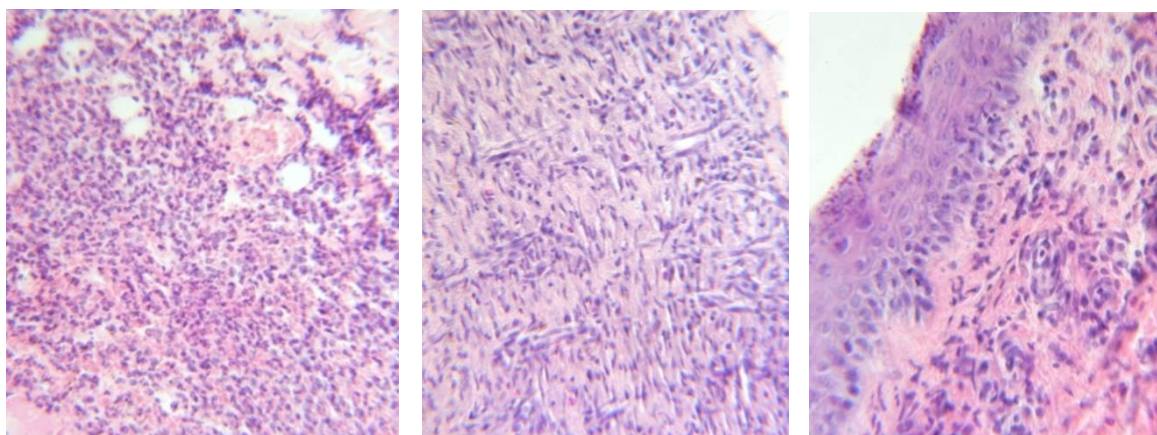
Острое воспаление после повреждения начинается с активации тромбоцитов и тучных клеток в ответ на повреждение дермы и сосудов. При этом происходит параллельная активация системы гемостаза (образование тромба для закрытия поврежденного сосуда и предотвращения кровопотери) и активация лейкоцитов. Последнее проявляется активацией эндотелия и рекрутированием нейтрофилов и моноцитов. Инфильтрация нейтрофилами обеспечивает удаление микроорганизмов, но сопровождается вторичной альтерацией – повреждением тканей активными формами кислорода при респираторном взрыве, ферментами нейтрофилов, разрушающих компоненты межклеточного вещества. Кроме того, острый воспалительный ответ сопровождается увеличением количества макрофагов (из моноцитов периферической крови), обеспечивающих не только элиминацию микробов и поврежденных клеток и тканей, но и регуляцию активности клеток и переключение с фазы воспаления на фазу пролиферации (M2 фенотип макрофагов).

Фаза пролиферации

Во время этой фазы происходит формирование грануляционной ткани и эпителизация раневой поверхности.

Грануляционная ткань содержит большое количество сосудов, и особый клеточный состав: в ней много макрофагов, плюрипотентных прогениторов (перидитов) фибробластической линии и эндотелиоцитов, выстилающих многочисленные новообразованные капилляры (рис. 60). Межклеточное вещество грануляционной ткани богато фибронектином, гиалуроновой кислотой коллагеном III типа, который позднее заменяется на коллаген I типа.

Грануляционная ткань формирует своеобразный питательный субстрат для регенерирующего эпидермиса, и позднее замещается рубцовой тканью.



А

Б

В

Рисунок 60. Морфологическое отражение разных фаз раневого процесса. А – фаза воспаления – дерма интенсивно инфильтрирована нейтрофилами, Б – фаза формирования грануляционной ткани – сопровождается формированием новых сосудов – ангиогенез, пролиферацией миофиibroбластов и секрецией компонентов межклеточного вещества. В – фаза эпителизации раневой поверхности - образующийся эпидермис тонкий, имеет сглаженную эпидермо-дермальную границу, несформированный роговой слой.

Источником формирования грануляционной ткани, заполняющей раневой дефект, являются края и дно раны. Из этих зон макрофаги, миофиibroбласты и капилляры мигрируют в сторону раны, формируя взаимосвязанные функциональные комплексы (модули заживления). Стимуляторами формирования этих модулей являются М2-макрофаги, продуцирующие широкий спектр хемокинов и факторов роста, стимулирующих образование, пролиферацию и миграцию миофиibroбластов и эндотелиоцитов.

Миофиibroбласт– клетка фибробластического ряда соединительной ткани, которая образуется преимущественно при репарации, сочетает в себе

характеристики фибробласта и гладкого миоцита. Одним из компонентов цитоскелета миофибробласта является альфа актин гладких миоцитов – α SMA (используется для идентификации миофибробластов при иммуногистохимическом исследовании). Межклеточное вещество, образуемое миофибробластами, считается незрелым вследствие дисбаланса в нем коллагенов III и I типа (в зрелой дерме доминирует коллаген I типа). Кроме того, в составе грануляционной ткани определяется большое количество гиалуроновой кислоты, фибронектин и тенасцин (характерен для эмбрионального гистогенеза). Помимо компонентов межклеточного матрикса, миофибробласты являются источником многочисленных факторов роста, стимулирующих ангиогенез и эпителизацию раны, в частности, секретируют фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста кератиноцитов (KGF), эпидермальный фактор роста (EGF).

Источником формирования миофибробластов в коже являются:

- резидентные фибробласты дермы;
- стромальные (мезенхимальные) стволовые клетки костномозгового происхождения;
- эндотелиоциты, которые могут трансформироваться в миофибробласты (рис. 61).
- перициты, расположенные вокруг сосудов микроциркуляторного русла; особенно много перицитов в гиподерме, поэтому она считается одним из основных источников прекурсоров для формирования грануляционной ткани (рис. 62);

Клиническое значение. Клеточная терапия в хирургии.

Сегодня для улучшения заживления обширных ран кожи (после ожогов, травм) используют мезенхимальные стромальные стволовые клетки, получаемые из красного костного мозга или аутофибробласты, выделяемые

из дермы кожи. Сегодня наиболее перспективным также считается получение прогениторов, выделяемых из гиподермы. Обилие в гиподерме сосудов микроциркуляторного русла, окруженных перицитами, которые являются источником формирования миофибробластов, позволяет рассматривать гиподерму как значимый источник прогениторов для клеточной терапии обширных ран (рис. 62).

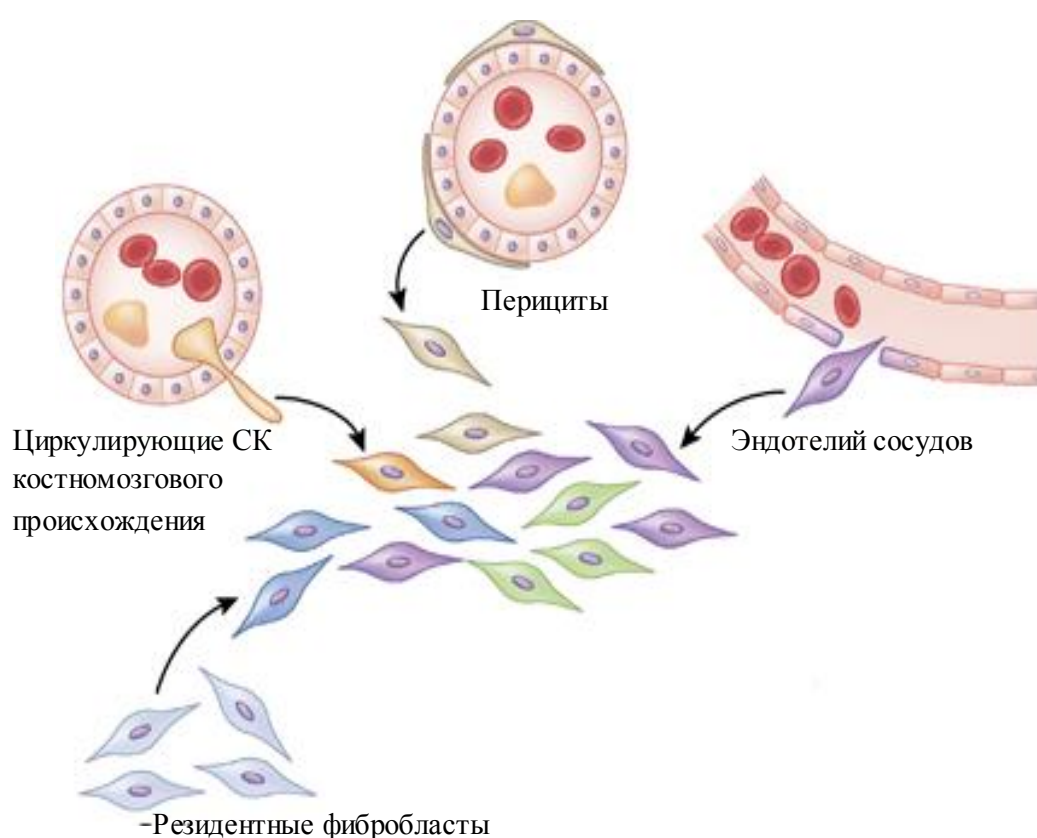


Рисунок 61. Источники формирования миофибробластов при раневом процессе в коже

Условиями образования миофибробластов являются: механическое натяжение ткани, активные радикалы кислорода, высокая концентрация оксида азота, факторы роста, включая трансформирующий фактор роста ($TGF\beta$) и фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF) (рис. 63).

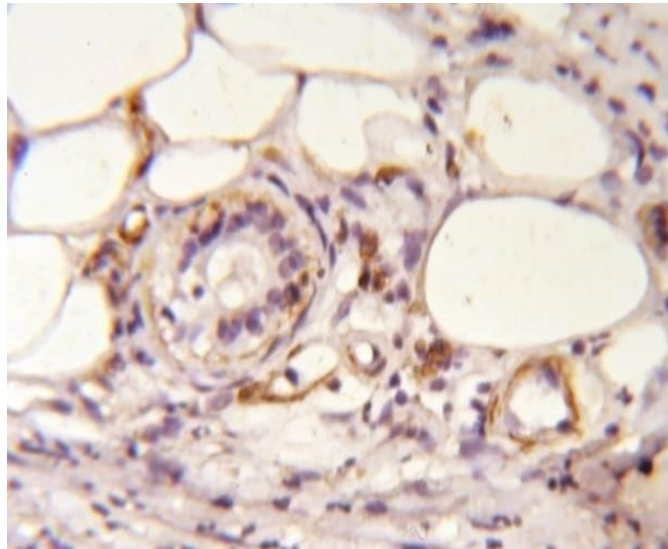


Рисунок 62. Большое количество миофибробластов в гиподерме краевой зоны раны. Иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к α -SMA.

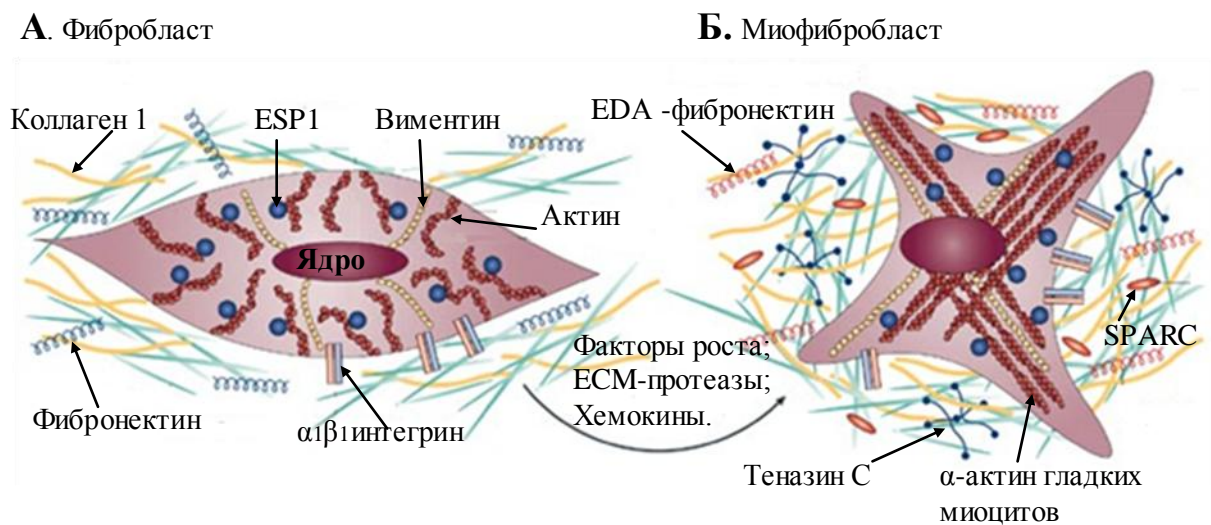


Рисунок 63. Изменение химического состава межклеточного вещества при трансформации фибробласта в миофибробласт

Большую часть этих факторов продуцируют макрофаги. Важными участниками образования миофибробластов являются также тромбоциты.

Ангиогенез

Ангиогенез считается важнейшим процессом при заживлении ран. Нарушение ангиогенеза сопряжено с тканевой гипоксией и снижением секреторной активности миофибробластов, нарушением эпителизации. Показано, что на ранних этапах эндотелиоциты продуцируют коллагеназу в ответ на ангиогенные факторы, что ведет к деградации базальной мембраны и обеспечивает возможность миграции эндотелиоцитов, которые формируют почки роста сосудов. Последующая пролиферация эндотелия ведет к формированию узких трубочек новых сосудов, направленных в сторону поверхности раны.

Эпителизация раневой поверхности

Важным фактором восстановления барьерных свойств кожи после повреждения является эпителизация ран. Последняя обеспечивается за счет миграции стволовых клеток и прогениторов, с последующей быстрой пролиферацией и миграцией кератиноцитов в зону дефекта (рис. 64).

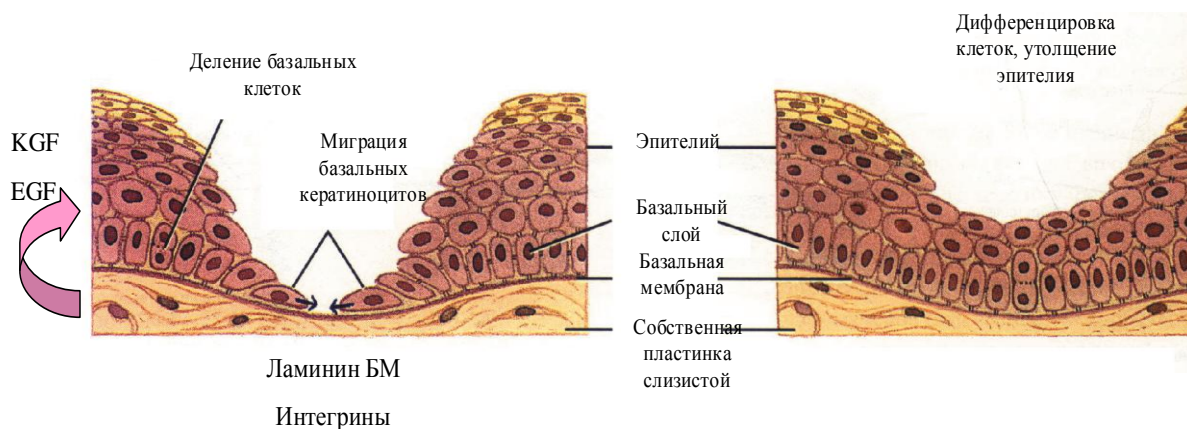


Рисунок 64. Эпителизация раневой поверхности

Эффективность эпителизации во многом зависит от формирования грануляционной ткани, которая не только обеспечивает трофику, но и является источником многочисленных факторов роста, стимулирующих пролиферацию кератиноцитов.

Регуляторы эпителизации

1) **Фактор роста кератиноцитов (KGF)** – специфический регулятор пролиферации и дифференцировки эпителия. Введение KGF вызывает утолщение эпидермиса. Регулирует экспрессию протоонкогенов, а также генов ответственных за синтез антиоксидантных ферментов. Дефицит KGF проявляется атрофией и формированием дефектов эпидермиса.

2) **Фактор роста эпидермиса (EGF) и Фактор роста фибробластов 7 (FGF7)** – регулируют пролиферацию и миграцию кератиноцитов, а в постмитотических клетках – рост и дифференцировку.

3) **Трансформирующий фактор роста α (TGFa)** – секретируется клетками эпидермиса, стимулирует секреторную активность миофибробластов и является аутокринным регулятором деления и роста кератиноцитов.

4) **Интерлейкины**, в частности, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-6 – могут стимулировать пролиферацию кератиноцитов еще в фазу воспаления, что является важным механизмом регенерации. Однако хронический воспалительный процесс и длительная цитокиновая стимуляция являются факторами риска опухолевой трансформации. Источником интерлейкинов могут быть как клетки соединительной ткани (чаще иммигранты), так и клетки эпидермиса - например, клетки Лангерганса и даже сами кератиноциты.

Помимо локальных регуляторов, на механизмы эпителизации влияют системные регуляторы, включая нейромедиаторы и гормоны.

Эстрогены вызывают ускорение пролиферации и дифференцировки кератиноцитов, а также стимулируют ангиогенез в дерме, регулируя, таким образом, трофику и репарацию кожи. При избытке данных гормонов развивается гиперкератоз эпителия. Кроме того, эстрогены стимулируют активность ферментов антиоксидантной системы. При дефиците эстрогенов увеличивается количество активных радикалов кислорода, разрушающих

биомембраны, что ограничивает регенераторные процессы в коже у женщин после менопаузы.

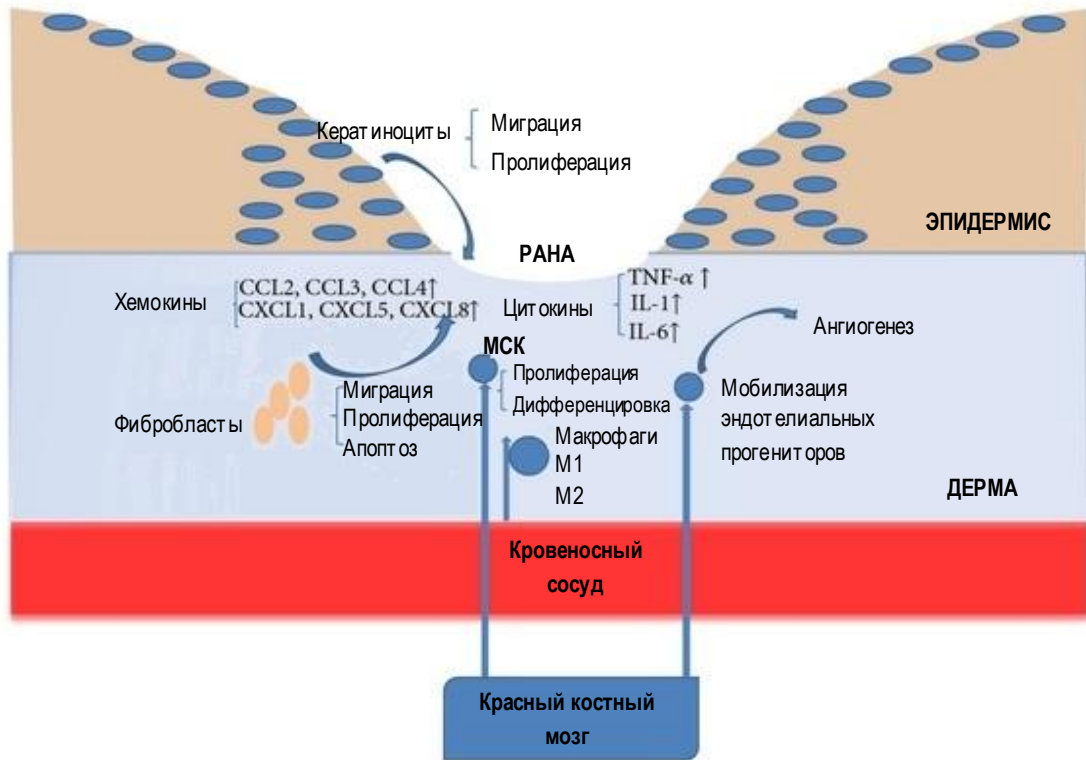


Рисунок 65. Регуляторы фазы пролиферации.

Тестостерон. В большей степени влияет на процессы дифференцировки кератиноцитов. Избыток гормона приводит к усилению кератинизации, что проявляется увеличением толщины эпителия и его рогового слоя - гиперкератозом. В дерме под влиянием тестостерона увеличивается количество активных фибробластов и повышается содержание коллагеновых волокон.

Кальциферол (витамин D3), контролирует терминальную дифференцировку кератиноцитов, оказывает также иммуномодулирующее влияние (ограничивает острое воспаление).

Глюкокортикоиды угнетают пролиферацию кератиноцитов. Кроме того, эти гормоны ингибируют анаболические процессы в клетках соединительной ткани, обладают мощным иммуносупрессивным эффектом. Применение глюкокортикоидов ведет к торможению процессов репарации.

Независимо от природы регулятора, его действие на эпидермис и конечный ответ кератиноцитов определяется наличием на клетках рецепторов и функционировании внутриклеточных сигнальных систем.

Клиническое значение. Длительно незаживающие раны кожи.

Нарушение механизмов разрешения воспаления и фазы пролиферации лежит в основе формирования длительно незаживающих ран кожи. Одной из причин данной патологии считается сахарный диабет, тяжелым осложнением которого является синдром диабетической стопы.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕРМЫ

Вариантом нарушения заживления ран является образование рубцов. Этот феномен связан с нарушением механизмов контроля объема и состава межклеточного матрикса в фазу ремоделирования.

Ремоделирование богатой клетками и кровеносными сосудами грануляционной ткани происходит постепенно и ведет к формированию рубцовой ткани. Процесс ремоделирования длительный (недели и даже месяцы), сопровождается элиминацией из внеклеточного матрикса фибронектина и накоплением коллагена I типа. Первоначально в грануляциях формируется рыхлая сеть тонких фибрилл. В последующем образуются неупорядоченно расположенные толстые пучки коллагеновых волокон. Формирование поперечных связей между коллагеновыми волокнами усиливает прочность кожи в области формирующегося рубца. При этом меняется их архитектоника по сравнению с неповрежденной кожей, что может привести к ограничению подвижности и пластичности кожи в

области рубца. Дальнейшая перестройка дермы (ремоделирование) обеспечивает восстановление нормальной архитектоники волокнистых структур межклеточного вещества. Однако, это происходит не во всех случаях и зависит от действия ряда факторов (табл. 8)

Таблица 8

Факторы, влияющие на раневой процесс

Локальные факторы	Системные факторы
Тип, размер и локализация	Состояние сердечно-сосудистой системы
Кровоснабжение	Генерализованная инфекция
Инфекция	Метаболические нарушения
Давление/смещение	Гормоны, стресс
Ионизирующее излучение, радиотерапия	Состояние иммунной системы
УФО	Возраст

К локальным факторам, ингибирующим заживление ран, относят: длительное сдавление, пересушивание/дегидратация, травматизация зоны повреждения, инфицирование раны, дефицит кислорода и питательных веществ. Системные факторы, лимитирующие динамику раневого процесса: пожилой возраст (более 65 лет), коморбидные состояния (ожирение, СД, анемия, сердечна/сосудистая недостаточность), неправильное питание, дефицит витаминов А, С, Е, В, стресс, курение.

Объем и химический состав дермы определяется балансом двух процессов: образованием матрикса соединительной ткани и его разрушением. Перестройка межклеточного вещества связана с выделением ферментов – металлопротеиназ. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство ферментов, обеспечивающих деградацию компонентов межклеточного матрикса. Выделяют секреторные и мембранно-связанные

формы MMP. Ключевыми MMP, которые участвуют в процесс ремоделирования дермы в норме и при воспалении является MMP-1, 2, 3, 9 (табл. 9).

Эффекты MMP ограничиваются действием тканевых ингибиторов (TIMP). Доказана роль дефицита MMP-1, 3, 13 и 14 в образовании рубцов. В то же время MMP-2 и MMP-9 важны для процесса эпителизации раневой поверхности. Гиперпродукция MMP играет важную роль в метастазировании злокачественных опухолей.

Клиническое значение. Виды заживления ран. Различают два вида заживления ран: первичным и вторичным натяжением. Это обусловлено характером повреждающего агента, степенью инфицирования раневой поверхности, особенностями индивидуальной реактивности организма.

Таблица 9

Металлопротеиназы

<i>Вид молекул</i>	<i>Субстраты</i>	<i>Стимуляторы/ ингибиторы</i>	<i>Клетки, которые секретируют MMP</i>
MMP-1 (колагеназа)	Коллаген I, III, VII, VIII, X типов	Цитокины / TIMP	Фибробласты Кератиноциты
MMP-2 (желатиназа А)	Денатурированный коллаген (желатины), нативный коллаген IV, V, VII тип, эластин, фибронектин	Плазмин, Простагландин E2 Факторы росту, цитокины, / глюкокортикоиды TIMP-2,	Макрофаги
MMP-3 (стромелизин)	Коллаген IV типа, протеогликаны, фибронектин, ламинин и эластин.	Цитокины, VEGF, FGF /TIMP-3, ретиноиды, глюкокортикоиды	Фибробласты
MMP-9	Коллаген IV типа, протеогликаны, фибронектин, эластин	Провоспалительные цитокины, (VEGF) Фактор роста фибробластов (bFGF) / TIMP-1, TGFβ, ретиноиды, глюкокортикоиды	Лейкоциты, макрофаги кератиноциты

Заживление первичным натяжением – при данном виде заживления края соприкасаются, это наиболее совершенный вид регенерации, происходит в короткие сроки с образованием тонкого, прочного рубца (рис. 66).

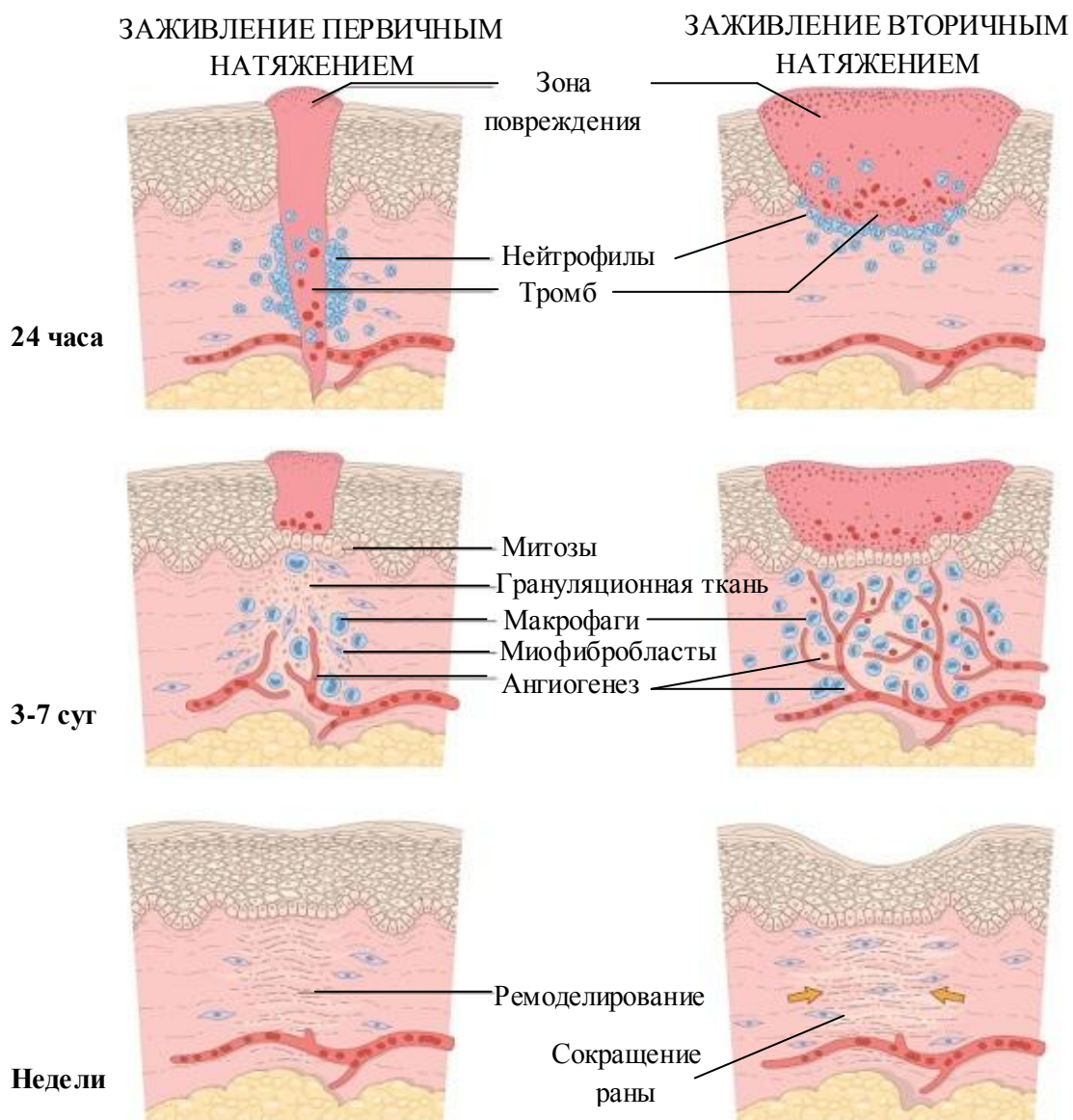


Рисунок 66. Сравнительная характеристика процесса заживления первичным и вторичным натяжением.

Первичным натяжением заживают асептические операционные раны, а без наложения швов – поверхностные раны небольших размеров с

незначительным расхождением краев. Заживление первичным натяжением не вызывает осложнений, функциональные изменения кожи незначительные.

Заживление вторичным натяжением происходит в случае дефицита тканей в области раны. Наличие в ране инородных тел, некротизированных тканей, а также авитаминозы, диабет, лучевая болезнь, кахексия затрудняют регенерацию тканей и приводят к заживлению раны вторичным натяжением. Сроки очищения раны варьируют – от 6—7 дней до нескольких месяцев. По мере очищения раны происходит образование грануляционной ткани, на месте которой после эпителизации часто формируется рубцовая ткань. Рубец (лат. *cicatrix*, -icis, f.) — плотное соединительнотканное образование, возникающее вследствие избыточного накопления коллагеновых волокон. Морфологически рубцовая ткань состоит преимущественно из толстых пучков коллагеновых волокон и отличается от тканей, которые она замещает. Например, рубцы на коже более чувствительны к ультрафиолетовому излучению, и в них не восстанавливаются потовые железы и волосяные фолликулы. По количеству новообразованной ткани рубцы на коже подразделяются на гипертрофические и атрофические. Формирование рубцов связано с особенностями процессаремоделирования и механизмами регуляции объема матрикса в зоне раны.

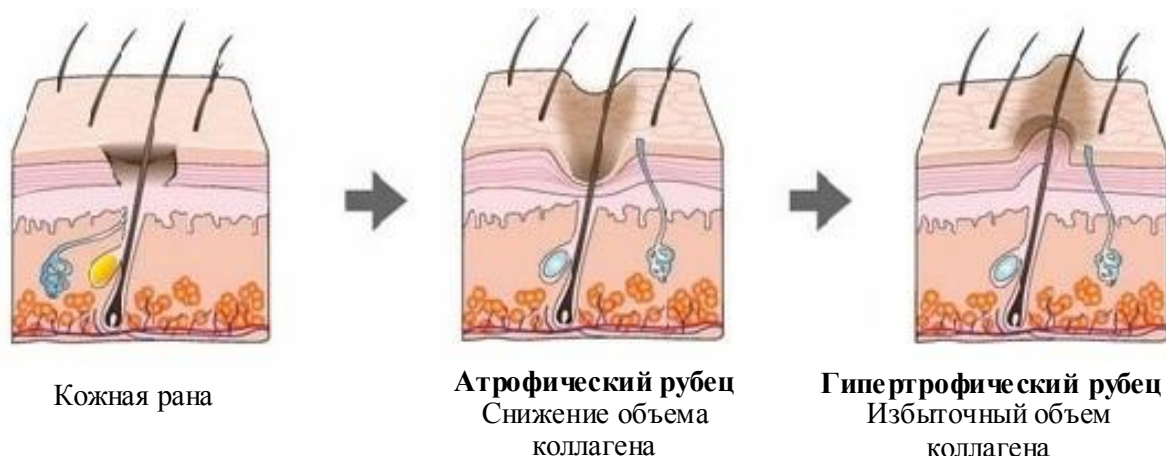


Рисунок 67. Виды рубцов кожи после заживления раны вторичным натяжением.

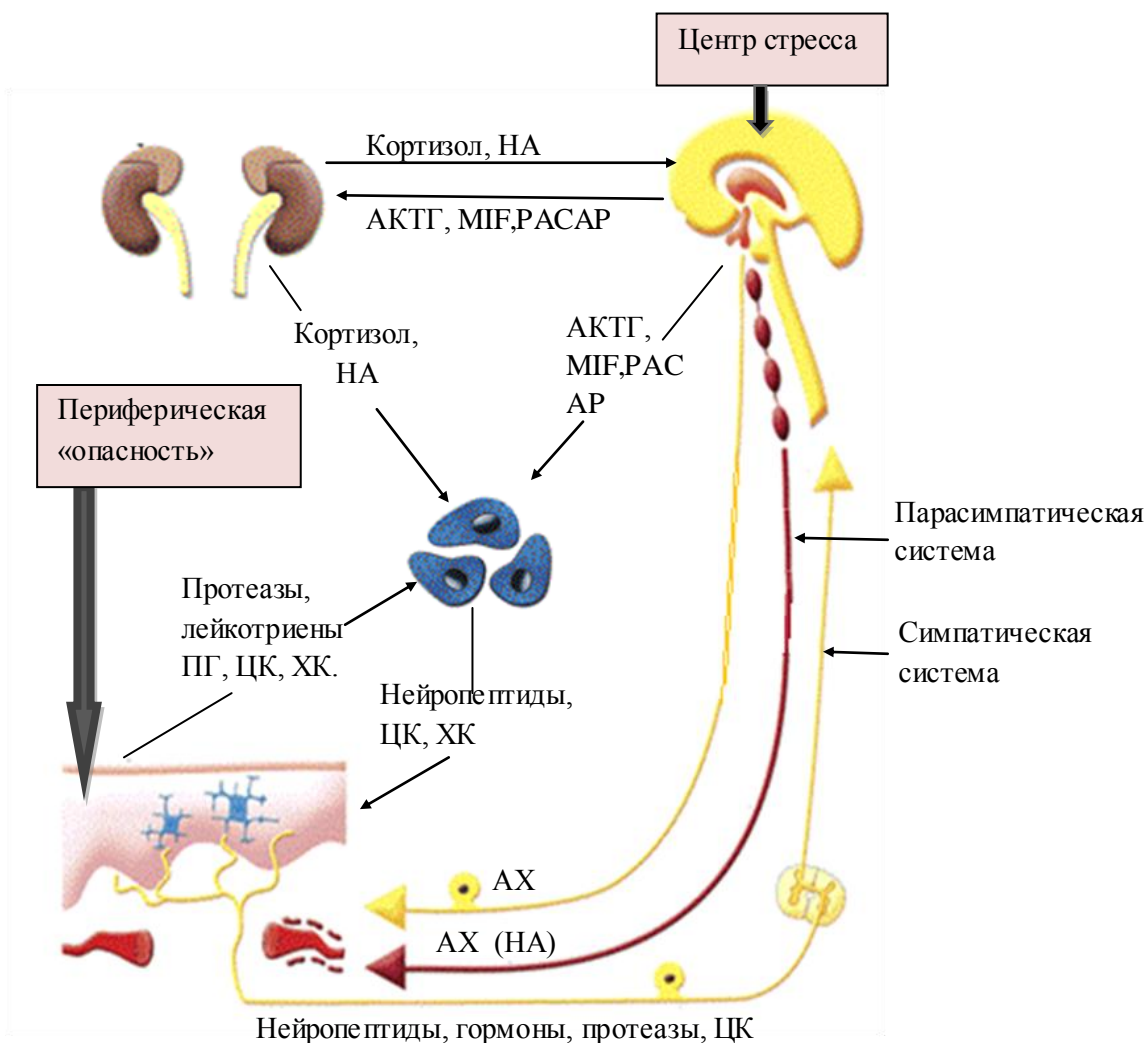
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ

С возрастом строение кожи изменяется - происходит уменьшение толщины ее слоев, сглаживание эпидермо-дермальной границы, появление морщин, снижение тургора и эластичности. Параллельно уменьшается секреторная активность сальных желез и усиливается сухость кожи.

Эти процессы связаны с замедлением пролиферации кератиноцитов эпидермиса и фибробластов, при этом уменьшается толщина сосочкового слоя с соответствующим ограничением трофики эпидермиса. Изменение количества межклеточного вещества дермы сопровождается изменением свойств кожи. Так, уменьшение количества эластических волокон приводит к потере эластичности кожи, тогда как ограничение объема протеогликанов и сульфатированных гликозаминогликанов сопровождается снижением тургора кожи и появлением морщин. С возрастом снижается секреторная активность фибробластов, однако повышается секреция ферментов деградации матрикса – ММР. Это ведет к уменьшению объема матрикса, нарушению архитектоники волокон и снижению толщины слоев кожи, уменьшается ее тонус и эластичность.

Общий вид кожи отражает здоровье организма

Учитывая многочисленные функции кожи и связи с различными органами и регуляторными системами организма, ее можно рассматривать как «зеркало» состояния организма. В этой связи нарушение функции органов и/или регуляторных систем может привести к развитию заболеваний кожи (рис. 68). Этиологические факторы заболеваний кожи можно разделить на 3 группы:



НА – норадреналин, АХ – ацетилхолин
 ПГ – простагландины, ЦК – цитокины
 ХК – хемокины, АКТГ – адренокортикотропный гормон
 МИФ – фактор ингибирующий миграцию макрофагов
 РАСАР – гипоталамическая аденилатциклаза активирующая пептид

Рисунок 68. Роль стресса в нарушении структурного гомеостаза кожи.
 Стресс ассоциирован с активацией симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарной систем, сопровождается освобождением нейро-медиаторов и нейропептидов, активацией тучных клеток, продуцирующих цитокины, хемокины, простагландины и лейкотриены. Результатом этого является изменение тонуса сосудов, модуляция активности антиген-презентирующих клеток, и как следствие – сдвиг в работе иммунной системы, ассоциированной с кожей.

- **1-ю группу** составляют заболевания и изменения внутренних органов, которые непосредственно ведут к возникновению дерматоза, например нарушения обмена веществ, обуславливающие кальциноз или ксантомадоз кожи; патология органов кроветворения, связанная с лейкемическими высыпаниями и др.; генетические изменения, проявляющиеся врожденными заболеваниями, например ихтиозом, кератодермиям, буллезному эпидермолизу и др.
- **2-ю группу** составляют факторы риска, т.е. факторы (заболевания внутренних органов, нарушение обмена веществ, генетические факторы, хронические инфекции, переохлаждение и многие другие), вызывающие предрасположенность (фон) для развития заболеваний кожи. Так, гипергликемия при сахарном диабете создает предпосылки для развития фурункулеза и нарушения процессов заживления ран; переохлаждение приводит к обострению рецидивирующего герпеса, аллергических васкулитов и т.д. К этой группе относится наследственная предрасположенность, в частности дерматозу. Генетические дефекты, которые передаются от родителей детям, проявляются особенностями обмена веществ, внутриклеточными биохимическими изменениями и другими признаками, что обуславливает восприимчивость к развитию кожных заболеваний. Однако эта склонность далеко не всегда реализуется в болезнь и зависит от дополнительного действия патогенетических факторов, реализующих эту предрасположенность.
- **3-ю группу** объединяют так называемые разрешающие факторы, на 1-е место среди которых следует поставить стресс. Стресс характеризуется нервным напряжением и включает совокупность всех неспецифических реакций организма (сосудистых, нейроэндокринных, иммунных). Естественно, что данные реакции затрагивают все органы и системы в организме и, конечно, кожу. Именно со стрессом многие дерматологические болезни связывают начало псориаза, гнездовой алопеции, крапивницы и пр.

СОДЕРЖАНИЕ

	СТР.
Предисловие	2
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКРОВОВ ТЕЛА	5
ОСНОВЫ ГИСТОЛОГИИ КОЖИ	5
ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ	6
ЗОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КОЖИ	8
СТРОЕНИЕ ЭПИДЕРМИСА	10
КЕРАТИНОЦИТЫ	10
КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА	12
МЕЛАНОЦИТЫ	13
КЛЕТКИ МЕРКЕЛЯ	14
СЛОИ ЭПИДЕРМИСА	15
ЭПИДЕРМО-ДЕРМАЛЬНАЯ ГРАНИЦА	19
СТРОЕНИЕ ДЕРМЫ	21
СЛОИ ДЕРМЫ	22
КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ДЕРМЫ	23
Фибробласты	24
Тучные клетки	26
Макрофаги	29
Дендритные клетки	31
Лимфоциты	32
МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО ДЕРМЫ	33
Основное аморфное вещество дермы	33
Волокна дермы	37
АРХИТЕКТОНИКА ВОЛОКОН ДЕРМЫ	43
СТРОЕНИЕ ГИПОДЕРМЫ	46
ПРОИЗВОДНЫЕ КОЖИ.	49
КОРЕНЬ ВОЛОСА – МИКРОМОДУЛЬ КОЖИ	49
САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ	57
ПОТОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ	61
НОГОТЬ	64
ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ КОЖИ	67

ФУНКЦИИ КОЖИ	67
СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ЗАЩИТНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ	67
МЕХАНИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА	68
Факторы механической резистентности	68
Обновление эпидермиса как фактор защиты	71
ЗАЩИТА ОТ УЛЬТРАФИОЛЕТА	74
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА	78
Реакция макрофагов на повреждение	80
Роль адипоцитов в регуляции макрофагов	83
Роль тучных клеток в иммунной защите кожи	87
СИСТЕМА СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ КОЖИ	89
УЧАСТИЕ КОЖИ В ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ	95
ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ	97
СЕНСОРНАЯ ФУНКЦИЯ КОЖИ	103
РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖИ	116
РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС	119
КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ РЕПАРАЦИИ КОЖИ	121
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ	132
Общий вид кожи отражает здоровье организма	133
СОДЕРЖАНИЕ	134