

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОРЛОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
УНИВЕРСИТЕТА
ОМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ОМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР СО РАМН
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«РЕТИНОИДЫ»

В.И. Ноздрин, С.А. Барашкова, В.В. Семченко

КОЖА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Рекомендуется учебно-методическим объединением
по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов
России в качестве учебного пособия
для студентов медицинских вузов

Глубокоуважаемому
и дорогому
Сергею
Семёнову Сергею
он авторов
В.Семёнов

Омск-Орел - 2005

УДК 611.77-018+612.79
ББК 48.728
Н 782

В.И. Ноздрин – доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии естественных наук, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института Орловского государственного университета, директор фармацевтического научно-производственного предприятия «Ретиноиды».

С.А. Барашкова – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Омской государственной медицинской академии.

В.В. Семченко – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент СО АН ВШ, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Омской государственной медицинской академии, руководитель научно-исследовательской лаборатории гипоксических повреждений мозга и нейрореабилитации Омского научно-исследовательского центра СО РАМН, научный руководитель центра экстренной неврологии Омской городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, консультант отделения нейротравмы-реанимации Омской городской клинической больницы №1.

Рецензенты:

В.Д. Новиков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Новосибирского государственного медицинского института.

А.В. Павлов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Ярославской государственной медицинской академии.

А.Н. Яцковский – доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В. Кожа и ее производные: Учебное пособие. – Омск-Орел: Омская областная типография, 2005. – 192 с.

Учебное пособие содержит современные сведения о строении и функционировании кожи и ее производных, описаны этапы их гистогенеза. В пособие включены разделы, характеризующие межклеточные и межтканевые взаимодействия структур кожи в воспалительных и иммунных реакциях, подробно освещены вопросы рецепторного взаимодействия клеток. Пособие хорошо иллюстрировано, предназначено для студентов высших учебных медицинских заведений и может быть полезно клиницистам, научным работникам, аспирантам.

ISBN 5-87367-056-0

© В.И. Ноздрин, С.А. Барашкова, В.В. Семченко, 2005
© Омская государственная медицинская академия, 2005
© ФНПП «Ретиноиды», 2005

ПРЕДИСЛОВИЕ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Омской государственной медицинской академии в течение многих десятков лет занималась исследованием реактивных свойств кожи. Воспалительная реакция соединительнотканых структур кожи, развивающаяся в ответ на воздействие различных факторов, явилась предметом пристального изучения одного из основателей кафедры – профессора В.Г. Елисеева, его учеников и последователей – профессоров А.А. Никифоровой, Г.Г. Кондратьева, Ф.И. Колпакова, А.Ф. Суханова, О.Д. Мядельца. Тематику научных исследований одного из авторов настоящей работы руководителя научно-производственного предприятия «Ретиноиды» профессора В.И. Ноздрина предопределила прослушанная им на первом курсе лекция В.Г. Елисеева.

Предлагаемое учебное пособие, которое учитывает не только ставшие классическими представления о гистофизиологии кожи, но и аккумулирует новые данные, адресовано тем, кто хочет знать гистологию поглубже или собирается стать дерматологом.

В связи со значительными достижениями в области иммунологии заметно расширились представления об участии кожи в иммунных реакциях. Эти сведения, получившие отражение в настоящем пособии, могут послужить отправной точкой для появления у студентов-кружковцев, аспирантов и молодых ученых «первых ласточек» – идей и результатов по созданию лекарственных средств кожного действия с принципиально иной (иммуномодифицирующей) специфической активностью.

В учебном пособии изложены вопросы физиологической и репаративной регенерации кожи, освещено современное представление о гистофизиологии сальных и потовых желез, волоса, цикле его роста и многое другое.

Мы искренне благодарны за критическое прочтение текста, которое позволило улучшить представленную работу рецензентам профессору В.Д. Новикову, профессору А.Н. Яцковскому, профессору А.В. Павлову, а также кандидату медицинских наук доценту Т.А. Белоусовой и кандидату медицинских наук Е.Д. Сергеевой.

В.И. Ноздрин, С.А. Барашкова, В.В. Семченко

ГЛАВА I

ГИСТОФИЗИОЛОГИЯ КОЖИ



Покровы кожные! Дермальный мир!
Творца безумного творенье.
На что его он сотворил?!
К чему сие произведение??!

О. Вильчинский

Кожа является жизненно важным органом, формирующим покровы тела, опосредующий влияния внешней среды на организм, полифункционально обеспечивающий поддержание постоянства внутренней среды организма в постоянно изменяющихся условиях внешней и внутренней среды. Быстро и точно реагируя на значимые для организма изменения внешней среды, кожа, вместе с тем, отражает состояние многих внутренних органов. Это делает кожу объектом внимания врачей, занимающихся не только проблемами дерматологии.

Являясь единой системой, кожа представляет собой объединение сложных, различающихся строением, источниками эмбрионального развития и выполняемыми функциями тканевых образований. Кожные покровы функционально объединяют: эпидермис, образованный многослойным плоским ороговевающим эпителием, дерму, образованную рыхлой и плотной неоформленной волокнистой соединительной тканью, функционально связанную с кожей гиподерму, представленную жировой тканью. В состав кожи входят производные эпидермиса – сальные и потовые железы, волосы, ногти, а у животных – рога, копыта, когти, перья. Производными эпидермиса являются и молочные железы. Однако, учитывая значительную эндокринную зависимость молочных желез от половой системы, их рассматривают вместе. В справочной и учебной литературе сведения о гистофизиологии половой системы и молочных желез, как правило, располагаются в одном разделе.

1. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ КОЖИ



С рождения пожизненно играть изволь
Тебе предписанную биологическую роль.

О. Задорожная

Значение кожи трудно переоценить. Она «оповещает» организм об изменениях внешней среды, способных вмешаться в функционирование внутренних органов и формирует или запускает в ответ на оцениваемый ею раздражитель защитные реакции.

Большое разнообразие внешних воздействий требует от кожных покровов формирования специализированных систем защиты. Вместе с тем, ряд защитно-приспособительных реакций кожи носят характер универсальных, что облегчает выполнение кожей гомеостатических функций.

Функция механической защиты обеспечивается слоем полностью ороговевших, мертвых клеток, расположенных на поверхности кожи, прочностью и эластичностью волокнистого состава дермы, амортизационными свойствами подкожной жировой клетчатки.

Имея на поверхности слои ороговевших клеток, прочно связанных друг с другом, кожа выполняет роль барьера, непроницаемого для многих патологических агентов, в том числе микроорганизмов. Противомикробная защита организма кожей также обеспечивается иммунокомpetентными системами эпидермиса и дермы, поддержанием pH поверхности кожи в пределах 4,2–5,8, антагонизмом нормальной и патогенной микрофлоры.

В целом, кожа рассматривается как орган с выраженными иммунологическими функциями. В коже реализуется широкий спектр иммунных реакций, протекают почти все известные виды иммунопатологических процессов и иммунного воспаления. Кожа является одновременно и центральным, и периферическим органом кроветворения. Иммунные реакции совершаются в коже в фило- и онтогенезе в связи с пограничностью ее положе-

жения, постоянным контактом с антигенами внешней и внутренней среды. Основными участниками иммунных реакций в коже являются макрофаги, клетки Лангерганса, эпидермальные, дермальные и гиподермальные лимфоциты, тканевые базофилы, гранулоциты крови, кератиноциты и, опосредованно, все клетки соединительной ткани дермы и гиподермы. В целом, на любое антигенные воздействие или воздействие, сопровождающееся повреждением структур кожи, формируется активная ответная реакция, в которой задействованы практически все системы кожных покровов.

Способность кожи синтезировать в ответ на ультрафиолетовое облучение коричневый пигмент – меланин – обеспечивает противоволневую резистентность подлежащих тканей, предотвращает развитие постлучевых мутационных изменений. В то же время, ультрафиолетовое облучение активирует образование витамина D.

Секрет сальных желез образует жировую смазку, предотвращающую физические, химические, биологические и другие виды повреждений. Потовые железы, выделяя от 500 мл секрета в сутки и более, участвуют в водно-солевом обмене, обеспечивают метаболизм лекарственных соединений, выделение некоторых ядов. Результатом деятельности сальных и потовых желез кожи, а также биохимических реакций, протекающих в эпидермисе, является формирование кислотной мантии Маркионини. Кислотная мантия формирует сильную буферную систему, поддерживающую стабильные значения кислотности в области рогового слоя, что обеспечивает защиту кожи от действия кислот и щелочей, определяет характер ее микрофлоры. Кожа участвует и в общем обмене веществ, подчиняясь эндокринным воздействиям и регулирующему влиянию вегетативной нервной системы. На долю кожи приходится около 2% всего газообмена. Так, в среднем за сутки через кожу выделяется до 10-15 г углекислого газа, а поглощается до 3-5 г кислорода. Газообмен через кожные покровы усиливается при увеличении физической нагрузки, при повышении температуры окружающей среды, при увеличении атмосферного давления, при воспалительных заболеваниях кожи.

Густое сплетение сосудов микроциркуляторного русла позволяет коже депонировать до 1 литра крови. Сосудистая система в единстве с сетью терморецепторов, потовыми и сальными железами, жировой тканью гиподермы, мышцами, поднимающими волос, обеспечивает терморегуляторную функцию кожи.

Количество и распределение подкожной жировой клетчатки влияет не только на выполнение кожей терморегуляторной и метаболической функций, функции амортизации механических воздействий, но и играет формообразующую роль. Плотность распределения и разнообразие нервных окончаний позволяет расценивать кожу в целом, как рецептивное поле, оповещающее нервную систему об изменениях внешней среды и состоянии самих кожных покровов.

Разнообразие выполняемых кожей функций не означает их абсолютного выполнения. Кожа функционирует в определенных пределах. При повышении требований, предъявляемых к барьерино-защитным механизмам кожи, она может повреждаться, допуская агрессивные воздействия к подлежащим тканям. В целом кожу можно рассматривать как жизненно важный полифункциональный орган.

В последующих главах мы будем детально рассматривать участие различных клеточных и неклеточных структур в обеспечении функционирования сложного многокомпонентного единства – кожи.

2. ЭПИДЕРМИС



Бессмертия нет, а слава только дым.
И надыма хоть на сто поколений,
Но где-нибудь ты сменишься другим
И все равно исчезнешь, бледный гений.

И. Сельвинский

Эпидермис образован многослойным плоским ороговевающим эпителием, располагается в коже поверхностно. Именно эпидермис первым сталкивается с изменениями внешней среды,

поэтому от его готовности оценить значимость воздействия для организма, возможности его отразить или оповестить о нем подлежащие ткани и организм, в целом, зависит благополучие всего организма. С другой стороны, эпидермис является видимой частью кожи, доступной для осмотра или проведения медицинских манипуляций. Анализ состояния эпидермиса представляет интерес для врачей практически всех специальностей. Рельеф поверхности эпидермиса является предметом исследования специалистов-дерматологов и, в некоторых случаях, правоохранительных органов.

Площадь поверхности тела человека составляет в среднем 1,5–2 м². Однако, некоторые медицинские вмешательства иногда требуют точной оценки этого показателя. В таких случаях можно пользоваться формулой:

$$\text{Log } S = 0,425 \text{ Log } W + 0,725 \text{ Log } H + 1,8964,$$

где S – площадь, выраженная в квадратных сантиметрах, W – масса тела в килограммах, H – рост в сантиметрах.

В структуре общей площади на долю каждой ноги приходится по 18%, каждой руки – 9%, на голову – 9%, на туловище – 37%.

Поверхность эпидермиса не является абсолютно гладкой и имеет характерную макро- и микроскопическую картину. Варианты рисунков кожи подушечек пальцев связаны с возрастом, полом и различаются, соответственно зонам тела. Основные варианты папиллярных узоров являются индивидуальными, заключаются в неповторимой совокупности характеризующих ее признаков (соотношение формы борозд и гребешков). Образуясь на 3–4-м месяце эмбрионального развития, они сохраняются в течение всей жизни. Наличие на поверхности кожи совокупности индивидуальных признаков дает возможность правоохранительным органам или судебным медикам идентифицировать конкретное лицо не только по следам рук (ладоней), отпечаткам стопы, но и по следам губ, лба, носа. В криминалистической практике известен случай идентификации человека по следу от предплечья, оставленному на стеклянной столешнице.

Поскольку в поверхностных слоях эпидермиса ферментативные процессы преобладают над окислительными, процесс

аутолиза в трупном эпидермисе протекает медленно и развивается в более поздние сроки по сравнению с остальными слоями кожи. Это дает возможность использовать изучение индивидуального рисунка кожи для идентификации неопознанных трупов, подвергшихся значительным гнилостным изменениям.

Являясь поверхностным слоем, эпидермис в значительной степени определяет цвет кожных покровов, имеющий топографические, возрастные, сезонные, расовые различия. Цвет кожи может меняться при различных заболеваниях, что облегчает их диагностику. В норме более пигментирована кожа мошонки, сосков, области анального отверстия. Ладонная и подошвенная поверхности практически не пигментированы. Наружная поверхность верхних конечностей более пигментирована, чем внутренняя. Кожа спины более пигментирована, чем кожа живота.

В эмбриогенезе эпидермис развивается из эктодермы. До 3-й недели он образован одним слоем плоских недифференцированных клеток. К этому периоду, при активном участии эктодермальных и мезодермальных клеток, начинает формироваться базальная мембрана. В ней различимы темная и светлая пластиинки. К светлой пластиинке подрастают заякоривающие фильтаменты.

К 4-й неделе эмбриогенеза эпидермис становится двухслойным и состоит из базального слоя и перидермы. В период образования двухслойности эпидермиса в светлой пластиинке начинает формироваться суббазальная плотная пластиинка. В результате высокой митотической активности как базальных, так и перидермальных клеток к 11-й неделе эмбриогенеза формируется промежуточный слой. Клетки базального слоя в этот период начинают формировать контакты с базальной мембраной по типу полудесмосом. Сначала появляется электронноплотная пластиинка прикрепления с внутренней стороны базальной части цитолеммы. Одновременно из подлежащей соединительной ткани в темную суббазальную пластиинку продолжают врастать коллагеновые волоконца.

На 11-й неделе эмбрионального развития начинается миграция в эпидермис меланоцитов. Они формируют отростки, про-

никающие между кератиноцитами, но десмосомы между меланоцитами и кератиноцитами в этот период еще не формируются. В период с 12-й до 15-й недели на наружной поверхности перидермальных клеток формируются глобулярные выросты – «пузыри». С 16-й по 26-ю неделю эмбрионального развития происходит деструкция перидермальных клеток, сопровождающаяся отшнуровкой глобулярных выростов, пикнотическими изменениями ядер перидермальных клеток с последующим их слущиванием. Полное исчезновение перидермы совпадает с появлением рогового слоя (в начале 6-го месяца эмбриогенеза). В ходе дальнейшего развития толщина промежуточного слоя эпидермиса увеличивается, в нем выделяются шиповатый и зернистый слои, появляются признаки ороговения (кератогиалиновые гранулы, тонофиламенты). Между эпидермальными клетками активно формируются контакты по типу десмосом.

2.1. Кератиноциты

Основной дифферон эпидермиса формируют кератиноциты, имеющие эктодермальное происхождение. Образуясь в слоях, прилежащих к базальной мемbrane, эти клетки мигрируют в поверхностные слои. По мере удаления от базальной мембраны клетки дифференцируются и ороговевают, формируя на поверхности эпителия роговой слой.

Основная роль кератиноцитов состоит в предотвращении или снижении влияния на организм вредных воздействий внешней среды, то есть в выполнении барьерной функции. Барьерная функция обеспечивается двумя основными приспособлениями. Постепенно дифференцируясь и ороговевая, кератиноциты формируют на поверхности эпителиального пласта слой мертвых роговых чешуек. Они способны сохранять связь с пластом, создавая непрерывный механический барьер, даже при значительных внешних воздействиях, что позволяет в значительной степени «экономить» расход живых клеток. Барьерная функция выполняется и ростковыми слоями, клетки которых связаны

очень прочными межклеточными контактами. Вместе с тем, слущивание с поверхности эпителия омертвевших роговых чешуек тоже носит защитно-приспособительный характер. Слущиваясь, кератиноциты санируют поверхность кожи, освобождая ее от излишнего микробного присутствия. Кроме того, роговой слой создает гидрофобный экран, препятствующий проникновению через кожу водных растворов из внешней среды в организм и наоборот.

Исследования последних лет показывают, что кератиноциты могут принимать активное участие в иммунных реакциях. Так, например, они обладают способностью к фагоцитозу. Поглощаемый материал переваривается при участии лизосом, наибольшее количество которых определяется в клетках шиповатого и зернистого слоев. Фагоцитарная активность кератиноцитов усиливается при антигенном воздействии или при reparативной регенерации эпителиального пласта. Предполагается, что расщепленный до иммуногенной формы антиген может презентоваться кератиноцитами иммунокомпетентным клеткам. Кератиноциты при этом секретируют ИЛ 1 (интерлейкин-1, эпидермальный тимоцитоактивирующий фактор), он является хемоаттрактаном не только для Т-лимфоцитов, но и для нейтрофильных лейкоцитов. Т-лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, макрофаги, эозинофилы активируются также выделяемым кератиноцитами ИЛ 8 (интерлейкин-8). Увеличение выработки кератиноцитами ИЛ 8 лежит в основе формирования псориатических высыпаний.

Кератиноциты, находящиеся на разных уровнях дифференцировки и имеющие разную степень ороговения, разноудалены от базальной мембранны и определяют горизонтально-послойную стратификацию эпителиального пласта. Традиционно в составе эпидермиса выделяют базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой слои. В зависимости от их выраженности различают толстую и тонкую кожу (хотя подразумевается только толщина эпидермиса). Толстая кожа располагается в участках, подверженных значительной механической нагрузке, как правило, это ладони и подошвы. В толстой коже хорошо различимы все слои эпидермиса, роговой слой достигает толщины

500 мкм и более. Тонкая кожа покрывает практически все участки кожи, за исключением стоп и ладоней, не содержит блестящего слоя, а ее роговой слой образован 2–3 этажами корнеоцитов (роговых чешуек). В некоторых участках кожи (например, в коже лица) различия между толстой и тонкой кожей прослеживаются не четко, поэтому деление кожи на толстую и тонкую можно считать относительным.

Базальный слой прилегает к базальной мемbrane, состоит из мелких малодифференцированных кератиноцитов овальной формы. Выделяют две формы базальных кератиноцитов – кератиноциты с ровной и зубчатой поверхностью. Клетки с зубчатой поверхностью редко делятся и составляют резервную популяцию. Они усиливают митотическую активность при значительных повреждениях эпидермиса. Клетки с ровной поверхностью постоянно делятся. Одна из дочерних клеток остается в базальном слое, а другая, как правило, мигрирует в поверхностные слои и дифференцируется.

Ядра базальных кератиноцитов имеют округлую или овальную форму, в цилиндрических клетках смешены к базальной мемbrane, через которую клетки эпидермиса взаимодействуют со структурами дермы. Цитоплазма содержит свободные и связанные с цистернами эндоплазматической сети рибосомы, митохондрии, лизосомы, меланосомы. Непостоянными компонентами цитоплазмы являются гранулы гликогена, липидные включения, пиноцитозные пузырьки. В клетках базального слоя начинается синтез предшественника кератина – прекератина (α -кератина). Кератиноциты связаны друг с другом многочисленными контактами по типу десмосом, а с базальной мембраной – полудесмосомами. Десмосомы представляют собой сложные зажимывающие соединения. Это парные образования, сформированные плотными прикрепляющими пластинками, расположенными под цитоплазмой смежных кератиноцитов. Со стороны цитоплазмы к зоне контакта, размером 0,5 мкм, прилегает слой десмоплакинов, на которых зажимываются пучки тонофиламентов (α -кератин). Расстояние между смежными клетками в зоне контакта имеет ширину

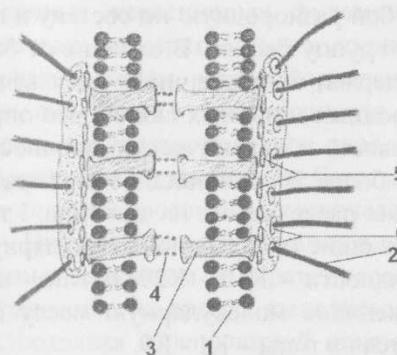


Рис. 1. Схема организации десмосомы.

1 – плазматическая мембра, 2 – промежуточные филаменты, 3 – трансмембранные белки (десмоглеин, десмоколлин), 4 – ионы кальция, 5 – плакоглобин, 6 – десмокальмин (прикрепляет кератиновые филаменты к цитоплазматической пластинке).

25–35 нм и заполнено трансмембранными частями десмоглеинов (рис. 1).

Шиповатый слой формируют клетки полигональной формы, лежащие этажами (от 2 до 10). Они имеют многочисленные короткие отростки, вдающиеся в углубления соседних клеток. В зоне таких контактов, как правило, формируются многочисленные десмосомы. Ядро имеет округлую форму, содержит глыбки хроматина и компактное ядрышко. Цитоплазма

содержит большее, по сравнению с базальными клетками, количество свободных рибосом, что является проявлением активного синтеза белковых веществ, в частности прекератина. Тенофибриллы и тонофиламенты также более развиты, чем в клетках базального слоя. В клетках шиповатого слоя они формируют каркасные пучки, ориентированные от ядра к плазмалемме, заканчивающиеся в области десмосом. Основной их функцией является предотвращение деформации клеток. В клетках шиповатого слоя продолжается синтез цитокератинов (белков промежуточных филаментов эпителиоцитов) (табл. 1).

Таблица 1
Цитокератины клеток эпидермиса и его производных

Клеточный тип	Молекулярные формы цитокератинов
Базальные кератиноциты	K5 (II), K14 (I), K15 (I)
Кератиноциты шиповатого слоя	K1 (II), K2 (II), K10 (I)
Кератиноциты зернистого слоя	K1 (II), K2 (II), K10 (I), K1, 10
Кератиноциты рогового слоя	K1 (II), K2 (II), K10 (I)
Наружное корневое влагалище	K6 (II), K16 (I)
Клетки Меркеля	K8 (II), K18 (I), K19 (I), K20 (I)

Кератины представляют собой разнородную по составу и последовательности аминокислот группу белков. В отличие от белков других групп, кератины содержат большое число дисульфидных соединений, а также водородных и ионных связей, что определяет их химическую устойчивость и механическую прочность. В настоящее время различают более 20 разновидностей кератинов. Современная классификация разделяет их на два типа. I тип – кислые белки ($\text{pH } 4,5\text{--}5,5$), имеющие небольшую молекулярную массу. Существуют их разновидности – K10 - K20. II тип – щелочные белки ($\text{pH } 5,5\text{--}7,5$), имеющие молекулярную массу 50-68 kD . Они так же подразделяются на типы – K1 - K9.

В зависимости от надмолекулярной организации выделяют: α -кератины, полипептидные цепи которых ориентированы спирально; β -кератины, имеющие линейно организованные полипептидные цепи и γ -кератины, не имеющие правильной надмолекулярной организации. В процессе ороговения цитокератины, относящиеся к разным типам, как правило, объединяются.

В норме клетки шиповатого слоя делятся редко. При репаративной регенерации, лекарственном или физическом воздействии способность делиться митотически у шиповатых клеток проявляется отчетливо. В связи с этим многие авторы объединяют базальный и шиповатый слои в единый – ростковый, хорошо различимый при общих методах окраски от линии соединения эпителия с базальной мембраной до интенсивно базофильно окрашенного зернистого слоя.

Зернистый слой образуют клетки, имеющие округлую, овальную, ромбовидную или уплощенную форму, лежащие 2-3 этажами. При светооптическом исследовании в цитоплазме клеток зернистого слоя выявляется большое количество крупных базофильно окрашенных кератогиалиновых гранул. Ранее считалось, что кератогиалиновые гранулы являются проявлением начиナющегося ороговения в клетках и признаком их деградации. В настоящее время доказано, что эти клетки обладают высокой синтетической активностью. Кроме синтеза филагрина, основного белка кератогиалиновых гранул, необходимого в дальнейшем для стабилизации в ороговевших клетках ориенти-

рованных кератиновых филаментов, клетки зернистого слоя синтезируют кератолинин и лорикрин. Кератолинин, соединяясь с растворенным вокруг кератогиалиновых гранул инволюкрином, переходит в нерастворимую форму и встраивается в стенки клеток на уровне рогового слоя, утолщаая их почти в два раза. Лорикрин, являясь белком богатым цистеином, также участвует в процессах ороговения, включаясь на заключительных этапах.

Цитоплазма кератиноцитов этого слоя содержит видоизмененные лизосомы – кератиносымы или гранулы Одланда. Содержимое этих гранул выделяется во внеклеточное пространство, создавая скрепляющий компонент, обладающий гидрофобными свойствами, что усиливает барьерно-защитные свойства эпителиального пласта в целом.

Блестящий слой, заметный только при светооптических исследованиях, при электронной микроскопии не дифференцируется. Этот слой хорошо выражен в коже ладоней и подошв (в участках, подверженных значительным механическим воздействиям), и практически не определяется в других участках кожи. На основании этого различают толстую кожу, содержащую блестящий слой, и тонкую, не имеющую его. Электронномикроскопически ему соответствует зона залегания Т-пластинок (см. ниже).

Роговой слой состоит из полностью ороговевших клеток – роговых чешуек или корнеоцитов. Толщина корнеоцитов, как правило, не превышает 1 μm , протяженность – 10-15 μm . В размерах этих клеток, находящихся в различных зонах, имеются значительные отличия. Наименьшие по размерам клетки с площадью около 700 μm^2 находятся на коже лба, а наиболее крупные – 1100 μm^2 – в подмышечных ямках. В целом, в возрастающей последовательности по размерам корнеоцитов находятся: лоб, кисти рук, кожа головы, предплечье, надплечье, живот, бедра, подмышки. Эта последовательность сохраняется во всех возрастных группах, но с возрастом происходит значительное увеличение размера роговых чешуек. У детей их размеры в среднем варьируют от 700 до 800 μm^2 , а у взрослых – от 900 до 1400 μm^2 . У взрослых женщин клетки крупнее (в среднем 1200 μm^2), чем у мужчин (900 μm^2).

Кератины представляют собой разнородную по составу и последовательности аминокислот группу белков. В отличие от белков других групп, кератины содержат большое число дисульфидных соединений, а также водородных и ионных связей, что определяет их химическую устойчивость и механическую прочность. В настоящее время различают более 20 разновидностей кератинов. Современная классификация разделяет их на два типа. I тип – кислые белки ($\text{pH } 4,5\text{--}5,5$), имеющие небольшую молекулярную массу. Существуют их разновидности – K10 - K20. II тип – щелочные белки ($\text{pH } 5,5\text{--}7,5$), имеющие молекулярную массу 50-68 kD . Они так же подразделяются на типы – K1 - K9.

В зависимости от надмолекулярной организации выделяют: α -кератины, полипептидные цепи которых ориентированы спирально; β -кератины, имеющие линейно организованные полипептидные цепи и γ -кератины, не имеющие правильной надмолекулярной организации. В процессе ороговения цитокератины, относящиеся к разным типам, как правило, объединяются.

В норме клетки шиповатого слоя делятся редко. При репаративной регенерации, лекарственном или физическом воздействии способность делиться митотически у шиповатых клеток проявляется отчетливо. В связи с этим многие авторы объединяют базальный и шиповатый слои в единый – ростковый, хорошо различимый при общих методах окраски от линии соединения эпителия с базальной мембраной до интенсивно базофильно окрашенного зернистого слоя.

Зернистый слой образуют клетки, имеющие округлую, овальную, ромбовидную или уплощенную форму, лежащие 2-3 этажами. При светооптическом исследовании в цитоплазме клеток зернистого слоя выявляется большое количество крупных базофильно окрашенных кератогиалиновых гранул. Ранее считалось, что кератогиалиновые гранулы являются проявлением начинающегося ороговения в клетках и признаком их деградации. В настоящее время доказано, что эти клетки обладают высокой синтетической активностью. Кроме синтеза филагрина, основного белка кератогиалиновых гранул, необходимого в дальнейшем для стабилизации в ороговевших клетках ориенти-

рованных кератиновых филаментов, клетки зернистого слоя синтезируют кератолинин и лорикрин. Кератолинин, соединяясь с растворенным вокруг кератогиалиновых гранул инволюкрином, переходит в нерастворимую форму и встраивается в стенки клеток на уровне рогового слоя, утолщаая их почти в два раза. Лорикрин, являясь белком богатым цистеином, также участвует в процессах ороговения, включаясь на заключительных этапах.

Цитоплазма кератиноцитов этого слоя содержит видоизмененные лизосомы – кератиносымы или гранулы Одланда. Содержимое этих гранул выделяется во внеклеточное пространство, создавая скрепляющий компонент, обладающий гидрофобными свойствами, что усиливает барьерно-защитные свойства эпителиального пласта в целом.

Блестящий слой, заметный только при светооптических исследованиях, при электронной микроскопии не дифференцируется. Этот слой хорошо выражен в коже ладоней и подошв (в участках, подверженных значительным механическим воздействиям), и практически не определяется в других участках кожи. На основании этого различают толстую кожу, содержащую блестящий слой, и тонкую, не имеющую его. Электронномикроскопически ему соответствует зона залегания Т-пластинонок (см. ниже).

Роговой слой состоит из полностью ороговевших клеток – роговых чешуек или корнеоцитов. Толщина корнеоцитов, как правило, не превышает 1 μm , протяженность – 10-15 μm . В размерах этих клеток, находящихся в различных зонах, имеются значительные отличия. Наименьшие по размерам клетки с площадью около 700 μm^2 находятся на коже лба, а наиболее крупные – 1100 μm^2 – в подмышечных ямках. В целом, в возрастающей последовательности по размерам корнеоцитов находятся: лоб, кисти рук, кожа головы, предплечье, надплечье, живот, бедра, подмышки. Эта последовательность сохраняется во всех возрастных группах, но с возрастом происходит значительное увеличение размера роговых чешуек. У детей их размеры в среднем варьируют от 700 до 800 μm^2 , а у взрослых – от 900 до 1400 μm^2 . У взрослых женщин клетки крупнее (в среднем 1200 μm^2), чем у мужчин (900 μm^2).

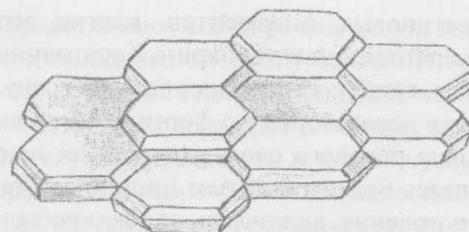


Рис.2. Взаиморасположение поверхностных роговых чешуек.

Роговые чешуйки имеют форму четырнадцатигранников (тетрадекаэдров). Все стороны четырнадцатигранников имеют форму правильного шестиугольника. Такая форма позволяет расположить клетки наиболее плотно, без значительных межклеточных промежутков (рис. 2), и усилить тем самым адгезивные межклеточные взаимодействия. По вертикали чешуйки соединяются гладкими поверхностями. Боковые стороны каждой чешуйки образованы электронноплотным материалом, формирующим боковые соединения смежных чешуек – сквасомы. Десмосомы сохраняются между корнеоцитами только в участках, подверженных значительным механическим воздействиям. Внутри чешуек залегают кератиновые фибриллы, склеенные аморфным компонентом. Пространства между чешуйками более выражены по сравнению с межклеточными пространствами глубжележащих слоев. Они заполнены гомогенным или гранулированным склеивающим веществом, которое обеспечивает выполнение этим слоем барьераной функции.

Слой чешуек, прилежащий к зернистому слою, сохраняет в своем составе кератогиалиновые гранулы, некоторые органеллы, в частности небольшое количество митохондрий. Это так называемые Т-пластины. При светооптическом исследовании слой Т-пластинок соответствует блестящему слою.

Толщина рогового слоя неодинакова в различных участках кожи и определяется интенсивностью внешних воздействий и качеством трофики, варьируя от 15 мкм на сгибательной поверхности предплечья, до 500 мкм на подошве стоп. Отмечены

большие индивидуальные, возрастные, расовые различия толщины эпидермиса. Так, например, у лиц негроидной расы роговой слой толще, чем у лиц европеоидной расы. Постоянство толщины определенных участков эпидермиса определяется единством двух процессов: митотической активностью кератиноцитов глубоких слоев эпидермиса, с последующей их миграцией в поверхностные слои и скоростью их слущивания. Слущивание или эксфолиация корнеоцитов определяется митотической активностью базальных кератиноцитов и адгезивными взаимодействиями между корнеоцитами, с одной стороны, и интенсивностью внешних воздействий с другой.

Митотическая активность базальных кератиноцитов регулируется на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Так, например, кератиноциты, выделяя трансформирующие факторы роста, могут аутокринным путем регулировать собственную митотическую активность. Выделяемые кератиноцитами кейлоны (от греческого *χαλαρός* – подавлять) подавляют митотическую активность в своей популяции. Кейлоны обладают тканевой специфичностью, поэтому нередко используются в качестве маркеров, особенно при определении источников развития опухолевых образований. Являясь гликопротеидами, кейлоны образуют группу веществ по-разному ингибирующих пролиферативную активность эпителиальных клеток. Одна разновидность кейлонов задерживает клетки в фазе G₁, приостанавливая синтез ДНК. Другая разновидность кейлонов тормозит вступление в митоз клеток, находящихся в фазе G₂. В присутствии адреналина кейлоны второй разновидности усиливают ингибирующее действие. Повреждение эпидермиса подавляет выработку кератиноцитами кейлонов. Предполагается, что кератиноциты распоряжаются секретируемыми ими кейлонами не самостоятельно. Являясь организующими центрами эпидермальных пролиферативных единиц, клетки Лангерганса накапливают эпидермальные кейлоны и выделяют их при необходимости. Фибробlastы, локализующиеся в соединительной ткани сосочкового слоя дермы, стимулируют деление базальных кератиноцитов, выделяя фиброластический фактор роста кератиноцитов.

На организменном уровне пролиферативная активность кератиноцитов регулируется эндокринными воздействиями. Так, йодсодержащие гормоны щитовидной железы активируют, а стероидные гормоны подавляют пролиферативную активность кератиноцитов. На этом основано лечебное действие мазей, содержащих стероидные гормоны. Эндокринные части крупных слюнных желез (в большей части подчелюстной слюнной железы) вырабатывают фактор роста эпидермиса. Регулирующее влияние на деление базальных кератиноцитов оказывают Т-лимфоциты.

Митотическая активность эпидермиса обладает ярко выраженным циркадным ритмом с максимумом между 3 и 5 часами утра. Вероятно, такой ритм обусловлен вариабельностью уровня кортикостероидных гормонов, а также адреналина, обладающих мощным ингибирующим действием на интенсивность митозов.

Возможность воздействия на скорость клеточного деления имеет в практике дерматологии большое значение, так как практически все дерматозы сопровождаются нарушениями пролиферативной активности кератиноцитов.

Адгезивные свойства кератиноцитов поверхностных слоев определяются физико-химическими свойствами межклеточного вещества. Кальций-зависимая адгезия кератиноцитов обусловлена большим содержанием в них кадгеринов (E и P), которые являются трансмембранными гликопротеинами. Кроме того, адгезивные взаимодействия кератиноцитов связаны с синтезом молекул клеточной адгезии и интегринов. На адгезивные свойства корнеоцитов влияет обеспеченность организма витаминами, в частности, витамином А. При его недостатке увеличивается интенсивность эксфолиации, вместе с тем происходит разрыхление рогового слоя, что учитывается в лечении кожных заболеваний, сопровождающихся нарушениями процесса ороговения. Для коррекции состояний, сопровождающихся нарушениями процессов ороговения, используются мази, содержащие производные витамина А, например, мази Радевит® или Видеостим®.

Традиционное представление о горизонтальной стратификации эпидермиса не позволяет полностью раскрыть механизмы тонкой регуляции единства процессов образования и гибели кератиноцитов. Первоначальные суждения о главенстве горизон-

тальной стратификации постепенно заменяются представлениями о вертикальной колончатой структурированности. Согласно этим представлениям, структурно-функциональной единицей эпидермиса является вертикально ориентированная колонка или эпидермальная пролиферативная единица (рис. 3).

Эпидермальная пролиферативная единица имеет вид вертикально ориентированной колонки, захватывающей все слои эпидермиса в тонкой коже. В толстой коже или при усилении внешних влияний и ухудшении качества трофики в тонкой коже, колончатая организация становится незаметной. Доказано, что формирование колончатой организации эпидермиса стимулируется при активном участии соединительной ткани сосочкового слоя дермы и базальной мембранны. В состав колонки входит 17-27 клеток: 8-12 базальных, 1 шиповатая, 2 зернистые, 6-12 корнеоцитов. Существуют предположения, что организационным центром эпидермальной пролиферативной единицы служит клетка Лангерганса, регулирующая интенсивность пролиферации базальных кератиноцитов. Клетка Лангерганса накапливает в гранулах Бирбека эпидермальный кейлон, тормозящий скорость деления кератиноцитов. Кроме того, выделяемый клетками Лангерганса γ-интерферон, обладая противовирусной активностью, затормаживанием синтеза ДНК, подавляет и пролиферативную активность кератиноцитов. Вместе с тем, это лишь один из многочисленных механизмов регуляции скорости воспроизведения кератиноцитов. Вокруг клетки Лангерганса располагаются 8-12 базальных кератиноцитов. Из них 3-4 клетки, приближенных к клетке Лангерганса, относятся к гладким кератиноцитам. Одна из них является стволовой. Морфологически она отличается содержанием в цитоплазме большого количества гранул меланина, которые создают над ядром непроницаемый для солнечной радиации экран, предупреждающий повреждения генетического материала. Периферические участки колонки в базальном слое занимают кератиноциты с зубчатой неровной поверхностью. Зубчатые кератиноциты обладают высокой пролиферативной активностью. Образуясь в базальном слое, они совершают сложные спиралевидные движения вдоль боковых поверхностей эпидермальных колонок, мигрируя от базальной мембранны в поверхностные слои, затрачивая на это 28-39 суток.

За счет митотического деления этих клеток поддерживается постоянство численности клеток колонки после эксфолиации корнеоцитов в роговом слое.

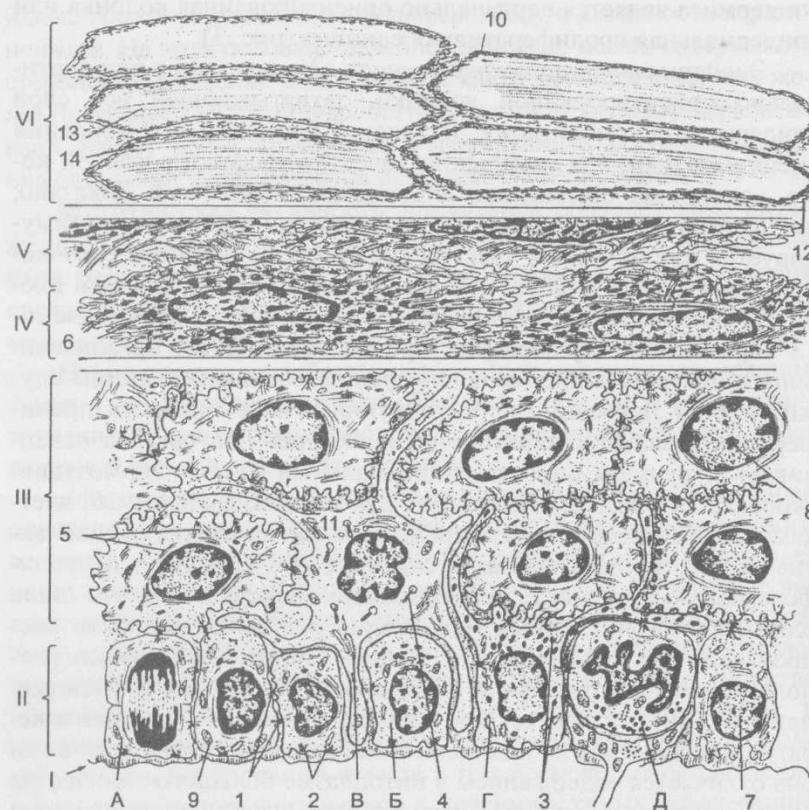


Рис. 3. Схема строения эпидермальной пролиферативной единицы.
I – базальная мембрана, II – базальный слой, III – шиповатый слой, IV – зернистый слой, V – блестящий слой, VI – роговой слой.
А – делящийся кератиноцит базального слоя, Б – стволовой кератиноцит, В – клетка Лангерганса, Г – меланоцит, Д – клетка Меркеля.
1 – десмосомы, 2 – полудесмосомы, 3 – меланосомы, 4 – гранулы Бирбека, 5 – тонофилараменты, тонофибрillы, 6 – тонофибрillлярно-кератогиалиновые комплексы, 7 – ядро, 8 – ядрышко, 9 – митохондрия, 10 – аппарат Гольджи, 11 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 12 – Т-пластиинки (клетки блестящего слоя), 13 – корнеоциты (роговые чешуйки), 14 – сквасомы.

Над базальными кератиноцитами располагаются клетки шиповатого слоя. В состав эпидермальной пролиферативной единицы входит одна клетка шиповатого слоя. Над ней залегают 2-3 зернистые клетки. Поверхностные участки колонки образованы роговыми чешуйками. В смежных колонках чешуйки залегают на разных уровнях, располагаясь в шахматном порядке. Таким образом, каждая чешуйка контактирует с выше- и нижележащими чешуйками шести соседних колонок. Соседние колонки всегда имеют разную степень ороговения, поэтому поверхностная чешуйка одной колонки (более зрелой, занимающей верхнее положение) накладывается на шесть смежных чешуйок соседних колонок, находящихся в нижнем положении. После слущивания выступающей верхней чешуйки, «роли» меняются – верхняя колонка становится нижней, поверхностные чешуйки соседних колонок оказываются выступающими вверх.

2.2. Дендритные клетки эпидермиса (клетки Лангерганса и клетки Гринстейна)

Большая часть клеток Лангерганса (рис. 3) располагается в ростковом слое эпидермиса (2-5% от общего количества клеток эпидермиса). Незначительное количество этих клеток найдено в соединительной ткани сосочкового слоя дермы, волосяных фолликулах и выводных протоках сальных желез. Клетки, идентичные клеткам Лангерганса, найдены в периферических органах кроветворения (селезенке, лимфатических узлах). Они имеют костномозговое происхождение и являются частью единой макрофагической системы организма. Их жизненный цикл состоит из трех этапов или периодов: этап образования в красном костном мозге, этап циркуляции в кровеносном русле и тканевой период, в течение которого клетка и выполняет свои специфические функции.

Специфичными для клеток Лангерганса являются: наличие на цитолемме рецепторов к Fc-фрагменту IgG и C3-компоненту комплемента, синтез и секреция ИЛ 1, экспрессия антигенов гистосовместимости класса II (HLA-DR антиген), экспрессия

специфичных кластеров дифференцировки – CD 1a, CD 1b, CD 1c. Кроме того, в них выявляется белок S-100, который ранее считался абсолютным маркером структур нервной ткани, маркеры Т-лимфоцитов – Т6 и Т4.

Тела клеток Лангерганса имеют округлую или полигональную форму, располагаются в базальном и шиповатом слоях. Их отростки проникают в поверхностные слои, доходя до клеток зернистого слоя. Боковые отростки соединяют соседние клетки Лангерганса, объединяя их в единую систему. Часть отростков, пересекая базальную мембрану, уходит в сосочковый слой дермы и вступает в контакт с гемокапиллярами. В свою очередь, к телам клеток Лангерганса подходят и заканчиваются булавовидными расширениями отростки нервных клеток. Возможно, это является проявлением того, что клетки Лангерганса, являясь организующими центрами эпидермальных пролиферативных единиц, интегрируют регулирующие воздействия нервной, эндокринной и иммунной систем.

Ядра клеток Лангерганса электроннодense, лопастные, нередко содержат 1-2 ядрышка. В цитоплазме этих клеток выявляется большое количество лизосом, митохондрий, развитая гранулярная эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи. Немногочисленны меланосомы, микрофиламенты. Специфичными для клеток Лангерганса являются цитоплазматические гранулы, имеющие характерную структуру – гранулы Бирбека. Они имеют форму теннисной ракетки, то есть ампулярно расширенный один конец и суженный – противоположный. Гранулы Бирбека содержат фагоцитированные антигены, подлежащие переработке в иммуногенные формы с последующей презентацией Т-лимфоцитам, а также эпидермальный кейлон.

Наиболее изучены в настоящее время функции клеток Лангерганса, связанные с осуществлением иммунных реакций. Они первыми реагируют на проникновение в кожу антигенов, захватывают их, перерабатывают, а затем экспрессируют на своей поверхности. В совокупности с антигеном главного комплекса гистосовместимости антиген представляется иммунокомпетентным клеткам. Презентация антигенов Т-хеллерам или другим

разновидностям лимфоцитов может происходить в эпидермисе или в ближайших периферических органах кроветворения, куда активированные клетки Лангерганса мигрируют по кровеносным или лимфатическим сосудам после предварительного перемещения в соединительную ткань дермы. Например: оказавшись на территории лимфатического узла, клетки Лангерганса мигрируют в Т-зону (паракортикальную зону) и становятся интерdigitирующими макрофагами. Здесь происходит представление антигена в иммуногенной форме CD 4+ Т-лимфоцитам, прибывшим в эту зону из тимуса. После бласттрансформации и пролиферации, активированные лимфоциты покидают лимфатический узел. Те из них, что обладают тропизмом к коже (см. I. 2.5), возвращаются в участок проникновения антигена и интенсивно продуцируют ИЛ 2 и γ -интерферон, вызывая активизацию макрофагов дермы.

В настоящее время широко ведется дискуссия о популяции клеток, схожих при светооптических исследованиях с клетками Лангерганса, но различающихся с ними антигенным составом. Найденные в эпидермисе животных, эти клетки получили название Thy-1+ или клеток Гринстейна. Их аналоги, обнаруженные в эпидермисе человека, названы недетерминированными дендритными эпидермальными клетками. Они экспрессируют на своей поверхности антигены, специфичные для разнородных популяций клеток. Так, Thy-1 – антиген, давший название этим клеткам, является маркером Т-лимфоцитов. Как и клетки Лангерганса, клетки Гринстейна экспрессируют Т6, а так же M241 и Т-200-антител, специфичные для натуральных киллеров. Как и клетки Лангерганса, недетерминированные клетки имеют костномозговое происхождение, однако поведение их в тканях изучено недостаточно.

2.3. Меланоциты

Меланоциты эпидермиса (рис. 3) являются представителями большой одноименной популяции клеток, имеющих нейроэктодермальное происхождение. В эмбриогенезе меланоциты закла-

дываются в составе нервного гребня, затем мигрируют в дерму, где впервые обнаруживаются на 2-м месяце эмбриогенеза. Далее они распространяются по направлению к эпидермису, внедряются в него к началу 3-го месяца эмбриогенеза, вступают в контакт с кератиноцитами, приобретая постоянную локализацию.

Как и клетки Лангерганса, меланоциты имеют отростчатую форму и располагаются в базальном слое эпидермиса. Меланоциты являются также постоянной популяцией дермы, располагаясь преимущественно в ее сосочковом слое. Значительное количество этих клеток сосредоточено в волосяных луковицах.

Специфичной для меланоцитов является положительная ДОФА-реакция, что отражает способность меланоцитов синтезировать меланин. У человека меланин присутствует в двух формах: эумеланин (коричнево-черный) находится в эпидермисе, соединительной ткани дермы и в темных волосах, феомеланин (желто-красный) обеспечивает пигментацию светлых волос.

Меланин обуславливает окраску кожи и ее производных (волосы, перья), участвует во многих защитных реакциях. Наиболее изучена способность меланина создавать экран, защищающий подлежащие ткани от солнечной радиации (меланиновый экран задерживает до 90% ультрафиолетовых лучей). Меланиновый экран обладает также теплоизоляционными свойствами. Высокое содержание меланина в участках кожи, не подверженных воздействию ультрафиолетового облучения и значительному холодовому воздействию, позволяет предположить участие меланоцитов и в других межклеточных взаимодействиях. В частности, доказаны антиокислительные свойства меланина. Инактивируя активные формы кислорода, образующиеся в реакциях перекисного окисления липидов, меланин предотвращает токсическое повреждение структур кожи. Меланин можно обесцветить с помощью мазей, содержащих гидрохинон, что используется в практике косметологии и дерматологии для осветления пигментных пятен.

Ультраструктурные особенности меланоцитов позволяют характеризовать их как клетки, обладающие высокой секреторной активностью. Цитоплазма меланоцитов содержит хорошо

развитый аппарат Гольджи, цитоплазматическую сеть, рибосомы, полисомы, многочисленные меланосомы на разных стадиях созревания. Образование меланосом начинается с участия эндоплазматической сети и аппарата Гольджи, где синтезируются фосфолипиды, структурные белки и профермент протирозиназа. Далее в аппарате Гольджи происходит образование активного фермента тирозиназы из протирозиназы. Исходные для образования меланина вещества упаковываются в окруженные мембранные овальные пузырьки – премеланосомы. При воздействии тирозиназы премеланосом на находящийся здесь тирозин превращается в 3,4-дигидрооксифенилаланин (ДОФА). Окисление ДОФА с участием ДОФА-оксидазы, с последующим соединением окисленного продукта с белковым содержимым премеланосом приводит к образованию меланина. У альбиносов меланин не синтезируется в связи с генетически обусловленной неспособностью активации протирозиназы. Меланин соединяется с фибриллярными белками меланосом. Меланогенез начинается в центральной части меланосом, поэтому незрелые меланосомы имеют вид овальных телец с центральным электронноплотным стержнем. Далее меланогенез перемещается на краевые фибриллярные структуры, постепенно вся меланосома становится фибриллярно-пластинчатой, а затем гомогенно плотной. В течение меланогенеза меланосомы не только уплотняются, но и увеличиваются в размерах в 8-10 раз.

Как и клетки Лангерганса, меланоциты имеют ветвистую сеть отростков, устанавливающих связь с многочисленными кератиноцитами. Однако, в отличие от клеток Лангерганса, меланоциты устанавливают контакты с кератиноцитами и соседними меланоцитами по типу десмосом. Это может означать, что меланоциты занимают в эпидермисе более стабильное положение, по сравнению с постоянно перемещающимися клетками Лангерганса. Контактируя с кератиноцитами, передают им гранулы, содержащие меланин. Один меланоцит может обеспечивать пигментными гранулами до 30-40 кератиноцитов. В связи с этим введено понятие – меланиновая эпидермальная единица (в отличие от эпидермальной пролиферативной единицы, центром ор-

ганизации которой является клетка Лангерганса). Предполагается, что кератиноциты активно фагоцитируют секретируемые меланоцитами гранулы (меланосомы).

Секреторная активность меланоцитов находится под контролем меланоцитостимулирующего гормона, синтезирующегося клетками средней доли гипофиза при регулирующем влиянии гипоталамуса. Выделяемый эпифизом мелатонин является антагонистом меланоцитостимулирующего гормона и тормозит производство меланина.

Не требует доказательств тот факт, что продукцию меланина стимулирует ультрафиолетовое излучение. Реакция кожи при этом носит защитный характер, в нее поэтапно вовлекаются практически все клетки эпидермиса. На первом этапе в короткие сроки происходят биохимические изменения накопленного меланина, приводящие к его потемнению (окисление меланина). Далее происходит миграция меланоцитов в базальный слой и их сближение со стволовыми клетками. Новообразованные меланосомы фагоцитируются стволовыми и малодифференцированными кератиноцитами, при этом создается защитный экран, не проницаемый для ультрафиолетового излучения, способного вызвать изменения в генетическом материале стволовых и малодифференцированных клеток. Одновременно возрастает митотическая активность базальных кератиноцитов, их миграция в поверхностные слои и ороговение, что приводит к увеличению толщины эпидермального пласта.

Возрастание вероятности мутационных изменений в кератиноцитах при ультрафиолетовом облучении в результате прямого действия лучей и вследствие увеличения числа законченных митозов приводит к активизации системы иммунной защиты. Уровень активности меланоцитов может быть обусловлен и генетическими факторами. Например, представители негроидной расы, вне зависимости от уровня инсоляции, имеют большее количество меланоцитов и большее содержание меланосом в цитоплазме кератиноцитов по сравнению с представителями европеоидной расы. Дermalные меланоциты у таких людей формируют пласт толщиной в 1-3 слоя клеток, лежащий под ба-

зальной мембраной эпидермиса. Стимулирующим или угнетающим влиянием на секреторную активность меланоцитов обладают и многие другие факторы (табл. 2).

Таблица 2
Факторы регуляции активности меланоцитов кожи

Факторы, активирующие меланогенез	Факторы, тормозящие меланогенез
Медьсодержащие вещества	Лазерное облучение
Цинксодержащие вещества	Катехаломины (конкурируя за тирозин с тирозиназами)
Соединения мышьяка, серебра, висмута	Ацетилхолин
Меланоцитостимулирующий гормон промежуточной доли гипофиза	Мелатонин (гормон эпифиза)
Интерлейкин-1 (стимулируя экспрессию рецепторов к меланоцитостимулирующему гормону)	Генетически обусловленная невысокая интенсивность меланогенеза
Адренокортикотропный гормон	Аутоиммунный фагоцитоз меланоцитов клетками Лангерганса
Гормоны половых желез	
Минералокортикоиды	
УФ – лучи	
Серийное рентгеновское облучение (лучевой дерматит)	
Серийное инфракрасное облучение	
Кофеин	
Витамины В1 и В2	
А – гиповитаминоз	
С – гиповитаминоз	
Фолиевая, пантотеновая кислоты	
Генетическая обусловленность активации меланогенеза	

Считается доказанной корреляция между количеством в коже меланина, интенсивностью ультрафиолетового воздействия и частотой заболевания раком кожи. У светлокожих людей, находящихся значительное время на солнце, рак кожи наблюдается достоверно чаще. Это может свидетельствовать об эффективности защитного действия меланинового экрана. Ракит, наоборот, чаще встречается в популяции негров, переселившихся на север. Гиперпигментация кожи в этом случае уменьшает благоприятное действие ультрафиолетовых лучей на образование витамина D из стероидов эпидермиса.

Меланоциты нередко вовлекаются в патологические процессы. Среди кожных заболеваний, связанных с функционированием меланоцитов наибольшую распространенность в настоящее время получили злокачественная меланома и альбинизм, а также дисхромии, особенно витилиго. Если дисхромии и альбинизм сопровождаются косметическими жалобами, то меланома, в связи с миграцией меланоцитов в родственные ткани (чаще всего органы центральной нервной системы), провоцирует инвалидизацию пациентов и, нередко, смертельный исход.

2.4. Клетки Меркеля

Распределение клеток Меркеля неодинаково в различных участках кожи. Наибольшее их количество найдено в участках, обладающих повышенной тактильной чувствительностью. Так, в эпидермисе ладоней и подошв имеется от 200 до 400 клеток Меркеля на 1мм², а среднее содержание этих клеток в коже составляет 20 на 1мм². Располагаются эти клетки в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, преимущественно неоволосененных участках кожи. В покрытых волосами участках они распределены в наружных зонах волосяных фолликулов. Скопления клеток Меркеля находятся в так называемых волосяных дисках Меркеля (Пинкуса), малых рецепторных органах волосистой части головы.

Клетки Меркеля (рис. 3) имеют округлую или эллипсовидную форму. Они крупнее лежащих рядом кератиноцитов. Ядро имеет рельефную поверхность, глубокие инвагинации и в связи с этим дольчатый вид. Цитоплазма содержит многочисленные палочковидные митохондрии, эндоплазматическую сеть, лизосомы, микрофиламенты, вакуоли, хорошо развитый аппарат Гольджи, лежащий вблизи ядра. С деятельностью аппарата Гольджи связывают наличие в цитоплазме клеток Меркеля специфических окруженных мембраной осмиофильных гранул, размером до 100 нм в диаметре, которые накапливаются преимущественно в базальной части клетки. Они содержат гормоноподобные вещества, сходные с теми, что выделяют клетки диффузной эндокринной системы – вазоактивный интестинальный полипептид, вещество

Р, метионин-энкефалин, нейропептидазу, нейроспецифическую енолазу, бомбезин. Клетки Меркеля соединяются с кератиноцитами контактами по типу десмосом, что является свидетельством их статичного положения в эпителиальном пласте. К базальной поверхности клетки тесно примыкает дискоидальное расширение афферентного нервного окончания, содержащее митохондрии и включения гликогена.

Предположительно, предшественники клеток Меркеля закладываются в нервных гребнях, а затем мигрируют в эпидермис. Нейрональное происхождение клеток Меркеля подтверждается тем, что они синтезируют специфические для нервной ткани маркеры – нейрофиламенты, нейрональные клеточные адгезионные молекулы, периферин, кроме того они могут производить хромогранин А, фактор роста нервов. С другой стороны, многие факты подтверждают и ненейрональное происхождение этих клеток. Близкие контакты с рецепторными нервными окончаниями, позволяют отнести клетки Меркеля к популяции вторично чувствующих клеток, а специфическая секреторная активность – к нейроэндокринным.

Таким образом, функции этих клеток связаны с их секреторной активностью и их взаимодействием с нервными окончаниями. Первоначально клеткам Меркеля отводилась лишь роль восприятия раздражений. Они являются терморецепторами – воспринимают холодовое воздействие, а также способны к восприятию механостимулов, которые возникают при растяжении кожи. Отсюда их название – «осознательные клетки».

Приоритетной является секреторная функция клеток Меркеля. На основании присутствия нейропептидов и специфических гранул в клетках Меркеля их считают нейроэндокринными клетками. Они формируют эндокринное звено системы первичного реагирования, оповещения и защиты организма. Вырабатываемый клетками Меркеля пептид участвует в регуляции функций клеток Лангерганса и во взаимодействии этих двух клеточных популяций эпидермиса. Являясь организующими центрами эпидермальных пролиферативных единиц, клетки Лангерганса замыкают на себе основные регуляторные системы

– нервную, эндокринную, иммунную. Получив от клеток Меркеля информацию о значимом для кожи или организма, в целом, изменении внешней или внутренней среды, они разворачивают оперативную ответную реакцию (подробнее в главе II.7,8). Вещество Р, секретируемое клетками Меркеля, имеет отношение к передаче чувства боли, вызывает сокращение гладких миоцитов. Вазоинтестинальный полипептид вызывает дилатацию сосудов микроциркуляторного русла. Эндорфины и энкефалины блокируют передачу нервных импульсов и являются стимуляторами иммунных реакций.

В ходе эмбриогенеза эти клетки оказывают трофическое действие на растущие нервные волокна и производные кожи. Они могут нести позиционную информацию для определения места окончательной локализации терминалей периферического отростка чувствительного нейрона в нейроногенезе или при регенерации нервов.

2.5. Лимфоциты

По разным данным от 1 до 4% клеток эпидермиса в норме составляют лимфоциты. Они располагаются в базальном и нижнем этаже шиповатого слоя, никогда не достигая зернистого слоя.

Морфологически лимфоциты эпидермиса не отличаются от лимфоцитов другой локализации. Это округлые клетки размером 8-12 мкм, имеющие крупное округлое электронноплотное ядро и 1-3 ядрашки. Узкий ободок цитоплазмы содержит многочисленные рибосомы, короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети, немногочисленные митохондрии и слаборазвитый аппарат Гольджи.

Иммунологически лимфоциты эпидермиса являются тимусзависимыми лимфоцитами и подразделяются на Т-хелперы, Т-супрессоры и Т-киллеры. Т-хелперы экспрессируют на своей поверхности CD 4, который участвует в активации данных клеток другими антигенами и клетками. Среди Т-хелперов выделяются субпопуляции клеток-предшественниц, эффекторных лимфоци-

тов и лимфоцитов памяти. Предшественники Т-хелперов (Tx0) представляют собой короткоживущие малые покоящиеся CD 4+ клетки, секретирующие при стимуляции интерлейкин-2 (ИЛ 2) и способные дифференцироваться в эффекторные Т-лимфоциты. Под влиянием ИЛ 12 и ИЛ 2 предшественники хелперов дифференцируются в Т-хелперы первого типа, которые секретируют ИЛ 2, ИЛ 3, γ-интерферон, фактор некроза опухолей. Кроме того Т-хелперы первого типа стимулируют созревание Т-киллеров и продукцию В-лимфоцитами IgM, IgG, IgA. Т-хелперы второго типа индуцируются ИЛ 2 и ИЛ 4, а сами продуцируют ИЛ 3 – ИЛ 6 и стимулируют синтез плазмоцитами различных иммуноглобулинов.

Т-супрессоры экспрессируют CD 8, CD 45RA и способны к подавлению иммунного ответа. Т-киллеры, после специфического связывания, бласттрансформации и пролиферации нарушают проницаемость чужеродных клеток, что ведет к их осмотическому шоку и последующей гибели.

Иммунологические функции Т-лимфоцитов эпидермиса во многом определяются секреируемыми ими медиаторами. Т-хелперы продуцируют ИЛ 2, который стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и их дифференцировку, индуцирует синтез ими γ-интерферона, обеспечивает стимуляцию и пролиферацию В-лимфоцитов, натуральных киллеров, потенцирует продукцию ряда других лимфокинов. Т-лимфоциты продуцируют также ИЛ 3, ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 8.

ИЛ 3 активирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток, потенцирует цитотоксическую активность макрофагов.

ИЛ 4 имеет своими мишениями натуральные киллеры, Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фибробlastы, тучные клетки, костномозговые предшественники гемопоэза. Под влиянием ИЛ 4 блокируется ИЛ 2-зависимая цитотоксичность и ИЛ 2-зависимая пролиферация натуральных киллеров. ИЛ 2-зависимая пролиферация также блокируется в В- и Т-лимфоцитах, но при этом индуцируется пролиферация активированных антигеном Т-лимфоцитов. ИЛ 4 стимулирует про-

лиферацию фибробластов, тучных клеток и костномозговых предшественников.

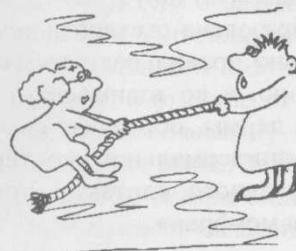
ИЛ 5 усиливает активность эозинофилов, индуцирует продукцию ими супероксидамиона. Он может служить цитокином, ответственным за селективную активацию эозинофилов при аллергических реакциях. Кроме того, ИЛ 5 является фактором роста и дифференцировки В-лимфоцитов.

ИЛ 6 участвует в эффекторной фазе специфического иммунного ответа, оказывает противовирусное действие, способствует восполнению дефицита фагоцитов. Стимулируя иммунокомпетентные, соединительнотканые и костномозговые клетки, ИЛ 6 участвует как в местных, так и в системных защитных реакциях.

ИЛ 8 является хемоаттрактантом для нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов. Он способен усиливать адгезивные свойства нейтрофилов, генерацию ими активных форм кислорода.

Секреторные и цитотоксические способности Т-лимфоцитов эпидермиса реализуются в трех направлениях, из которых невозможно выделить приоритетное. Являясь частью эпидермальной пролиферативной единицы, Т-лимфоциты обеспечивают выявление и элиминацию пораженных вирусами и злокачественно перенесенных клеток эпидермиса. Кроме того, Т-лимфоциты эпидермиса играют роль регуляторов пролиферативной активности кератиноцитов. Лимфокины, выделяемые лимфоцитами, способны вызвать значительное увеличение митотической активности кератиноцитов. Предполагается, что Т-лимфоциты регулируют состояние межклеточных контактов между кератиноцитами, причем для каждого типа контактов есть свой клон лимфоцитов. Еще одна причина, влекущая лимфоциты в эпидермис, состоит в эмбриональном родстве ретикулоподобных клеток стромы тимуса, создающих для развивающихся Т-лимфоцитов микроокружение, и кератиноцитов, вырабатывающих тимопоэтины. Предполагается, что эпидермис является местом экстратимусной дифференцировки Т-лимфоцитов, и может быть отнесен к группе центральных органов кроветворения.

3. ДЕРМО-ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ КОНТАКТ



Несем мы общий с тобою крест.
Как будто никого окрест.
Но я держусь. Держись и ты.
Где наши общие мечты?

Н. Спирина

Эпидермис и дерма тесно связаны друг с другом структурно и функционально. Сосочки дермы вдаются в эпидермис так, что в вертикальных срезах кожи граница между дермой и эпидермисом выглядит в виде волнистой линии. В горизонтальных срезах видно, как участки базальных слоев эпидермиса перемежаются с островками дермы.

Рельефность линии дермо-эпидермального контакта более выражена в участках, подвергающихся значительным механическим воздействиям (подошвы, ладони). Это связано, с одной стороны, с возрастанием сил сцепления, заякоривания, что позволяет увеличивать интенсивность механических воздействий на кожу, не сопровождающихся ее разрушением. С другой стороны, усложнение рельефности дермо-эпидермального контакта приводит к увеличению площади базального слоя и количества образующих его клеток. Это обеспечивает повышение интенсивности пролиферативных процессов в эпидермисе, необходимое при усилении скорости слущивания поверхностных клеток при значительных механических воздействиях.

Светооптические исследования определяют контакт эпидермиса и дермы как базальную мембрану. При электронномикроскопическом исследовании зона контакта эпителия и подлежащей соединительной ткани представляется как комплекс структур, функционально связывающих базальную часть кератиноцитов

базального слоя (толщиной 7-10 мкм), электроннопрозрачную светлую пластинку (толщиной 20-40 мкм), темную пластинку (20-60 мкм) и субэпидермальную фибрillлярную зону (рис. 4).

Собственно базальная мембрана образована светлой и темной пластинками. Однако, функционально правильнее рассматривать базальную мембрану не отдельно, а во взаимосвязи с прилежащими участками эпидермиса и дермы, обозначая совокупность этих структур как зону дермо-эпидермального контакта. Часто как синоним дермо-эпидермального контакта, продолжают использовать термин базальная мембрана.

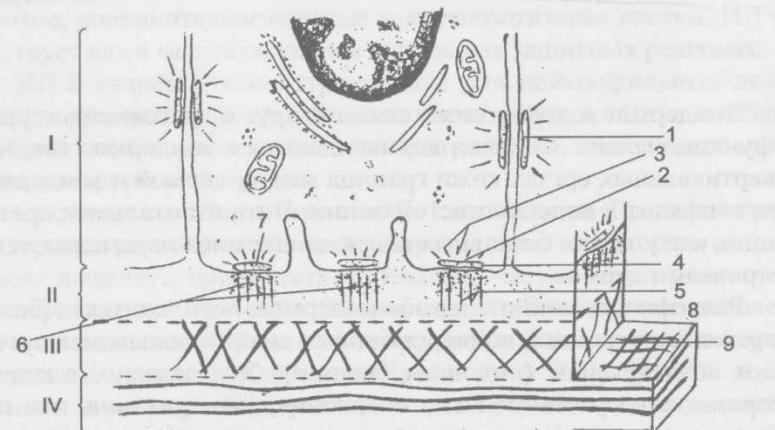


Рис. 4. Зона эпидермально-дермального контакта.

I – плазматическая часть кератиноцитов, II – светлая пластинка (20-40 нм), III – тёмная зона (20-60 нм), IV – фибрillлярная зона (субэпидермальное сплетение).

1 – десмосома, 2 – полудесмосома, 3 – промежуточные фильтаменты, 4 – пластинка прикрепления, 5 – заякоривающие фильтаменты, 6 – суббазальная плотная пластинка, 7 – пемфигоидный антиген, 8 – слой протеогликанов, 9 – заякоривающие фибрillлы (коллаген IV типа).

Структуры дермо-эпидермального контакта являются совместным производным эпидермиса с одной стороны и подлежащей соединительной ткани с другой. В состав базальной мембраны входят коллаген IV, V и VII типов, проколлаген,

гликопротеины – ламинин, фибронектин, остеонектин, энтактин, протеогликаны.

Структура базальных мембран усложняется в области полудесмосом. Цитоплазматические пластинки базальных кератиноцитов в области полудесмосом содержат промежуточные фильтаменты и, в отличие от десмосом, пемфигоидный антиген, близкий по химическому составу к кальцийсвязывающим белкам типа десмоглеина. Заболевания, сопровождающиеся выработкой антител к пемфигоидному антигену, проявляются отслоейкой эпидермиса от базальной мембраны, что подтверждает участие его в формировании адгезивности структур дермо-эпидермального комплекса.

В состав светлой пластинки входит коллаген VII типа, фибронектин и ламинин. Ламинин является основным гликопротеином, определяющим адгезивные взаимодействия эпителиальных клеток и структур базальной мембраны. Кроме того, область светлой пластинки насыщена ионами кальция, которые тоже определяют адгезивные свойства структур дермо-эпидермального соединения.

Темная пластинка представляет собой комплекс гранулярных и фибрillлярных структур. Последовательно удаляясь от светлой пластинки, располагается слой протеогликанов, затем слой, содержащий коллаген IV типа. На границе с подлежащей соединительной тканью располагается слой коллагена V типа.

Соединительная ткань участков сосочкового слоя дермы, прилежащих к полудесмосомам, содержит якорные коллагеновые волокна, связанные с якорными пластинками. Якорные волокна состоят преимущественно из коллагена VII типа, якорные пластинки содержат коллаген IV типа. Якорные волокна также соединяют между собой якорные пластинки в соединительной ткани. Таким образом формируется сеть переплетенных волокон, стабилизирующих базальную мембрану в участках кожи, подверженных значительным механическим воздействиям.

Основные функции дермо-эпидермального контакта определяются взаимозависимостью эпидермиса и подлежащей со-

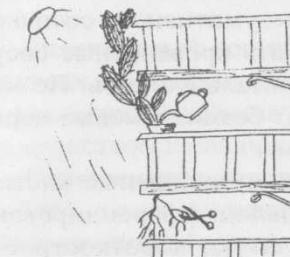
единительной ткани. Питание эпидермиса, как и любого другого эпителия, осуществляется диффузно через базальную мембрану, а значит, она должна быть проницаема для питательных веществ, регулирующих молекул, других метаболитов.

С другой стороны, велика вероятность проникновения через эпидермис из внешней среды токсических, ядовитых веществ или антигенов. Следовательно, проницаемость структур дермо-эпидермального контакта должна быть избирательной. Отрицательно заряженные гликозаминогликаны базальной мембранны создают барьер, непроницаемый для некоторых токсических веществ, особенно водорастворимых комплексов антиген-антитело, обладающих деструктивными свойствами.

Базальная мембрана избирательно проницаема для некоторых иммунокомпетентных клеток. Она непроницаема для клеток дермы в одну сторону, и клеток эпидермиса – в другую. Таким образом, базальная мембрана ограничивает инвазивный рост эпителия. При раковых опухолях нарушение этой функции приводит к прорастанию опухолей и образованию внеэпидермальных метастазов.

Базальная мембрана объединяет эпидермальные клетки, способствует их организации в пласти, влияя на разные виды клеточной активности: адгезивные взаимодействия, миграцию, дифференцировку и степень поляризации.

4. ДЕРМА



Сдерите с меня шкуру,
Чтобы сделать лодку.
Сдерите с меня шкуру,
Чтобы сделать крылья.
Сдерите с меня шкуру,
Чтобы сделать солнце...
Ридха Зили

Дерма (собственно кожа) занимает основной объем кожи, ограничена от эпидермиса базальной мембраной и без выраженной границы переходит в подкожную жировую клетчатку. Толщина дермы значительно варьирует в различных областях тела (от 0,5 мм в коже век, до 5 мм в коже спины). У мужчин дерма, в среднем, толще, чем у женщин.

Дерма образована двумя взаимосвязанными слоями – *сосочковым* и *сетчатым*. Относительно тонкий сосочковый слой образован рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью и вдается в виде *сосочеков* в эпидермис (подробнее в главе I.2). *Сетчатый* слой образован плотной неоформленной волокнистой соединительной тканью. Пучки коллагеновых волокон, входящих в состав плотной неоформленной соединительной ткани, переплетаясь, образуют *сеть*, характерную для определенной области тела. Дерма содержит густую сеть кровеносных и лимфатических сосудов, нервные волокна, потовые и молочные железы, сально-волосяные комплексы, включающие волосяные фолликулы, сальные железы и мышцы, поднимающие волос, а также небольшое количество свободно лежащих пучков гладкомышечных клеток.

4.1. Эмбриональный гистогенез дермы

Эмбриональным источником развития большей части структур дермы является мезенхима. До 2-го месяца эмбриогенеза дерма имеет вид скопления мезенхимных клеток отростча-

той формы, между которыми располагается большое количество межклеточного, преимущественно аморфного, вещества. В конце 2-го месяца эмбриогенеза в участки презумптивного сосочкового слоя начинают интенсивно подрастать кровеносные сосуды, формирующие поверхностную горизонтальную сеть. По мере образования сосудов к ним подрастают безмиelinовые нервные волокна вегетативной нервной системы.

В течение 3-го месяца эмбриогенеза мезенхимные клетки дифференцируются в фибробласти. Малодифференцированные фибробласты имеют длинноотростчатую, короткоотростчатую или округлую форму, синтезируют небольшое количество коллагеновых волокон, ориентированных параллельно поверхности кожи. В аморфном веществе накапливаются гликозаминогликаны.

К 4-му месяцу эмбриогенеза происходит формирование основы коллагенового каркаса дермы. Формируются различия между сосочковым и сетчатым слоями. Происходит активная дифференцировка фибробластов. Повышается их синтетическая активность. В дерму мигрируют и начинают функционировать макрофаги и меланоциты.

На 4-5-м месяце эмбриогенеза происходит окончательное формирование сосудистых сетей, характерных для взрослого организма. Начинает формироваться эластический каркас, в дерму прорастают миелиновые нервные волокна.

В течение последних месяцев эмбриогенеза происходит дальнейшее формирование клеточной популяции. Пролиферируют и дифференцируются фибробласти. Занимают места окончательной дислокации меланоциты, клетки Меркеля. Из кровеносного русла мигрируют макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты. Формируется пул тучных клеток. В межклеточном веществе увеличивается количество коллагеновых волокон и их диаметр. Эластические волокна формируют сеть и в сосочковом, и в сетчатом слоях. Формирование эластического каркаса заканчивается лишь к 25 годам.

4.2. Организация коллагеновых и эластических структур дермы

Волокнистый состав дермы представлен коллагеновыми и эластическими волокнами. Ретикулярные волокна, относящиеся по химическому составу к коллагеновым, но отличающиеся от них сродством к солям серебра, в дерме немногочисленны.

Коллагеновые волокна (рис. 5) составляют основную массу (до 70% сухого остатка) дермы и определяют ее физико-химические свойства (прежде всего прочность). Основой всей группы этих структур является фибриллярный белок *коллаген*, нерастворимый в воде и набухающий в разбавленных кислотах. Коллаген переваривается коллагеназами и другими протеазами, при кипячении образует желатин, окрашивается большинством кислых красителей.

Первичная структура коллагенового белка опреде-

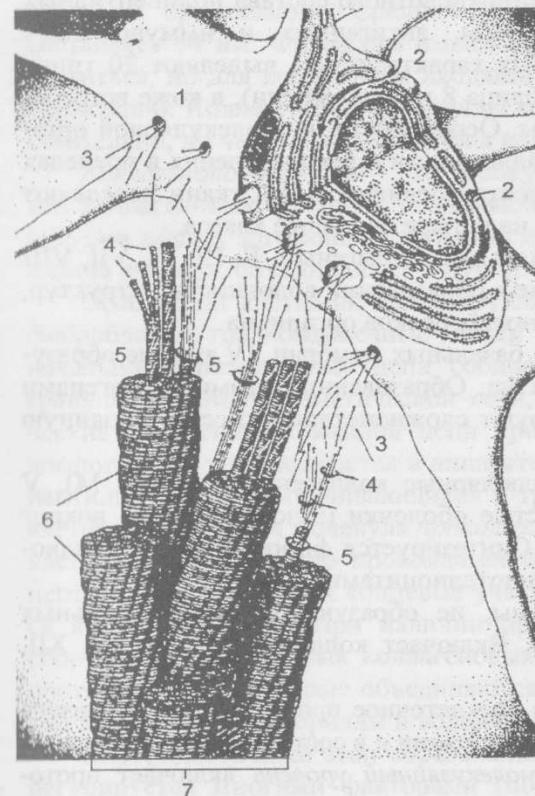


Рис. 5. Схема организации коллагеновых волокон (по Крстич Р.В., 2001).

1 – коллагенсинтезирующая клетка (фибробласт),
2 – аминокислоты, идущие на построение коллагена,
3 – тропоколлаген, 4 – протофибриллы,
5 – коллагеновые микроФибриллы, 6 – коллагеновые фибриллы, 7 – коллагеновое волокно.

ляется количеством, соотношением и последовательностью аминокислотных остатков в полипептидных цепях. Специфичным для коллагена является высокое содержание (примерно 1/3 аминокислот) глицина, относительно высокое содержание окси-пролина и оксилизина, отсутствие триптофана. Аминокислотный состав концевых отделов полипептидной цепи отличается от состава центральной части. Молекула коллагена имеет стержневидную форму, образована тремя спирально закрученными полипептидными цепями. Незакрученными остаются только концевые отделы цепей (теплопептиды), обеспечивающие надмолекулярную сборку фибрillлярных структур.

В зависимости от аминокислотного состава полипептидных цепей, молекулярной массы, антигенных и иммуногенных свойств, пространственных характеристик выделяют 20 типов коллагенового белка (таблица 8 в приложении), в коже встречаются его отдельные типы. Особенности надмолекулярной организации, органной принадлежности и распределения в пределах определенной разновидности соединительной ткани позволяют разделить все коллагены на четыре основные класса.

I класс – интерстициальные коллагены I, II, III, VI, VII, VIII типов принимают участие в образовании волокнистых структур, составляют 95% коллагеновых белков организма.

II класс – коллагены базальных мембран, IV тип, не образуют фибрillлярных структур. Образованные этими коллагенами микрофибриллы формируют сложнопетлистую сеть, связанную с протеогликанами.

III класс – перицеллюлярные коллагены (коллаген M), V тип. Образуют волокнистые оболочки (экзоцитоскелет) вокруг образующих их клеток. Синтезируются фибробластами, гладкомышечными клетками, эндотелиоцитами.

IV класс – коллагены, не образующие самостоятельных фибрillлярных структур. Включает коллагены IX, X, XI, XII, XIV типов.

Секретированные во внеклеточное пространство коллагены существуют в свободном состоянии и в составе надмолекулярных агрегатов (рис. 5). Надмолекулярный уровень включаетproto-

фибриллы и микрофибриллы. Протофибриллы имеют вид нитей, состоящих из 5-7 молекул коллагена связанных концевыми участками. Микрофибриллы – это сложный агрегат молекул коллагена и протофибрилл, взаимодействующих друг с другом боковыми поверхностями. Смежные молекулы смещаются по продольной оси одна по отношению к другой на четверть своей длины, создавая упорядоченную периодичность микрофибриллы.

Фибрillлярный уровень представляет коллагеновая фибрilla – микроагрегат микрофибрилл, контактирующих боковыми поверхностями в соответствии с одноименными зонами периодической организации. Средняя продолжительность периода составляет 64 нм. Фибриллы имеют спиральную форму, могут ветвиться, но для коллагенов, входящих в состав дермы, это не характерно. Коллагеновые фибриллы могут существовать самостоятельно, но чаще объединяются в волокна.

Коллагеновое волокно – это совокупность десятков или сотен коллагеновых фибрилл, соединяющихся боковыми поверхностями за счет адгезивного действия протеогликанов. Волокна, в свою очередь, объединяются в пучки.

Основными клетками, синтезирующими коллаген, являются фибробlastы, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты. Первоначально полипептидные цепи собираются на полирибосомах гранулярной эндоплазматической сети, претерпевают биохимические изменения (к каждой цепи присоединяется углеводный компонент) и упаковываются в аппарате Гольджи. Из трех полипептидных цепей, скручивающихся в тройную спираль, внутриклеточно образуется молекула проколлагена. Выделенный во внеклеточное пространство проколлаген с участием коллагеновых пептидаз, отщепляющих концевые участки молекул, превращается в тропоколлаген. При наличии протеогликанов начинается сборка надмолекулярных коллагеновых структур. Формируются protoфибриллы, которые объединяются в микрофибриллы, а затем коллагеновые фибриллы и волокна (рис. 5).

Внеклеточный этап образования коллагеновых структур регулируется многими факторами (подробнее в главе I. 4.5). Формирование коллагеновых структур на внеклеточном этапе

также требует определенных условий. Изменения концентрации в межклеточном веществе протеогликанов, уровня кислотности, силы ионных взаимодействий, температуры, содержания витаминов (особенно витамина С), эндокринных воздействий может ускорить, замедлить образование коллагеновых структур или привести к образованию их атипичных форм.

С обменом коллагена связывают старение кожи. С возрастом увеличивается интенсивность межмолекулярных взаимодействий в коллагеновых структурах, затрудняется доступ внутрь коллагеновых волокон, разрушающих коллаген протеаз. Избыточное количество метаболически стабильного коллагена приводит к нарушению обменных процессов в коже и, как следствие, ее старению.

Ретикулярные волокна по аминокислотному составу относятся к коллагеновым (коллаген III типа), как и коллагеновые, имеют поперечную исчерченность. Их отличительными признаками являются аргирофиля (сродство к солям серебра), устойчивость к трипсину, ШИК-позитивность. Ретикулярные волокна содержат в 10 раз больше углеводов, чем коллагеновые, могут растягиваться значительно больше, чем коллагеновые, не набухают в растворах кислот и не образуют желатин при варке. Каждое ретикулярное волокно состоит из нескольких ретикулярных микрофибрилл, покрытых гликопротеиновой и протеогликановой оболочкой, что и обуславливает их аргирофилю. В большом количестве ретикулярные волокна содержатся в эмбриональной дерме, по мере накопления коллагеновых и эластических волокон доля ретикулярных резко уменьшается. Они остаются в базальных мембранах эпидермиса и его производных, вокруг кровеносных сосудов, окружают гладкие миоциты мышцы, поднимающей волос.

Эластические волокна так же, как и коллагеновые, являются постоянным компонентом межклеточного вещества тканей дермы. Эластические волокна менее прочные, чем коллагеновые, их основное свойство – эластичность, то есть способность возвращать исходную форму после деформирующего воздействия.

Главным компонентом эластических волокон является белок эластина. Эластин обладает высокой преломляющей способностью, нерастворим в воде, устойчив к воздействию кислот и щелочей, слабо окрашивается кислыми красителями. В состав эластина входит большое количество глицина (как у коллагена), валина, пролина, аланина. Маркерами эластических структур могут быть соединения, возникающие в результате взаимодействия четырех остатков лизина – десмозин и изодесмозин, не встречающиеся в других белках. Молекулы эластина образуют трехмерную сеть случайных цепей или массу легко деформируемых глобуллярных частиц.

Надмолекулярный уровень эластина представлен эластиновыми филаментами и эластиновыми микрофибриллами. Филаменты и микрофибриллы, в свою очередь, объединяясь, образуют фибриллы. В зависимости от степени зрелости различают три разновидности эластических фибрилл: зрелые, состоящие из филаментов и микрофибрилл в соотношении 9:1, элауниновые в соотношении 1:1 и окситалановые, состоящие только из микрофибрилл.

Эластические фибриллы имеют неровный контур, многочисленные выпячивания и углубления чередуются неупорядоченно, по ходу волокна выражены неодинаково. Фибриллы имеют спиральную или волнообразную форму, ветвятся, что дает им возможность восстанавливать исходную форму после деформирующего воздействия.

Эластические волокна образуются при соединении двух или более эластических фибрилл боковыми поверхностями с участием протеогликанов. В поперечнике эластические волокна могут быть округлыми, овальными и уплощенными, могут ветвиться и имеют спиральную форму.

При взаимодействии коллагеновых и эластических фибрилл образуются смешанные виды волокон.

4.3. Особенности волокнистого состава сосочкового и сетчатого слоёв дермы

Сосочковый слой, образованный рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью (рис. 6), содержит неориентированные коллагеновые волокна цилиндрической или уплощенной формы. Тонкие эластические волокна в основании сосочков ориентированы преимущественно перпендикулярно, а на вершине сосочков – параллельно эпидермису. Сосочковый слой содержит больше, чем сетчатый, ретикулярных волокон, образующих рыхлую мелко-ячеистую сеть. От базальной мембранны в сосочковый слой отходят якорные фибриллы, обеспечивающие прикрепление эпидермиса к дерме.

Сетчатый слой образован плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью (рис. 7). Входящие в ее состав неориентированные коллагеновые волокна, коллагеновые и эластические фибриллы, не упакованные в волокна, формируют волокнистый остов. Фибриллы, входящие в состав волокон, располагаются параллельно друг другу. Преимущественная ориентация в каком-либо направлении отсутствует, но, переплетаясь, коллагеновые и сопровождающие их эластические волокна формируют характерную для каждой области тела сеть (вязь).

В сетчатом слое выделяют три основных типа вязи: пластообразный, ромбовидный и сложнопетлистый, а также их сочетания. В коже верхних и нижних конечностей волокна располагаются параллельными друг другу и поверхности кожи пластами. Соседние пласти соединяются между собой вертикально или тангенциально ориентированными коллагеновыми волокнами. Для сетчатого слоя груди, подошвы и коленей характерна ромбовидная сеть. При образовании такого типа переплетений, пучки коллагеновых волокон, пересекаясь под разными углами, образуют «ромбы», «квадраты», «треугольники». Сложнопетлистый тип вязи формируется замкнутыми петлями разного размера, обращенными к поверхности кожи. Внутри каждой петли могут располагаться еще один или два пучка коллагеновых волокон, анастомозирующих друг с другом. В некоторых участках

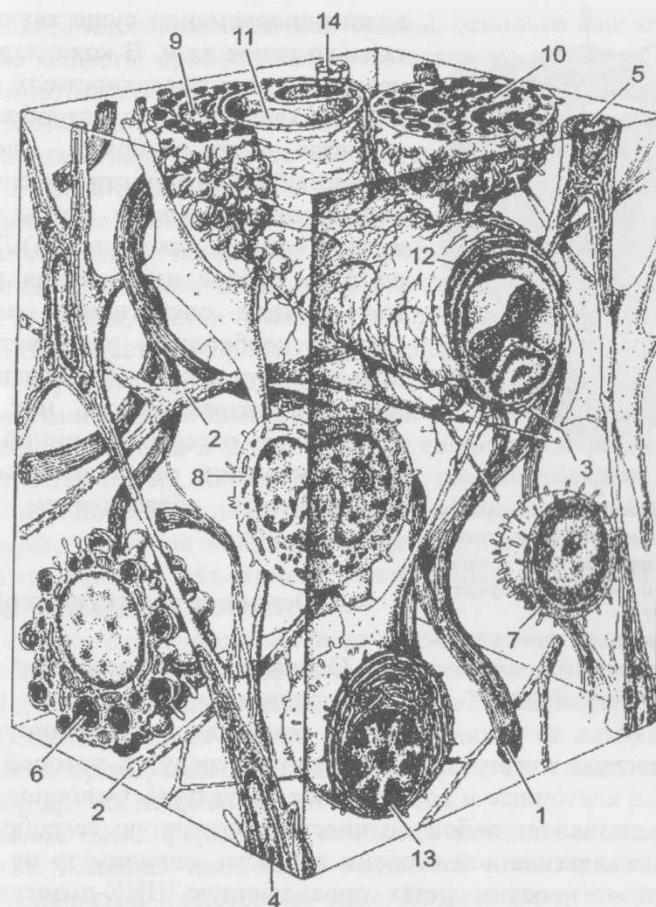


Рис.6. Рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань (сосочковый слой кожи) (по Крстич Р.В., 2001).

1 – коллагеновые волокна, 2 – эластические волокна, 3 – ретикулярные волокна, 4 – фибробласт, 5 – фиброцит, 6 – гистиоцит (макрофаг), 7 – лимфоцит, 8 – моноцит, 9 – тучная клетка (тканевой базофил), 10 – эозинофильный лейкоцит, 11 – капилляр, 12 – перицит, 13 – плазматическая клетка, 14 – нервные волокна.



Рис.7. Плотная неоформленная волокнистая соединительная ткань (сетчатый слой кожи) (по Крстич Р.В., 2001).

1 – пучки коллагеновых волокон, 2 – единичные эластические волокна, 3 – фиброзит.

таболическую интегративную среду, в которой взвешены все клеточные и волокнистые структуры. Основное вещество представляет собой оптически прозрачную гелеобразную субстанцию различной степени вязкости, невидимую на обычных гистологических срезах, проявляющую ШИК-позитивность и метахромазию после специальной обработки. Выраженность основного вещества неодинакова в различных участках тела и на разном удалении от эпидермиса. Востребованность амортизационной функции в коже ладоней, стоп, ягодиц приводит к большему содержанию основного вещества в этих областях. Рыхлая соединительная ткань сосочкового слоя содержит больше основного вещества, чем плотная соединительная ткань сетчатого слоя.

кожи одновременно существуют несколько типов вязи. В коже ладоней, например, для поверхностных слоев дермы характерен пластиообразный тип вязи, а для глубоких – сложно-петлистый. Особенности ориентации волокнистых структур дермы положены в основу схемы (линий) Лангера. При выборе направления разрезов в ходе оперативных вмешательств необходимо учитывать направленность линий Лангера и планировать разрезы вдоль них. При поперечном рассечении линий Лангера заживление разрезов может сопровождаться образованием выраженных рубцов.

4.4. Основное вещество дермы

Основное, или аморфное вещество соединительных тканей, входящих в состав дермы, формирует межклеточно-буферную среду, в которой взвешены все клеточные и волокнистые структуры. Основное вещество представляет собой оптически прозрачную гелеобразную субстанцию различной степени вязкости, невидимую на обычных гистологических срезах, проявляющую ШИК-позитивность и метахромазию после специальной обработки. Выраженность основного вещества неодинакова в различных участках тела и на разном удалении от эпидермиса. Востребованность амортизационной функции в коже ладоней, стоп, ягодиц приводит к большему содержанию основного вещества в этих областях. Рыхлая соединительная ткань сосочкового слоя содержит больше основного вещества, чем плотная соединительная ткань сетчатого слоя.

Являясь многокомпонентной средой, основное вещество состоит из веществ, приносимых кровью, продуктов метаболизма паренхиматозных клеток и продуктов жизнедеятельности соединительнотканых клеток. Вода, неорганические вещества, белки плазмы перемещаются от капилляров к клеткам, обеспечивая их жизнедеятельность. Продукты метаболизма, предназначенные для выведения их из организма, перемещаются в противоположном направлении. Продукты синтеза соединительнотканых клеток также подвергаются постоянному обновлению. В целом, состав основного вещества не остается постоянным, он меняется в процессе жизнедеятельности в зависимости от регулирующих воздействий, при патологических ситуациях местного или общеорганизменного значения. Изменения химического состава и реологических свойств основного вещества отражаются на состоянии клеток соединительных тканей дермы и, опосредованно, эпидермиса. Окружающая волокнистые структуры, основное вещество стабилизирует их пространственное положение, объединяет волокнистые структуры в единый функциональный комплекс.

В состав основного вещества входит водная фаза, относительно ограниченная в нормальных условиях, и коллоидный матрикс, содержащий углеводно-белковые полимеры. Небольшой процент основного вещества приходится на альбумины и глобулины крови, липиды, соединения натрия, калия, кальция, магния и других неорганических веществ.

Водная фаза формирует основной компонент аморфного вещества. Большая часть воды находится в связанном с углеводно-белковыми полимерами виде. Водная фаза, с одной стороны, разобщает структурные элементы межклеточного вещества, поддерживая их пространственное положение. С другой стороны, она является интегрирующей средой, обеспечивающей процессы диффузии и активного транспорта молекул. Способность воды перемещаться в экстрацеллюлярных и межволоконных пространствах позволяет ей при механических воздействиях на кожу играть роль амортизатора.

Углеводно-белковые полимеры дермы представлены протеогликанами и гликопротеинами. Протеогликаны являются высокомолекулярными белково-углеводными соединениями. Их углеводные части – гликозаминогликаны являются линейными неразветвленными полимерами, построенными из повторяющихся дисахаридных единиц. Гликозаминогликаны обладают способностью связывать воду в экстрацеллюлярных пространствах, регулировать ионный состав основного вещества и осмотическое давление в соединительной ткани. Они играют роль молекулярного сита проницаемого для кислорода и углекислого газа, но предотвращающего проникновение крупномолекулярных иммуногенных тел. Гликозаминогликаны подразделяются на сульфатированные и несульфатированные.

В соединительной ткани дермы среди всех гликозаминогликанов преобладает несульфатированная форма – гиалуроновая кислота. Связанная с белком и полимеризованная гиалуроновая кислота придает основному веществу вязкость. Способность гиалуроновой кислоты связывать большое количество воды придает соединительной ткани дермы тургор и снижает ее проницаемость. Проницаемость основного вещества значительно увеличивается при деполимеризации гиалуроновой кислоты специфическим ферментом – гиалуронидазой.

Остальные разновидности гликозаминогликанов – хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, хондроитин, дерматан-сульфат, кератансульфат и гепарин (гепарансульфат) в совокупности не так представительны в основном веществе соединительной ткани дермы, как гиалуроновая кислота. Их функцией также является связывание воды и обеспечение проницаемости основного вещества. Гепарин является мощным антикоагулянтом крови и обладает антилипемическим действием, эти свойства используются при его применении в медицинской практике.

Гликопротеины представляют собой белковые волокнисто-подобные макромолекулы, содержащие несколько различных неупорядоченных моносахаридов, в форме повторяющихся дисахаридных групп, как это имеет место в гликозаминогликанах.

Выделяют гликопротеины, формирующие фибриллярные структуры (фибронектин, фибриллин), и неволокнистые гликопротеины (ламинин, тенасцин, энтектин).

Тканевой фибронектин, продуцируемый фибробластами, участвует в формировании коллагеновых волокон и основного вещества. Основной функцией фибронектина является установление структурного единства внутриклеточных и внеклеточных структур. Фибронектин содержится в составе базальных мембран, располагается вокруг клеток, преимущественно фибробластов, коллагеновых волокон, в плазме крови. Рецептор фибронектина, являясь интегративным белком, на внутренней поверхности цитолеммы соединяется в микрофиламентами цитоскелета, а его наружная часть соединяется с фибронектином, формирующим, в свою очередь, связи с коллагеном или гликозаминогликанами.

Таким образом, фибронектин контролирует структуру поверхности цитолеммы, обеспечивает миграцию клеток в ходе морфогенеза и регенерации, единство клеточных и межклеточных структур соединительной ткани дермы. Как регулятор неспецифической резистентности тканей фибронектин может усиливать фагоцитоз. Фибронектин участвует и в специфических иммунных реакциях. Поглощение иммунных комплексов и последующее представление антигена иммунокомпетентным клеткам являются фибронектин-опосредованными процессами. Фибронектин участвует в осуществлении макрофагальной цитотоксичности.

Фибриллин, формируя микрофибриллярные структуры, устанавливает связь внеклеточных структур друг с другом, обеспечивает упорядоченность строения эластических структур.

Ламинин – является связующим звеном между коллагеном IV типа, входящим в состав базальной мембраны, и другими компонентами базальной мембраны или клетками, прилежащими к базальной мемbrane. Связи ламинина с коллагеном в электронноплотном слое базальной мембраны укрепляются энтектином.

4.5. Клеточный состав соединительных тканей дермы

Совокупность клеточных элементов соединительных тканей дермы составляют: диффероны фибробластов (малодифференцированные фибробласты, юные и зрелые фибробласты, фиброкиты, миофибробласты, фиброклости), макрофагов (мононуклеарные фагоциты), тучные клетки (тканевые базофилы), жировые клетки (адипоциты), адвентициальные клетки, плазматические клетки, меланоциты, гранулоциты, мигрирующие в дерму из кровеносного русла (эозинофилы, нейтрофилы, базофилы), лимфоциты. Большая их часть находится в составе рыхлой волокнистой соединительной ткани сосочкового слоя дермы. Меньшим разнообразием и абсолютным числом характеризуется клеточная популяция плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани сетчатого слоя дермы. Некоторые разновидности клеток (например, фибробласты) постоянно присутствуют в дерме. Другие (гранулоциты, макрофаги) – мигрируют из кровеносного русла при развитии защитно-приспособительных процессов (воспаление, иммунная защита).

Фибробlastы

Морфологические особенности фибробластов зависят от степени их дифференцировки и функциональной активности.

Малодифференцированные фибробласты характеризуются слабым развитием органелл и небольшим объемом цитоплазмы. Ядро имеет округлую или овальную форму, содержит 1-2 ядрышка. В цитоплазме обнаруживаются немногочисленные митохондрии, аппарат Гольджи, цистерны гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети. В эмбриогенезе фибробlastы развиваются из мезенхимных клеток, в ходе дальнейшего развития они могут пролиферировать или развиваться из перицитов и адвентициальных клеток.

Юные фибробласты имеют отростчатую форму, крупное ядро с выраженным ядрышком. Сохраняя способность к делению путем митоза, они начинают продуцировать компоненты межклеточного вещества (коллаген, гликозаминогликаны). В

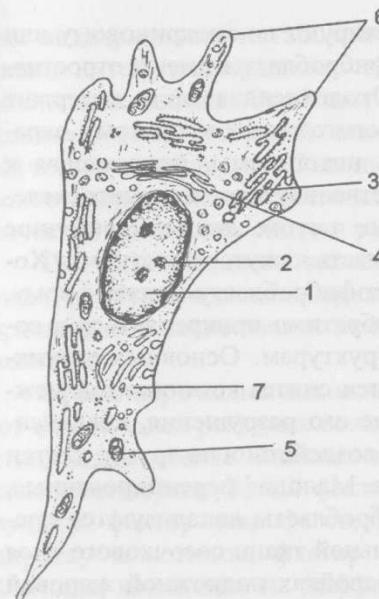


Рис.8 . Фибробласт.

1 – ядро, 2 – ядрышко, 3 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 4 – аппарат Гольджи, 5 – митохондрия, 6 – цитоплазматические отростки, 7 – рибосомы.

Зрелые фибробласты подразделяются на три функциональных типа: синтезирующие фибробласты, фиброклости и миофибробласты. Синтезирующие фибробласты, в свою очередь, существуют в двух разновидностях. Фибробласты первой разновидности характеризуются хорошо развитыми аппаратом Гольджи и эндоплазматической сетью, занимающей более половины объема цитоплазмы. Секреторные вакуоли, содержащие коллаген в дифибриллярной форме, выходят из клетки путем мерокриновой секреции. В фибробластах второй разновидности цистерны эндоплазматической сети имеют вид вакуолей, занимают почти весь объем цитоплазмы. Часто содержимое цистерн выходит во внеклеточное пространство с разрушением цитолеммы. Предполо-

жительно, такие фибробласти секретируют по апокриновому или даже голокриновому типу. Зрелые фибробласти имеют отростчатую форму и нечеткие контуры. Околоядерная часть содержит большое количество органелл белкового синтеза, поэтому окрашивается более интенсивно. Часть цитоплазмы, прилежащая к плазмолемме, содержит, преимущественно, элементы цитоскелета, окрашивается менее интенсивно, так же как межклеточное вещество, поэтому контуры фибробласта кажутся нечеткими. Хорошо развитый цитоскелет позволяет фибробласту менять форму, обладать высокой подвижностью, обратимо прикрепляться к соседним клеткам и волокнистым структурам. Основными функциями зрелых фибробластов являются синтез компонентов межклеточного вещества, регулирование его разрушения, сбалансированного с синтезом регуляторные воздействия на другие клетки соединительной ткани и эпидермиса. Малодифференцированные, юные и зрелые синтезирующие фибробласти локализуются преимущественно в рыхлой соединительной ткани сосочкового слоя кожи, в соединительнотканых прослойках подкожной жировой клетчатки и в грануляционной «ткани».

Фиброкласти являются постоянными клеточными элементами грануляционной «ткани» и подвергающихся обратному развитию рубцов кожи. Они содержат все органеллы, характерные для зрелых фибробластов. Кроме того, для них характерно наличие большого количества вакуолей, включающих коллагеновые фибриллы на разных стадиях разрушения, и большое количество лизосом, которые сливаются с фагосомами, содержащими коллагеновые волокна.

Миофибробласти так же, как и фиброкласти, обнаруживаются в грануляционной «ткани» и кожных рубцах. По структуре они близки к секреторным гладким миоцитам. Около половины объема их цитоплазмы занимают пучки сократительных миофиламентов. Другая половина приходится на органеллы белкового синтеза. Функция миофибробластов состоит в контракции краев раны при регенерации кожи.

Зрелые фибробласти всех разновидностей постепенно становятся неактивными долгоживущими фиброцитами. *Фибрози-*

ты

поддерживают метаболизм и стабильность соединительной ткани путем непрерывного обновления компонентов межклеточного вещества. Особенно многочисленна их популяция в плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани сетчатого слоя дермы. Они имеют веретеновидную форму, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, а цитоплазматические органеллы синтеза развиты плохо.

Все разновидности клеток фибробластического ряда являются фенотипическими вариантами, способными к взаимопревращениям в зависимости от состояния дермы и регулирующих влияний.

Кроме перечисленных выше функций фибробласти участвуют в иммунных реакциях кожного покрова. Они выделяют вещества, подавляющие активность и пролиферацию Т-лимфоцитов, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, колониестимулирующий фактор макрофагов, фактор, индуцирующий дифференцировку моноцитов, фактор угнетения миграции макрофагов, факторы, влияющие на дифференцировку иммунокомпетентных клеток, интерлейкин-6. Фиброкины, синтезируемые фибробластами, осуществляют межклеточные взаимодействия между фибробластами и другими клетками соединительных тканей (макрофагами, лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами, тучными клетками). Например, в паре фибробласт – макрофаг цикл взаимодействия выглядит следующим образом. Продукты распада коллагена и клеток при повреждении ткани активируют макрофаги. Активированные макрофаги выделяют факторы роста фибробластов. Фибробласти в ответ на это активируют синтез коллагена. При избыточном образовании коллагеновых волокон в результате контактного взаимодействия волокнистых структур с фибробластами происходит дифференцировка фибробластов в фиброкласти. В результате их деятельности появляются разрушенные коллагеновые волокна, и цикл замыкается.

Пролиферацию, хемотаксис и миграцию фибробластов стимулируют факторы роста фибробластов I, II; тромбокардиальный фактор роста; пептид, активирующий соединительную ткань; фактор роста эпидермиса; инсулиноподобные фак-

торы роста, инсулин; соматомедины А и С; макрофагальный фактор роста; интерлейкин 1; Т-клеточный фактор роста; трансформирующий фактор роста - β ; фибронектин. Подавляют эти процессы γ - и α -интерферон, простагландин Е2, сывороточный ингибитор миграции, нейтрофильный ингибитор миграции, глюкокортикоиды. Продукцию межклеточного вещества усиливают интерлейкин 1, трансформирующий фактор роста, макрофагальный фактор синтеза коллагена, Т-клеточный фактор синтеза коллагена, витамины А и С, инсулин, а подавляют – интерфероны, простагландин Е2, В-клеточный ингибитор синтеза коллагена, макрофагальный ингибитор синтеза коллагена, витамин Е. Фибробласты являются основным типом клеток, вырабатывающих тканевой фибронектин (см. главу I. 4.4.).

Макрофаги (гистиоциты)

По некоторым данным, макрофаги составляют 21-34% всех клеток соединительной ткани дермы. В нормальных условиях большее их число залегает в участках, имеющих обильное кровоснабжение, и в местах скопления жировых клеток.

Макрофаги могут иметь разнообразную форму, чаще всего это короткоотростчатые клетки с большим количеством псевдоподий, эксцентрично расположенным электронноплотным ядром и 1-2 ядрышками (рис. 9). Специфичной для макрофагов является способность поглощать и накапливать красители.

На поверхности цитолеммы макрофагов располагается надмембранный углеводсодержащий комплекс (гликокаликс), играющий прежде всего рецепторную функцию. Специфичный набор рецепторов позволяет идентифицировать макрофаги среди других клеточных популяций. Макрофаги содержат рецепторы к опсонинам, Fc-фрагменту антител, C3b-компоненту комплемента. Индивидуален и набор CD-антител. Для неактивных макрофагов он выглядит следующим образом: CD 11c, CD 14, CD 16, CD 26, CD 31, CD 36, CD 63, CD 68, CD 74, CD 88, CD 101, CD 119. Активация макрофагов сопровождается экспрессией CD 23, CD 25, CD 69, CD 105.

Под цитолеммой располагается опорно-сократительный аппарат, представленный сетью актиновых филаментов, переходящих в подповерхностных участках в актиновые пучки, идущие параллельно поверхности. Между актиновыми структурами распределяется актинсвязывающий белок и миозин в деполимеризованном состоянии. Микротрубочки подмембранныго слоя и актиновые структуры вместе с микротрубочками, идущими радиально от клеточного центра к периферии, образуют опорно-сократительный аппарат макрофага, позволяющий ему формировать псевдоподии, мигрировать, осуществлять эндоцитоз.

Вблизи ядра обычно располагаются центросома и аппарат Гольджи. Гранулярная эндоплазматическая сеть развита слабо, митохондрии немногочисленны. Цитоплазма, кроме того, содержит большое количество микропиноцитозных пузырьков, первичных и вторичных лизосом. Первичные лизосомы пред-

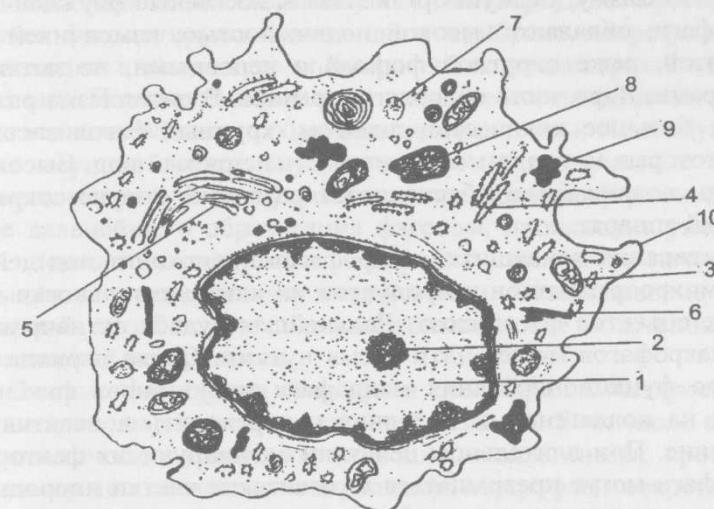


Рис.9. Макрофаг.

1 – ядро, 2 – ядрышко, 3 – митохондрия, 4 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 5 – аппарат Гольджи, 6 – включения, 7 – первичные лизосомы, 8 – вторичные лизосомы, 9 – остаточные тельца, 10 – псевдоподии.

ставляют собой окруженные мембраной тельца с электронноплотным содержимым, продуцируемые аппаратом Гольджи. Слияние первичных лизосом с фагосомами приводит к образованию вторичных лизосом. В зависимости от содержимого фагосом вторичные лизосомы могут иметь различные размеры, плотность и однородность. В результате слияния вторичных лизосом образуются мультивезикулярные тельца. После переваривания содержимого вторичные лизосомы превращаются в остаточные тельца, удаляемые из клетки путем экзоцитоза, или миелиноподобные структуры.

Макрофаги могут пребывать в двух взаимо обратимых состояниях: активном и покоящемся. Покоящиеся макрофаги представляют собой уплощенные клетки удлиненной или отростчатой формы с четкими контурами, прикрепленные к коллагеновым волокнам. Они имеют небольшое темное ядро и плотную цитоплазму, бедную органеллами. Активные блуждающие макрофаги, обладают высокой подвижностью, изменчивой отростчатой, реже округлой формой и неровными, но четкими контурами. Ядро часто содержит ядрышко. В цитоплазме различается большое количество лизосом, крупные фаголизосомы, из-за которых цитоплазма может иметь пенистый вид. Высокую степень подвижности обеспечивает развитый опорно-сократительный аппарат.

Активация покоящихся макрофагов происходит под действием микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности или других объектов фагоцитоза. Дальнейшая судьба активированных макрофагов может идти тремя путями. После периода активного функционирования макрофаги могут вновь фиксироваться на коллагеновых волокнах и переходить в неактивное состояние. При длительном действии активирующих факторов, макрофаги могут превращаться в гигантские клетки инородных тел и эпителиоидные клетки. Наконец, макрофаги могут подвергаться апоптозу и фагоцитироваться другими макрофагами.

Выполнение макрофагами множества функциональных обязанностей обусловлено их способностью к эндоцитозу, то есть поглощению из внешней среды различных веществ. Условно

эндоцитоз подразделяют на *фагоцитоз* (поглощение крупномолекулярных веществ) и *пиноцитоз* (поглощение растворенных низкомолекулярных веществ). Пиноцитоз может быть рецепторнонеопосредованным (жидкофазным) или опосредованный рецепторными взаимодействиями (адсорбтивный). В случае жидкокофазного пиноцитоза, который подразделяется на микро- и макропиноцитоз, вещества поглощаются неизбирательно, пропорционально их концентрации с образованием гладких пиноцитозных пузырьков. Адсорбтивному пиноцитозу предшествует связывание поглощаемых молекул с рецепторами плазмолеммы, далее образуются окаймленные пиноцитозные пузырьки. Таким образом в клетку поступают белки. Следует, однако, заметить, что перечисленные способы поступления в клетку веществ извне не являются специфичными для макрофагов.

Фагоцитоз условно разделяют на несколько последовательных этапов. Сначала макрофаг приближается к объекту фагоцитоза благодаря положительному хемотаксису. Далее происходит адгезия фагоцитируемой частицы к мемbrane макрофага. Это происходит в результате специфических рецепторных взаимодействий. После специфического связывания начинается захват и поглощение объекта с образованием фагосомы. На следующем этапе осуществляется внутриклеточное переваривание захваченного материала при участии лизосомальных ферментов. По мере дальнейшего образования фагосом, происходит уменьшение площади плазмолеммы. Макрофаг становится нечувствительным к активирующему воздействию. Возобновление фагоцитарной активности возможно только после восстановления рецепторной поверхности.

Помимо фагоцитоза макрофаги способны *синтезировать* и *секретировать* около ста различных веществ. В их число входят гидролитические ферменты (лизоцим, коллагеназы, протеазы, активатор плазминогена, гидролазы). Макрофаги секретируют модуляторы поведения клеток: интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, колонистимулирующие факторы, ингибитор пролиферации моноцитов и гранулоцитов, факторы, влияющие на формирование и созревание лимфоцитов, индуктор роста фиб-

робластов, индуктор синтеза коллагена, стимулятор ангиогенеза. Кроме того, макрофаги ответственны за выработку простагландинов, тромбоксана, компонентов комплемента, цитотоксических метаболитов кислорода, интерферона, факторов коагуляции и многих других веществ.

Макрофаги, осуществляя фагоцитоз, могут играть роль *антителопредставляющих клеток*. Если фагоцитоз не завершается элиминацией проникших в организм антигенов, то для их полного уничтожения требуется развертывание иммунной реакции. Для распознавания антигена Т-лимфоцитами требуется его представление в иммуногенной форме. Для этого макрофаги захватывают антиген, расщепляют его на высокоиммунные фрагменты, выставляют на наружную поверхность своей плазмолеммы, соединяя с HLA-антителами, и в заключение, секретируют интерлейкин-1. В результате на поверхности макрофага образуются комплексы, включающие высокоиммунные фрагменты антигена, рецепторы для Т-лимфоцита и HLA-антителы макрофага. В таком виде антиген обладает большей иммуногенностью по сравнению с нативной формой. Активированные макрофагом Т-хеллеры сами подвергаются бласттрансформации и пролиферации, и активируют бласттрансформацию и пролиферацию В-лимфоцитов. Масштабность этих процессов стимулируется интерлейкином-1, вырабатываемым макрофагами.

Макрофаги проявляют бактерицидную активность, выделяя лизоцим, кислые гидролазы, катионные белки, активные формы кислорода. Они участвуют в противоопухолевом иммунитете. Механизмы элиминации опухолевых клеток различны. Макрофаги могут запускать в раковых клетках механизмы апоптоза, этот эффект опосредуется, в частности, фактором некроза опухоли.

Макрофаги участвуют в патогенезе различных кожных заболеваний, в воспалении и регенерации кожи. При этом нарушения функций макрофагов снижают барьерно-защитные функции кожи, что может привести к развитию того или иного кожного заболевания. С другой стороны, многие кожные заболевания приводят к дефектам макрофагов, что, в свою очередь, способствует дальнейшему развитию патологических изменений кожи.

Меланоциты

Меланоциты дермы являются частью единой популяции меланоцитов кожи. Некоторые исследователи считают меланоциты дермы частью системы клеток, продуцирующих меланин, включающую и кожные меланоциты, и меланин-продуцирующие клетки центральной нервной системы. Меланоциты единительной ткани дермы имеют вид звездчатых клеток с длинными отростками, контактирующими с коллагеновыми волокнами и прилежащими клетками. Ядро веретеновидной формы, имеет неровные контуры. Отличительным признаком цитоплазмы меланоцитов является содержание большого количества меланосом. Это подтверждает, что они являются не меланофорами, а клетками, продуцирующими меланин. Сходство структурно-функциональных признаков, функциональных обязанностей, подчиненность единим механизмам регуляции, единство происхождения меланоцитов дермы и эпидермиса позволяют считать их единой популяцией, части которой в процессе эмбрионального развития оказались в разных тканях (подробнее в главе I. 2.3.).

Тучные клетки

Тучные клетки (тканевые базофилы) располагаются во всех слоях дермы. В сосочковом слое их больше, чем в сетчатом, 31 и 25 клеток на квадратный миллиметр соответственно. Чаще всего они располагаются периваскулярно и под базальной мембранный эпидермиса. Значительное количество тучных клеток обнаруживается в келоидных рубцах.

Вопрос о происхождении тучных клеток в настоящее время не является окончательно решенным. Предположительно, они развиваются из гемопоэтической стволовой клетки красного костного мозга. В результате дифференцировки стволовой клетки и ее детерминации образуется клетка-предшественница базофильных лейкоцитов, тканевых базофилов и эозинофильных лейкоцитов. В ходе дальнейшей дифференцировки под действием гемопоэтинов из общей клетки-предшественницы образуются две разновидности клеток – предшественница базофильных и

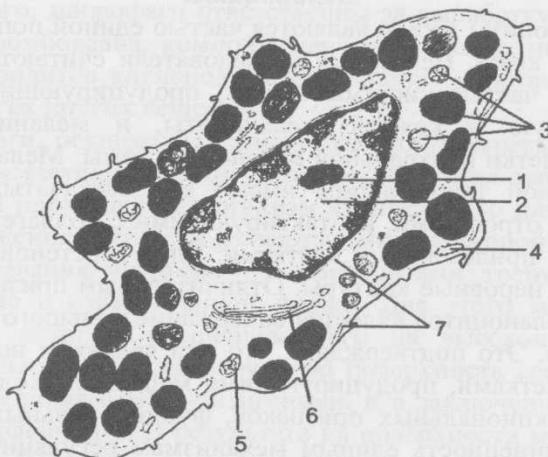


Рис. 10. Тучная клетка.

1 – ядрышко, 2 – ядро, 3 – специфические секреторные гранулы с кристаллоидом, раковинами, гранулами, 4 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 5 – митохондрия, 6 – аппарат Гольджи, 7 – микротрубочки и микрофибралы.

эозинофильных лейкоцитов, а также предшественница тучных клеток. При воздействии на предшественницу тучных клеток интерлейкина 3 и специфического микроокружения формируются тканевые базофилы.

Тучные клетки (рис. 10) могут иметь различную форму (пятиугольную, веретеновидную, отростчатую, овальную). Небольшие округлые плотные ядра содержат ядрышки. В цитоплазме располагаются слабо развитые аппарат Гольджи, митохондрии, гранулярная эндоплазматическая сеть. Под плазмолеммой находятся микрофибралы, микротрубочки развиты в перинуклеарной зоне, под плазмолеммой и вблизи центриолей. Специфичным для тучных клеток является наличие в цитоплазме большого количества крупных метахроматически окрашающихся гранул. Незначительное количество гранул окрашивается ортохроматически и является лизосомами. Структура и

функциональные свойства специфических гранул зависят от степени зрелости, активности и топографии тучных клеток. Формирование гранул начинается в аппарате Гольджи с образования програнул диаметром около 70 нм. Програнулы далее сливаются, образуя гранулы с грубозернистой структурой. Грубозернистые гранулы позднее становятся мелкозернистыми. Зрелые гранулы имеют гомогенную плотную структуру. Они содержат биологически активные вещества, определяющие функциональные возможности тучных клеток.

Таким образом, тучные клетки синтезируют и секретируют в межклеточное вещество большое количество биологически активных веществ. Часть этих веществ являются преформированными медиаторами. Они синтезируются и накапливаются в гранулах вне активирующих тучные клетки влияний. К преформированному медиаторам относятся гистамин, серотонин, дофамин, гепарин и ферменты. Другая часть биологически активных веществ синтезируется только активированными тучными клетками. К вновь генерированным медиаторам относят простагландины, лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор. Благодаря секреируемым биологически активным веществам, тучные клетки дермы участвуют в регуляции проницаемости сосудов и межклеточного вещества соединительной ткани дермы, в регуляции свертываемости крови, обмена и содержания воды, жирового обмена, влияют на пролиферативную активность, миграцию и функционирование других клеток дермы, регулируют рост волос.

Наиболее изученным медиатором тучных клеток является гистамин. Большая часть эффектов гистамина реализуется через гистаминовые рецепторы H1 и H2, имеющиеся на различных клетках. H1 рецепторы находятся преимущественно на гладких миоцитах. При их стимуляции возникает сокращение гладких миоцитов и сужение кровеносных сосудов. Кроме того, в дерме стимуляция H1 рецепторов приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки, усилинию образования простагландинов, циклического гуанозинмонофосфата, возникновению кожного зуда. Стимуляция H2 рецепторов вызывает расслабление,

расширение сосудов, активизацию синтеза циклического аденозинмонофосфата, секрецию лимфокинов, выделение ферментов нейтрофилов, миграцию эозинофильных лейкоцитов и Т-клеточную цитотоксичность. Гистамин стимулирует пролиферацию фибробластов. Малые дозы гистамина стимулируют, а большие – подавляют синтез фибробластами коллагена. Гистамин стимулирует фагоцитарную активность дермальных макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, активирует трансэндотелиальный транспорт, стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и ангиогенез. Тучные клетки, располагающиеся вблизи дермоэпидермального соединения, регулируют пролиферативную активность базальных клеток эпидермиса.

Секреция гистамина без экзоцитоза гранул происходит в физиологических условиях, патологические процессы и экстремальные воздействия на кожу вызывают взрывную дегрануляцию тканевых базофилов. Многие эндорфины и нейропептиды, такие, как вещество Р, вазонинестинальный полипептид, соматостатин вызывают дегрануляцию тучных клеток. В то же время, в самих тучных клетках обнаружены вещество Р и вазонинестинальный полипептид, что позволяет отнести их к элементам диффузной эндокринной системы.

Участие тучных клеток в реакциях гиперчувствительности немедленного типа опосредуется находящимися на их поверхности рецепторами к Fc-фрагменту комплемента иммуноглобулинов класса Е, С3а и С3б компонентам комплемента. Благодаря рецепторам к IgE тучные клетки способны фиксировать на своей поверхности эти антитела. Присоединение к этим антителам антигена приводит к IgE-опосредованной дегрануляции тканевых базофилов с выбросом биологически активных веществ. Это ведет к развитию крапивницы, ангионевротического отека, обострению нейродермита.

Тучные клетки являются единственным источником в организме гепарина. Гепарин является отрицательнозаряженным сульфатированным гликозаминогликаном и имеет сродство к основным красителям, делая гранулы тучных клеток метахроматичными. Гепарин является сильным антикоагулянтом, участву-

ет в регуляции митотической активности клеток. Подавляя деление гладких миоцитов, гепарин одновременно стимулирует ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток. Вместе с гистамином гепарин влияет на состояние межклеточного вещества – способствует взаимодействию коллагена с фибронектином и ламинином, подавляет плазмин и коллагеназу. Связывая гистамин, гепарин оказывает противовоспалительное действие.

На состояние межклеточного вещества влияют и ферменты, содержащиеся в тканевых базофилах. Так, химаза расщепляет коллаген IV типа (коллаген базальных мембран) и фибронектин. Триптаза расщепляет фибронектин и фибриноген, активирует коллагеназу и конвертирует С3 компонент комплемента в С3а-компонент. Гексоминидаза, глюкуронидаза, галактозидаза, β-гликозаминидаза разрушают гликозаминогликаны и протеогликаны. Вторичными медиаторами тучных клеток являются простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, тромбоцитактивирующий и простатандингенерирующий факторы.

При целом ряде заболеваний кожи, например, при нейродермите, экземе, псориазе, красном плоском лишае количество тканевых базофилов в дерме увеличено, что отражает их заинтересованность в патогенезе данных видов патологии.

Базофильные лейкоциты

Базофильные лейкоциты (рис. 11) имеют структурно-функциональное сходство с родственными им тучными клетками (тканевыми базофилами), но составляют самостоятельную клеточную популяцию. Их содержание в дерме, по сравнению с тучными клетками, незначительно. Однако они являются непременными участниками многих кожных заболеваний. Количество базофилов резко увеличивается при аллергическом контактном дерматите, реакции Джонса-Моута (кожной базофильной гиперчувствительности), туберкулиновых реакциях, реакциях отторжения трансплантата, укусах насекомых. Все это свидетельствует о необходимости знаний о гистофизиологии и способах управления такой немногочисленной популяции, как базофильные лейкоциты дермы. Базофильные лейкоциты дермы

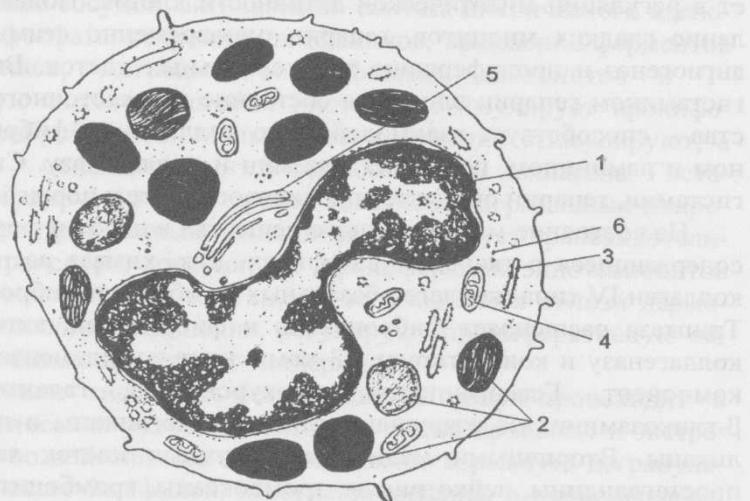


Рис. 11. Базофильный лейкоцит.

1 – ядро, 2 – специфические гранулы, 3 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 4 – митохондрия, 5 – аппарат Гольджи, 6 – гранулы гликогена.

развиваются из общей для них и эозинофильных лейкоцитов предшественницы, имеющей, в свою очередь, источником развития стволовую кроветворную клетку. Зрелый базофил имеет такие кластеры дифференцировки, как CD 9, CD 17, CD 25, CD 33, CD 38, CD 43, CD 114, CD 154. Активированные базофилы экспрессируют только CD 64, CD 66. Кроме того, базофилы содержат рецепторы Fc-фрагментов IgE.

Размеры базофилов составляют 10–20 мкм в диаметре. Ядро почковидное, состоит из двух, реже – из большего числа сегментов. Большую часть цитоплазмы занимают специфические гранулы, размеры, конфигурация, содержимое, механизмы образования которых аналогичны таковым у тканевых базофилов. Кроме специфических гранул цитоплазма базофильных лейкоцитов содержит плохо развитый аппарат Гольджи, мелкие митохондрии, короткие уплощенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети, лизосомы, обладающие положительной пероксидазной активностью (азурофильные гранулы). Положи-

тельная реакция на пероксидазу отличает базофильные лейкоциты от тканевых базофилов, не обладающих пероксидазной активностью.

Функциональное значение базофильных лейкоцитов, как и тучных клеток, заключается в регуляции тканевого гомеостаза и участии в иммунных реакциях организма, в том числе и в коже. Большая часть функциональных способностей базофильных лейкоцитов, как и тучных клеток, реализуется благодаря выделению ими биологически активных веществ. Регуляторная функция базофилов состоит в регуляции сократимости гладких миоцитов сосудов и, следовательно, кровотока в дерме; регуляции проницаемости сосудов, свертываемости крови, секреции желез, хемотаксическом влиянии на другие клетки соединительной ткани дермы.

Защитная функция базофильных лейкоцитов осуществляется за счет локального выделения медиаторов воспаления, хемотактических факторов эозинофилов и нейтрофилов и вовлечения этих клеток в защитные реакции, разворачивающиеся на территории дермы. При воздействии на кожу аллергенов, происходит выброс преформированных медиаторов, опосредованный IgE. Выделение гистамина и других вазоактивных факторов и окисление арахидоновой кислоты с образованием лейкотриенов вызывает развитие аллергической реакции немедленного типа. Вместе с тучными клетками базофильные лейкоциты участвуют в воспалительных реакциях замедленного типа в коже. Примером может служить реакция кожной базофильной гиперчувствительности (реакция Джонса-Моута), которая возникает при попадании в кожу паразитарных антигенов, живых паразитов или клещей, а также при метастазировании в кожу опухолей.

Эозинофильные лейкоциты

Эозинофильные лейкоциты (Эос – в древнегреческой мифологии богиня утренней зари) (рис. 12) локализуются в нормальной коже исключительно в дерме и подкожной жировой клетчатке, а при патологии могут перемещаться и в эпидермис. В сравнении с другими органами, содержание эозинофилов в коже

велико, что объясняется прежде всего пограничностью ее расположения. Функции, выполняемые эозинофилами кожи, и их морфо-функциональные характеристики сходны с таковыми у эозинофилов некожной локализации.

Основными функциями эозинофилов являются: фагоцитоз, невыраженный по сравнению с нейтрофилами и макрофагами, участие в антипаразитарной защите, участие в иммунных и воспалительных реакциях путем выделения цитокинов и медиаторов воспаления, поддержание тканевого гомеостаза.

Жизненный цикл эозинофилов складывается из 3 периодов: костномозговой, период циркуляции в крови и период функционирования в тканях, преимущественно соединительных. Образуются эозинофильные лейкоциты в красном костном мозге. Согласно унитарной теории кроветворения, источником развития всех форменных элементов крови, в том числе и эозинофилов, является стволовая клетка крови. Под влиянием микроокружения и при действии гемопоэтинов она детер-

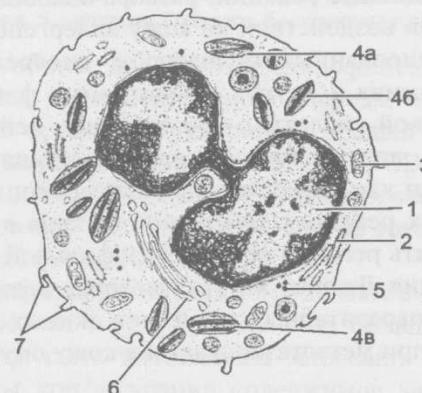


Рис. 12. Эозинофильный лейкоцит.

1 – ядро, 2 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 3 – митохондрия, 4 – специфические гранулы с кристаллоидом: а – игольчатой формы, б – прямоугольной формы, в – многоугольной формы, 5 – гранулы гликогена, 6 – аппарат Гольджи, 7 – псевдоподии.

минируется и дифференцируется последовательно в полустволовую клетку (КОЕ-ГЭММ), затем унитентную клетку предшественнику (КОЕ-Эо), миелобласт, промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный, а затем сегментоядерный эозинофильный гранулоцит. Костномозговой период длится в среднем 35 часов.

Созревание эозинофила сопровождается формированием его рецепторной карты. Неактивные формы зрелых эозинофилов имеют на своей поверхности CD 9, CD 11, CD 15, CD 24, CD 32, CD 35, CD 43, CD 49d, CD 52, CD 114, CD 116, VLA-4. Экспрессия на поверхности эозинофила CD 23, CD 64, CD 66, CD 69 является проявлением их активации. Эозинофилы имеют набор рецепторов к хемокинам CCR, CXCRN рецепторы к RANTES. Знание антигенного состава эозинофилов позволяет использовать в клинической практике сыворотки, содержащие моноклональные антитела к специфическим рецепторам для лечения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией, в частности эозинофильных дерматозов.

После созревания эозинофилы депонируются в красном костном мозге, а затем выходят в кровь, где их содержание в норме не превышает 2-5%. Период циркуляции в крови длится в среднем 10 часов, после чего эозинофилы мигрируют в ткани (преимущественно соединительные). В коже они занимают участки, имеющие наибольший контакт с внешней средой, в зону дермо-эпидерmalного контакта и сосочковый слой дермы. Механизмы миграции эозинофилов сходны с таковыми у нейтрофильных лейкоцитов. Хемоаттрактантами эозинофилов могут быть вещества, секретируемые базофильными лейкоцитами и тучными клетками, продукты жизнедеятельности паразитов. Хемотаксический эффект может быть опосредован Р- и Е-селектинами. Продолжительность тканевой фазы в среднем составляет 8-14 дней и зависит от многих факторов (внешние воздействия, особенно сопровождающиеся усилением выработки глюкокортикоидов, воздействие ИЛ 3, ИЛ 5). Диаметр эозинофильных лейкоцитов в капле составляет около 10 мкм, в мазке – 14 мкм. Их цитоплазма содержит большое количество крупных

окси菲尔но окрашенных гранул (до 200-250 в каждой клетке). Ядра зрелых эозинофилов (рис. 12) сегментированы и содержат, как правило, два сегмента, соединенных узкой перемычкой («боксерские перчатки»). Хроматин диспергирован, поэтому ядро неинтенсивно базофильно. Электронномикроскопически в цитоплазме эозинофилов обнаруживаются гранулярная и агранулярная эндоплазматическая сеть, аппарат Гольджи, митохондрии, включения гликогена. Для эозинофилов характерно наличие в цитоплазме мелких первичных азурофильных гранул и крупных вторичных эозинофильных. Крупные (ацидофильные, специфические) гранулы являются видоизмененными лизосомами, имеют эллипсоидную форму и содержат кристаллические пластинчатые тельца (кристаллоид в трех разновидностях). Разнообразный биохимический состав специфических гранул (табл. 3) обуславливает полифункциональность эозинофилов. Первичные (азурофильные) гранулы имеют округлую форму, гомогенную или мелкозернистую структуру. Их количество уменьшается по мере созревания эозинофила. Первичные гранулы содержат арилсульфатазу, фосфолипазу D, кислую фосфатазу, катионный белок эозинофилов, пероксидазу.

Таблица 3
Компоненты специфических гранул эозинофилов и их физиологическое значение

Компонент	Функциональное значение гранул
Большой (главный) основной белок, МВР	Цитотоксическое действие в отношении клеток паразитов, грибков, простейших и бактерий; нейтрализация гепарина, гистамина и простагландинов. Цитотоксическое действие на эпителиоциты дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Усиление высвобождения гистамина из гранул тучных клеток, гистамина и триптазы из гранул базофильных лейкоцитов, синтеза активных форм кислорода нейтрофилами. Активация альтернативным путем системы комплемента. Потенцирование действия ацетилхолина на гладкие миоциты. Через посредство брадикинина приводит к гиперреактивности бронхиальной системы.

Эозинофильный катионный белок	Существует в двух изоформах. Вызывает сокращение времени свертывания крови и удлинение фибринолиза; оказывает гельминтотоксическое, антипротозойное, антигрибковое и антбиактериальное, нейротоксическое действие; токсическое действие на клетки эпителия бронхов, кардиомиоциты, другие соматические клетки и клетки опухолей; индуцирует высвобождение гистамина тучных клеток. Обладает рибонуклеазной активностью, разрушает РНК паразитов.
Эозинофильный нейротоксин	Сильное нейротоксическое действие. В эксперименте проявляется феноменом Гордона, включающим прогрессивную атаксию, слабость и резкую атрофию мышц у крыс, которым инъецирован экстракт из эозинофилов; оказывает токсическое действие на паразиты, на клетки эпителия бронхов, кардиомиоциты, другие соматические клетки и клетки опухолей; вызывает торможение миграции лимфоцитов в культуре.
Эозинофильная пероксидаза	В присутствии перекиси водорода и галогена (бромид) токсична для микроорганизмов и клеток опухолей; индуцирует высвобождение гистамина тучных клеток; инактивирует лейкотриены.
Гистаминаза	Расщепляет гистамин. Образующиеся в результате расщепления продукты являются хемоаттрактантами для эозинофилов.
Коллагеназа	Расщепляет компоненты межклеточного вещества.
Фосфолипаза D	Инактивирует фактор, стимулирующий тромбоциты и, таким образом, снижает интенсивность их дегрануляции. Это ведет к уменьшению наработки субстанций анафилаксии.
Гидролитические ферменты	Осуществляют гидролиз органических веществ при фагоцитозе и при нефагоцитарном типе бактерицидности.
Катепсин	Обладает бактерицидным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям.
Цинк	Входит в качестве простетической группы (кофермента) в состав ряда гидролитических ферментов, в том числе и протеаз.

Эозинофильные лейкоциты способны функционировать самостоятельно и во взаимодействии с другими клетками. Медиаторами эозинофилов являются ИЛ 2, ИЛ 5, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 16, тромбоцитарный ростковый фактор TGF-β. Так, выделяемый эозинофилами ИЛ 2 регулирует пролиферативную активность лимфоцитов. ИЛ 5 является фактором роста и дифференцировки В-лимфоцитов, вызывает их плазматизацию и выработку ими антител. Вырабатывая ИЛ 5, эозинофилы ауток-

ринно усиливают функциональную активность собственной популяции, индуцируя продукцию активных форм кислорода и хемотаксис. Кроме того, ИЛ 5 стимулирует образование базофильных лейкоцитов. ИЛ 5 может выделяться Т-хелперами, по отношению к эозинофилам он обладает активирующим действием. Такой же эффект вызывают выделяемые Т-хелперами ИЛ 3 и гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). ИЛ 8 вызывает хемотаксис, как самих эозинофилов, так и нейтрофильных, базофильных лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов. ИЛ 10 вызывает активацию моноцитов, базофильных лейкоцитов, натуральных киллеров. Вместе с тем, ИЛ 10 подавляет синтез и выделение ИЛ 1 и ИЛ 2, препятствует активации Т-хелперов. ИЛ 12 отчасти является антагонистом ИЛ 10. Он стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, но усиливает действие ИЛ 2, активирует Т-хелперы 1 типа, увеличивает выработку γ -интерферона. Выделяемый эозинофилами GM-KSF, обладая гемопоэтическими свойствами, активирует все гранулоцитарные ростки кроветворения. RANTES стимулирует в эозинофилах мобилизацию ионов кальция, активирует полимеризацию актина, высвобождение активных форм кислорода.

Таким образом, эозинофилы включаются в разнообразные межклеточные взаимодействия, обеспечивающие сохранение тканевого гомеостаза. Обладая фагоцитарными и нефагоцитарными свойствами, они включаются в иммунные реакции, воспалительный процесс, обеспечивают антигельминтозные реакции.

Нейтрофильные лейкоциты

Нейтрофильные лейкоциты кожи (рис. 13) локализуются преимущественно в сосочковом и сетчатом слоях дермы. Миграция их в эпидермис наблюдается, как правило, при патологических ситуациях. Нейтрофильные лейкоциты (нейтрофилы, нейтрофильные гранулоциты, полиморфоядерные нейтрофильные лейкоциты) обеспечивают поддержание тканевого гомеостаза, участвуя в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, воспалительных реакциях, обеспечивают фагоцитарные реакции.

Согласно унитарной теории кроветворения, источником развития всех форменных элементов крови, в том числе нейтрофильных лейкоцитов, является стволовая клетка-предшественница. Нейтрофильный лейкоцит формируется, проходя последовательно стадии стволовой, полустволовой (КОЕ-ГЭММ), унипotentной клетки-предшественницы (КОЕ-Гн), миелобласта, промиелоцита, миелоцита, метамиелоцита, палочкоядерного, а затем и сегментоядерного лейкоцита. Дифференцировка нейтрофильных лейкоцитов сопровождается формированием специфического антигенного состава плазмолеммы, включающего CD 10, CD 15, CD 16b, CD 17, CD 24, CD 32, CD 35, CD 43, CD 65, CD 89, CD 93, CD 114. Плазмолемма зрелых нейтрофилов имеет рецепторы молекул адгезии, цитокинов, колониестимулирующих факторов, опсонинов, медиаторов воспаления, рецепторы к хемоаттрактантам, Fc-фрагменту иммуноглобулинов, белкам комплемента С 3a, С 3b, С 4b, С 5a.

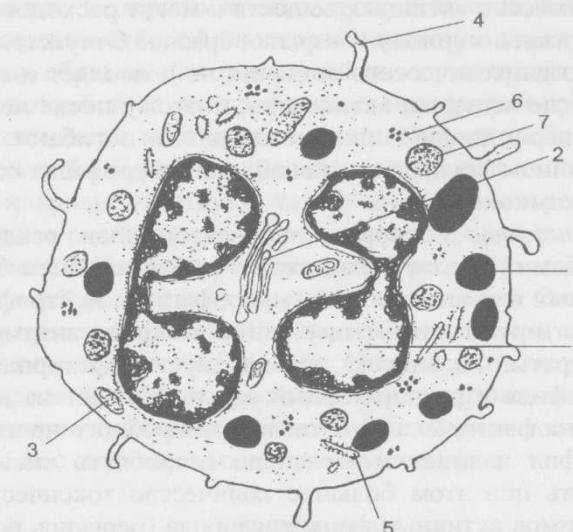


Рис.13. Нейтрофильный лейкоцит.

1 – ядро, 2 – аппарат Гольджи, 3 – митохондрия, 4 – псевдоподии, 5 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 6 – гранулы гликогена, 7 – специфические гранулы, 8 – азурофильтные гранулы.

После созревания в красном костном мозге нейтрофилы выходят в кровеносное русло, где составляют 55-70% всех лейкоцитов. При переходе нейтрофилов в соединительную ткань дермы происходит их активация. Свои функции нейтрофилы выполняют в тканевую фазу, находясь в кооперации с другими клетками, преимущественно макрофагами.

Нейтрофильные лейкоциты дермы являются зрелыми клетками, не способными к делению. Они имеют электронноплотное ядро, состоящее из 3-5 сегментов, соединенных тонкой перегородкой. Цитоплазма содержит небольшое количество митохондрий, аппарат Гольджи с ассоциированными центриолями, азурофильные гранулы и большое число специфических гранул, окрашиваемых кислыми и основными красителями, обусловливая их нейтрофильный характер.

В процессе созревания нейтрофилы накапливают в гранулах набор биологически активных веществ и могут расходовать их в течение короткого периода – взрывообразно. Отсутствие хорошо развитого синтетического аппарата не позволяет им восстановиться после вспышки активности, поэтому после непродолжительного периода функционирования они погибают. Например, при гнойном воспалении погибшие нейтрофилы составляют главный компонент гноя.

Функциональные возможности нейтрофилов реализуются двумя способами – путем фагоцитоза и путем секреции биологически активных веществ. Являясь микрофагами, нейтрофилы активно фагоцитируют преимущественно микроорганизмы, реже другие субстраты. Фагоцитозу предшествует секреторная активность нейтрофила и респираторный взрыв. В ответ на действие активирующих факторов, в том числе и микробного происхождения, нейтрофил начинает интенсивно потреблять кислород, и продуцировать при этом большое количество токсических для микроорганизмов активных форм кислорода (перекись водорода, супероксид кислорода), это и называется респираторным взрывом. Одновременно происходит дегрануляция нейтрофила, он выбрасывает содержимое гранул, содержащих преимущественно миелопероксидазную систему, лизоцим, лактоферрин и катион-

ные белки. *Миелопероксидаза* является ферментом, катализирующим образование хлорноватистой кислоты и других токсических по отношению к большинству бактерий веществ. Механизм бактерицидного действия *лизоцима* связан с его способностью разрушать гликозаминогликаны бактериальной стенки, что вызывает гибель бактериальной клетки. *Лактоферрин* способен отнимать метаболически важное железо у гемосодержащих бактерий, подавляя тем самым их активность. Катионные белки относятся к медиаторам воспаления. В малых концентрациях они способны повышать проницаемость клеточных мембран и изменять активность ферментативных процессов в клетке.

Кроме первичных и вторичных гранул цитоплазма нейтрофилов может содержать немногочисленные третичные гранулы, содержащие преимущественно желатиназу, лизоцим и адгезионные белки. Содержимое этих гранул востребовано при адгезии и миграции нейтрофила через сосудистую стенку.

Таким образом, фагоцитозу обязательно предшествует дистантное воздействие нейтрофилов с бактериями путем выделения биологически активных веществ. Только после гибели бактерия может быть фагоцитирована и разрушена.

Нейтрофилы участвуют также в иммунных реакциях. Они секретируют ряд медиаторов, регулирующих иммунные реакции. Нейтрофилы подавляют реакцию бласттрансформации лимфоцитов и, в тоже время, стимулируют их активность. Они выступают в роли супрессоров по отношению к Т-киллерам, а сами участвуют в противоопухолевом надзоре. Они могут уничтожать опухолевые клетки продуктами респираторного взрыва, подавлять пролиферативную активность клеток опухолей, уничтожать гибридированные с опухолевыми клетками макрофаги.

Лимфоциты

Лимфоциты в коже, как уже упоминалось в главе «Эпидермис», располагаются во всех слоях – эпидермисе, дерме, подкожной жировой клетчатке.

Лимфоциты дермы, в отличие от лимфоцитов слизистых оболочек, распределяются, не образуя больших скоплений –

фолликулов. Исключением являются небольшие фолликулы в участках перехода кожи в слизистые, а также в наружном слуховом проходе, околососковой и генитальной областях.

Морфологически лимфоциты определяются как округлые клетки диаметром 8–12 мкм (рис. 14). Они имеют крупное округлое ядро, содержащее очень конденсированный гетерохроматин и 1–3 ядрышка. Узкое кольцо цитоплазмы содержит единичные митохондрии, мелкий аппарат Гольджи, короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети и большое количество свободных рибосом, обусловливающих базофилию цитоплазмы лимфоцитов.

Около 90% лимфоцитов дермы являются тимусзависимыми, и только 10% приходится на В-лимфоциты. Т-лимфоциты распределены преимущественно в адвентиции посткапиллярных венул сосочкового слоя дермы и в волокнистой соединительной ткани вокруг сальных и потовых желез, волоссяных фолликулов.

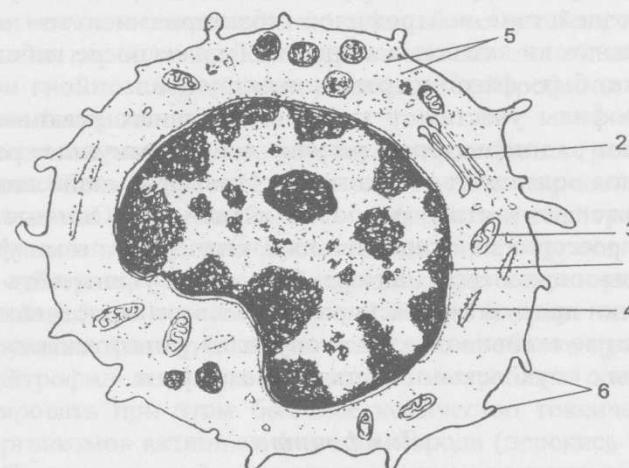


Рис. 14. Лимфоцит.

1 – ядро, 2 – аппарат Гольджи, 3 – митохондрия, 4 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 5 – рибосомы, 6 – микроворсинки.

Большинство периваскулярных Т-лимфоцитов активированы и экспрессируют HLA-DR-антигены. Преимущественная периваскулярная локализация активированных Т-лимфоцитов отражает постоянную готовность этих клеток к распознаванию антигенов, представляемых эндотелиоцитами. С другой стороны это может означать и постоянную готовность Т-лимфоцитов активировать эндотелиоциты, удаляющие антигены. Т-лимфоциты дермы, как и эпидермальные лимфоциты, производят лимфокины. Лимфоциты периваскулярных областей представлены в основном хеллерами и супрессорами, однако очевидно, что здесь присутствуют и Т-лимфоциты памяти, которые долго остаются в местах предшествующей сенсибилизации.

Лимфоциты дермы обладают высокой степенью рециркуляции. Процесс миграции лимфоцитов через сосудистую стенку опосредован рецепторами на поверхности эндотелиоцитов. Количество рециркулирующих клеток зависит от проницаемости эндотелия посткапиллярных венул и возрастает под влиянием медиаторов тучных клеток, в основном гепарина и гистамина. Интенсивность рециркуляции возрастает в присутствии макрофагального интерлейкина-1 и фактора с активностью интерлейкина-1, продуцируемого эндотелиоцитами. Рециркулирующие между кожей и кровью лимфоциты и лимфоциты кожи объединены в единую лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей.

В-лимфоциты дермы залегают преимущественно в ее средних и глубоких слоях. Активированные В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки (рис. 15), производящие антитела (секреторные иммуноглобулины класса А). Далее антитела попадают на поверхность кожи в составе всех кожных секретов (пот, сальный секрет, ушная сера), где участвуют в реакциях гуморального иммунитета. Как и Т-лимфоциты, В-лимфоциты секрецируют ИЛ 1, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, фактор некроза опухолей β .

Лимфоциты дермы принимают участие в патологических процессах, поражающих кожу. При целом ряде воспалительных заболеваний кожи в воспалительных инфильтратах преоб-

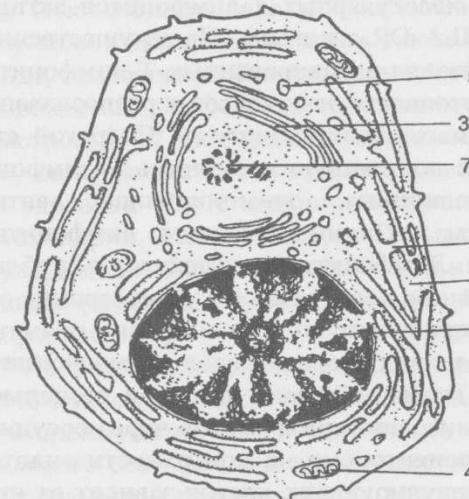


Рис.15. Плазматическая клетка.

1 – ядро, 2 – гранулярная эндоплазматическая сеть, 3 – аппарат Гольджи, 4 – митохондрия, 5 – лизосома, 6 – рибосомы, 7 - центриоли.

ладают Т-лимфоциты. К таким заболеваниям относят красную волчанку, псориаз, контактный аллергический дерматит, нейродермит, экзему. Применение моноклональных антисывороток против субпопляций Т-лимфоцитов позволило установить их распределение при различных патологических состояниях. За исключением гранулематозных и острых воспалительных процессов, инфильтрат в дерме при большинстве хронических дерматозов является лимфоцитарно-макрофагальным с преобладанием среди лимфоцитов Т-хеллеров. Преобладание Т-супрессоров описано при реакции трансплантат против хозяина, при многоформной экссудативной эритеме и каплевидном парапсориазе.

Жировые клетки

Жировые клетки сосочкового слоя дермы залегают небольшими неупорядоченными группами, реже поодиночке, как правило, по ходу кровеносных сосудов. В сетчатом слое дермы

жировые клетки располагаются чаще в прослойках рыхлой соединительной ткани, вокруг секреторных отделов желез и волосяных фолликулов. Большая их часть располагается в гиподерме, образуя подкожную жировую клетчатку. Источники развития, гистофизиология и механизмы регулирования функциональной активности жировых клеток не зависят от места их дислокации. Более подробно жировые клетки описаны в главе II. Гиподерма.

Адвентициальные клетки

Адвентициальные клетки располагаются в адвентии сосудов микроциркуляторного русла преимущественно сосочкового слоя дермы. Они имеют уплощенную или веретеновидную форму, овальное ядро и набор плохо развитых цитоплазматических органелл, что позволяет характеризовать адвентициальные клетки как малодифференцированные. Имея мезенхимное происхождение, адвентициальные клетки могут дифференцироваться в различных направлениях.

5. КРОВЕНОСНАЯ И ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ КОЖИ



Недаром храню я, житель Земли,
Морскую волну в артериях
С тех пор, как предки мои взошли
Ящерами на берег.

И. Сельвинский

Кровоснабжение кожи обеспечивается артериями, расположенными между мышечными фасциями и подкожной жировой клетчаткой (фасциальная артериальная сеть), кожно-мышечными и кожно-надкостничными артериями (рис.16).

Приносящие артерии формируют *первичную петлистую сеть* (*фасциальную сеть*) под гиподермой. От первичной подкожной сети вертикально в дерму отходят артерии, формирующие на границе подкожной жировой клетчатки и дермы *вторичную артериальную сеть* (*глубокое кожное артериальное сплетение*), ориентированную горизонтально, параллельно подкожной сети. От вторичной артериальной сети отходят артерии, кровоснабжающие подкожную жировую клетчатку. Подходя к долькам жировой ткани, они разветвляются на густую капиллярную сеть, кровь из которой собирается в несколько отводящих венозных стволиков. Часть артерий глубокого кожного артериального сплетения дает веточки, идущие к секреторным отделам потовых желез. Группа веточек формирует капиллярное сплетение вокруг секреторных отделов потовых желез. Венозный отток из этого сплетения обеспечивается 2-3 мелкими венами. Другие веточки потовых артерий направляются к волосистому сосочку, формируя в нем несколько капиллярных петель. Венозный отток волосистого сосочка и волосистой сумки обеспечивается венами потовых желез. Часть артерий глубокого артериального сплетения поднимается в дерму, обеспечивая кровоснабжение ее структур.

Горизонтально ориентированные ветви дают начало спиралевидным капиллярам, кровоснабжающим сальные железы и структуры корней волос. Отдельные вертикально ориентированные ветви достигают границы сетчатого слоя дермы с сосочковым слоем, где переходят в артериолы и формируют *поверхностную артериолярную сеть* или *подсосочковое артериолярное сплетение*. От анастомозирующего подсосочкового артериолярного сплетения отходят терминальные артериолы, которые формируют шпилькообразные капиллярные петли, несущие кровь в сосочковый слой дермы, обеспечивающие диффузию приносимых кровью веществ или клеточных структур в эпидермис. Каждая терминальная артериола кровоснабжает несколько сосочеков, формируя 16-65 капилляров на 1мм² кожи.

Терминальные артериолы, как правило, не анастомозируют друг с другом. Некоторые воздействия на кожу вызывают неодинаковую реакцию соседних артериол, что проявляется покраснением или побледнением кожи пятнами. В крупных сосочках могут одновременно располагаться несколько капиллярных «шпилек». Часть шпилькообразной петли, выносящая кровь из сосочка, имеет, как правило, диаметр, больший по сравнению с приносящей частью. В этой зоне капилляр переходит в венулу.

В совокупности венулы, собирающие кровь из капиллярных «шпилек», формируют *поверхностную венулярную сеть*. Под поверхностной артериолярной сетью формируется вторая субпапиллярная венулярная сеть, ориентированная параллельно первой. Близкое расположение артериолярного и венулярных сплетений создает условия для формирования многочисленных артериоло-венулярных анастомозов. Из подсосочкового венулярного сплетения вглубь кожи спускаются венулы, впадающие в вены третьей венозной сети, расположенной в сетчатом слое дермы. Самые крупные вены формируют глубокую венозную сеть под первичной артериальной сетью, с которой они соединяются множеством артерио-венозных анастомозов. Отток крови от потовых, сальных желез и структур корней волос осуществляется в кожное и подкожное венозные сплетения.

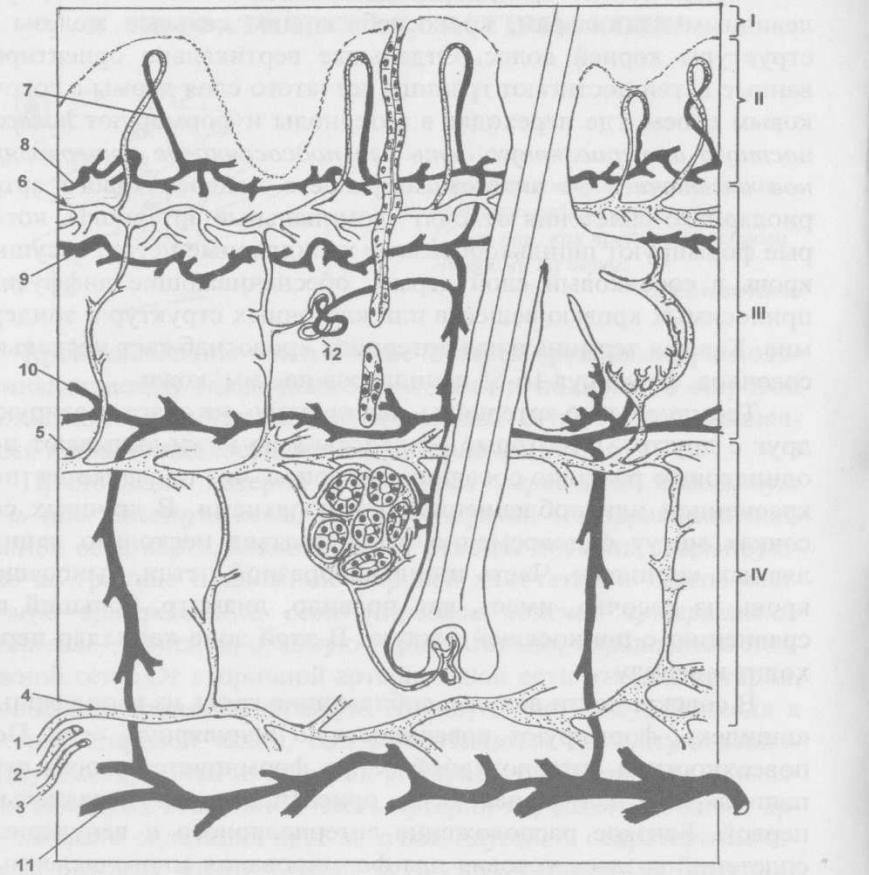


Рис. 16. Кровоснабжение кожи.

I – эпидермис, II – сосочковый слой дермы, III – сетчатый слой дермы, IV – подкожная жировая клетчатка.

1 – кожные артерии, 2 – кожно-мышечные артерии, 3 – кожно-надкостничные артерии, 4 – первичная артериальная сеть (фасциальная сеть), 5 – вторичная артериальная сеть (глубокое кожное артериальное сплетение), 6 – поверхностная артериолярная сеть, 7 – капиллярные «шпильки», 8 – поверхностная венулярная сеть, 9 – субаппиллярная венулярная сеть, 10 – третичное кожное венулярное сплетение, 11 – глубокая венозная сеть, 12 – артериовенозный анастомоз.

Таким образом, в коже можно выделить несколько уровней кровоснабжения: сосочковый, подсосочковый, дермальный, подкожный и глубокий (рис. 16). Функционально сосуды кожи можно подразделить на питающие и обеспечивающие теплорегуляцию. К последним относятся сосуды глубокого сплетения, не формирующие разветвленной сети микроциркуляции, что обеспечивает эффективный теплообмен и исключает нецелесообразно эффективный транспорт через сосудистую стенку.

Внутрикожные сосудистые сплетения в основной своей массе образованы сосудами микроциркуляторного русла. В единстве с окружающей соединительной тканью и рядом лежащими лимфатическими капиллярами и лимфатическими судами *сосуды микроциркуляторного русла* создают функциональный комплекс, обеспечивающий обменные, дренажные, депонирующие и регулирующие функции. Многие патологические состояния кожи проявляются мелкоочаговыми или мозаичными сосудистыми изменениями. В этой связи нельзя не учитывать дискретной организации микроциркуляторного русла кожи, предполагающей, что каждый участок кожи имеет функционально автономную микрососудистую единицу. Вне зависимости от представлений, что считать структурно-функциональной единицей микроциркуляторного русла кожи – кожный аngион, эпидермальную капиллярную единицу или артериоло-капиллярно-венулярную единицу, микроциркуляторное русло имеет типичное строение. В его состав входят: артериола, терминальная артериола, прекапилляр, капилляр, посткапилляр, собирательная венула, мышечная венула, артериоло-венулярный анастомоз.

Артериолы формируют промежуточное звено между артериальными сосудами и сосудами микроциркуляторного русла. Их диаметр не превышает 100 мкм, они имеют в своем составе три оболочки, характерные для всех артерий. Внутренняя оболочка образована эндотелием, лежащим на базальной мемbrane и подэндотелиальным слоем, содержащим внутреннюю эластическую мембрану. В участках, где внутренняя эластическая мембра истончается и прерывается, ее место занимает сплетение эласти-

ческих и коллагеновых волокон, соединенных аморфным компонентом межклеточного вещества соединительной ткани. Средняя оболочка артериол образована 1-2 слоями гладкомышечных клеток, ориентированных по крутой спирали.

По мере уменьшения калибра артериолы и приближения к капиллярному звену, количество гладкомышечных клеток уменьшается. На уровне прекапилляров они заменяются перицитами. Наружная оболочка (адвентициальная) образована клетками соединительной ткани (фибробластами, тучными клетками, макрофагами) и элементами межклеточного вещества соединительной ткани (коллагеновыми и эластическими волокнами, основным веществом). Адвентициальная оболочка фиксирует сосуды в определенном участке соединительной ткани.

Капилляры являются самыми многочисленными сосудами микроциркуляторного русла. Они имеют самую тонкую стенку, что позволяет им осуществлять обменную функцию (рис. 17).

Однако не следует причислять обменные функции только капиллярам. Посткапиллярные венулы отличаются от капилляров большим содержанием перицитов, увеличивающих общую толщину стенки. Вместе с тем, эндотелиальная выстилка венул

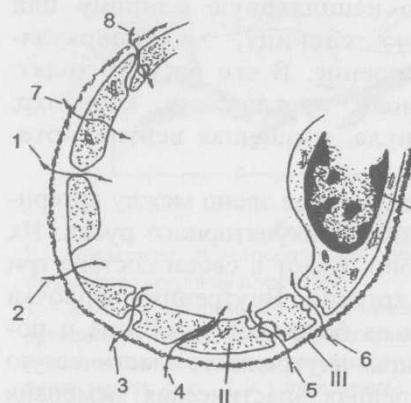


Рис. 17. Схематическое изображение путей диффузии веществ через стенку кровеносных капилляров.
I – ядросодержащая часть эндотелиоцита, II – периферическая часть эндотелиоцита, III – базальная мембрана кровеносного капилляра.
Пути диффузии веществ: 1 – через сквозную пору, 2 – через фенестру, 3 – через участки, истонченные микровезикуляцией, 4 – через межклеточные соединения, 5 – посредством микровезикулярного транспорта, 6 – через микроканальцы, образованные при слиянии микровезикул, 7 – через толщу цитоплазмы, 8 – микровезикулярный транспорт в зоне межклеточных соединений.

более проницаема для крупномолекулярных веществ, что позволяет относить венулы, как и капилляры, к сосудам с высокой интенсивностью обменных процессов между кровью и тканями.

Как и все сосуды, капилляры кожи выстланы эндотелиоцитами, которые формируют непрерывный эндотелиальный слой. В эндотелии различают три поверхности: люминальную – обращенную в просвет сосуда, адлюминальную – обращенную к базальной мембране, контактную – формирующую соединения соседних эндотелиоцитов. Утолщенная часть эндотелиальной клетки содержит ядро, аппарат Гольджи, основную массу митохондрий, цистерны гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, рибосомы и полисомы. Уплощенные периферические части цитоплазмы эндотелиоцитов бедны органеллами, содержат единичные митохондрии, рибосомы, микропиноцитозные пузырьки, элементы цитоскелета.

Специфичными для эндотелиоцитов являются стержневые гранулы (тельца Вейбеля-Паладе). Это цитоплазматические гранулы, имеющие длину около 3 мкм и диаметр 0,1 мкм. Они заполнены ориентированными по длинной оси гранулы цилиндрическими образованиями диаметром около 4 нм. Цилиндры имеют спиральную, закрученную или прямую конфигурацию. Предположительно, стержневые гранулы содержат противовертывающие факторы, определяющие фибринолитическую активность эндотелиоцитов. Кроме того, гранулы Вейбеля-Паладе содержат молекулы селектинов. При активации эндотелиоцитов тромбином, гистамином или фактором активации тромбоцитов происходит перемещение селектинов на поверхность клеток путем экзоцитоза, что провоцирует адгезию к эндотелиальному слою активированных лейкоцитов.

Эндотелиоциты капилляров и посткапиллярных венул кожи экспрессируют на своей поверхности HLA-антитела, обеспечивающий иммунное распознавание Т-лимфоцитов. Эндотелиоциты имеют близкий к макрофагам набор антигенных детерминант, способных не только к распознаванию и процессингу антигенов, но и к презентации антигена

Т-лимфоцитам. В растущих или регенерирующих сосудах эндотелиоциты приобретают синтетический фенотип, биосинтетическая функция при этом становится главенствующей. В целом, функциональные возможности эндотелиоцитов настолько разнообразны, что их перечисление может стать предметом отдельного издания. Некоторые функции эндотелиоцитов приведены в таблице 4.

*Таблица 4
Основные функции эндотелиоцитов кровеносных сосудов кожи*

<i>Барьерная и транспортная</i>	<ul style="list-style-type: none"> - обусловлены специфичностью рецепторного состава, избирательной проницаемостью, взаимодействием рецепторного состава с цитоскелетом (сокращение эндотелиоцитов в результате перестройки цитоскелета приводит к увеличению проницаемости в зоне межклеточных контактов), способностью к микропиноцитозу
<i>Гемостатическая</i>	<ul style="list-style-type: none"> - модификация конформации антитромбина-III гепарансульфатом, синтезируемым эндотелиоцитами, вследствие чего ингибируется тромбин и факторы Xa, IXa и XIIa свертываемости крови - синтез антитромбина III - синтез простациклина, тормозящего агрегацию тромбоцитов - поддержание отрицательного заряда гликокаликса, предупреждающего прилипание эритроцитов и тромбоцитов - синтез инициаторов локального тромбообразования: фактора Виллебранда, тромбопластина, ингибитора активатора плазминогена - экспрессия рецептора, связывающего плазминоген и его активатор - продукция фактора активации тромбоцитов - продукция оксида азота, ингибирующего адгезию и агрегацию тромбоцитов - выработка гепариноподобных веществ

<i>Регуляция сосудистого тонуса и интенсивности кровотока</i>	<ul style="list-style-type: none"> - выработка оксида азота (вазодилатация) - выработка эндотелиального гиперполяризующего фактора (вазодилатация) - выработка эйказаноидов (вазодилатация) - выработка простациклина (вазодилатация) - выработка эндотелинов-1, -2 и -3 (вазоконстрикция, поддержание базального тонуса сосудов, усиление вазоконстрикторного действия адреналина) - инактивация норадреналина, серотонина, брадикинина, простагландинов
<i>Иммуно-биологическая</i>	<ul style="list-style-type: none"> - распознавание, процессинг и презентация антигенов Т-лимфоцитам - запуск вторичного иммунного ответа - экспрессия сосудистых адрессинов, обеспечивающих хоминг лимфоцитов - синтез гемопоэтинов (колониестимулирующих факторов) - синтез и секреция хемоаттрактантов для нейтрофильных лейкоцитов - продукция факторов, играющих роль миграции макрофагов, активирующих фибробласты, фактор созревания тимоцитов - секреция интерлейкина-1 - секреция антагониста глюкокортикоидов - расщепление циркулирующего в крови брадикинина - выработка оксида азота (подавление адгезии к эндотелию лейкоцитов)
<i>Выработка факторов роста и цитокинов</i>	<ul style="list-style-type: none"> - тромбоцитарного фактора роста - щелочного фактора роста фибробластов - инсулиноподобного фактора роста - интерлейкина-1 - трансформирующего фактора роста β - оксида азота, ингибирующего миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток - фактора созревания тимоцитов - факторов неоваскулогенеза

Базальная мембрана эндотелия капилляров кожи представляет собой непрерывную, пористую, полупроницаемую пластинку, в состав которой входят коллаген IV и V типов, сульфатированные протеогликаны, гликопротеины, фибронектин, ламинин. Толщина базальной мембраны в норме не превышает 30 нм, но при некоторых ситуациях, сопровождающихся слущиванием эндотелиоцитов с последующим построением новых слоев базальной мембраны, эта структура утолщается или приобретает слоистый вид, как, например, у больных псориазом или сахарным диабетом.

На уровне *прекапилляров* и *посткапилляров* в структуре сосудистой стенки появляются немногочисленные перициты. Обычно, это уплощенные многоотростчатые клетки, имеющие дисковидное ядро и неспецифичный набор органелл (митохондрии, аппарат Гольджи, цистерны гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, мультивезикулярные тельца, микротрубочки, пиноцитозные пузырьки, гликоген). Перициты имеют собственную базальную мембрану, которая сливается с базальной мембраной эндотелия. В участках контакта перицитов с эндотелиоцитами базальная мембрана может отсутствовать, при этом перициты образуют с эндотелиоцитами межклеточные контакты по типу щелевых или адгезивных. Такое взаиморасположение позволяет перицитам эффективно выполнять регулирующие по отношению к эндотелиоцитам функции.

Перициты регулируют пролиферативную активность эндотелиоцитов, активность микропиноцитоза. Кроме того, перициты, обладая контракtilьными свойствами, участвуют в регуляции величины просвета обменных сосудов, принимают участие в фагоцитарных реакциях. Являясь источником развития гладких миоцитов и фибробластов, они обеспечивают пластичность сосудов микроциркуляторного русла. Совместно со структурами соединительной ткани перициты формируют базальные мембранны. Количество перицитов увеличивается по направлению к *собирательным венулам*, у которых они формируют сплошной слой под эндотелиальной выстилкой. На уровне мышечных венул перициты постепенно заменяются гладкомышечными клетками и, ориентированными, в отличие от гладких миоцитов артериол, по пологой спирали.

По направлению от капиллярного звена микроциркуляторного русла к венулярному увеличивается проницаемость сосудистой стенки. Это обусловлено истончением эндотелия на уровне собирательных венул, уменьшением количества адгезивных соединений между эндотелиоцитами и, в связи с этим, увеличением числа вариантов преодоления веществами и мигрирующими клетками эндотелиального барьера. Проницаемость базальных мембран сосудистой стенки регулируется многими факторами, в том числе зависит от активности расположенных рядом тучных клеток (см. главу I. 4.5).

В зонах наибольшей фильтрации жидкости, вокруг венулярного отдела микроциркуляторного русла, располагаются лимфатические капилляры. *Лимфатические капилляры* являются начальными отделами лимфатической системы. В них происходит формирование из интерстициальной тканевой жидкости лимфы, выведение вместе с ней продуктов метаболизма, рециркуляция лимфоцитов, распространение антигенов, в том числе опухолевых клеток. Лимфатические капилляры начинаются слепо, их диаметр достигает 200 мкм. В коже встречаются петлистые, синусоидные и сетчатые формы лимфатических капилляров. Выстланы лимфатические капилляры эндотелием, клетки которого крупнее эндотелиоцитов кровеносных сосудов в несколько раз. Распределение органелл в эндотелиоцитах лимфатических капилляров полярно и подчиняется одностороннему транспорту веществ и клеток из тканей в просвет сосуда.

Особенностями лимфатических капилляров кожи являются выраженная система микрофиламентов, прежде всего актиновых, определяющих сократительную активность эндотелиоцитов, и очень низкое содержание «открытых» соединений между эндотелиоцитами. Сокращение эндотелиоцитов приводит к формированию временных межэндотелиальных промежутков и обеспечивает дренаж лимфы, поскольку самостоятельное передвижение лимфы в коже затруднено, в связи с ее малой двигательной активностью. Базальная мембрана лимфатических капилляров не развита. К базальной стороне эндотелиоцитов прикрепляются «якорные» филаменты. Противоположные их концы вплетаются

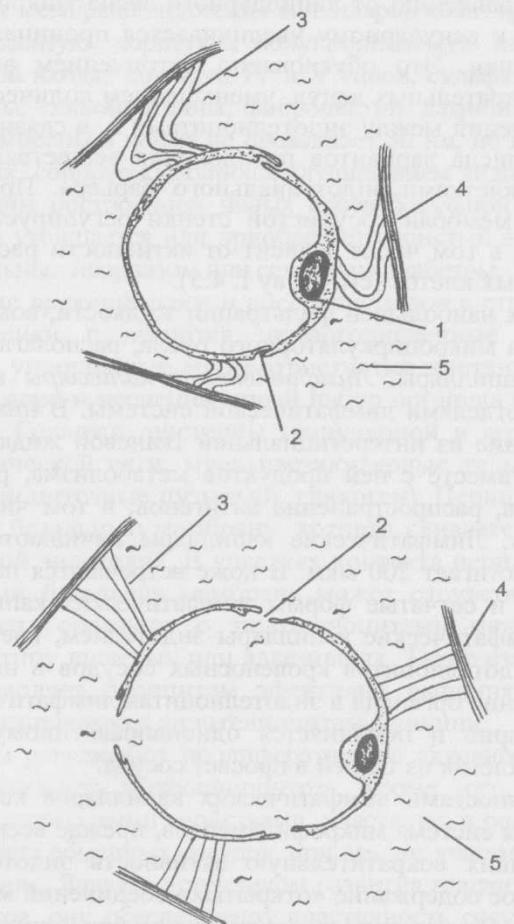


Рис. 18. Взаимосвязь лимфатических капилляров и окружающей соединительной ткани в условиях нормального давления тканевой жидкости (I) и при повышении давления тканевой жидкости (II).

1 – эндотелиоцит, 2 – межклеточные соединения, 3 – якорные филаменты, 4 – коллагеновые волокна, 5 – тканевая жидкость.

в сеть коллагеновых волокон окружающей лимфатические капилляры соединительной ткани (рис. 18). Система «якорных» или стропных филаментов с одной стороны выполняет роль адвенциальной оболочки, закрепляя капилляры в определенных участках соединительной ткани, с другой стороны, препятствует их спадению при повышении интерстициального давления. При увеличении объема внеклеточной жидкости стропные филаменты натягиваются, расстояния между эндотелиальными клетками увеличиваются, избыточная жидкость уходит в просвет капилляра. Следующее за этим снижение интерстициального давления приводит к расслаблению стропных филаментов и сокращению межэндотелиальных промежутков. Перемещение жидкости в капилляр прекращается.

Из капилляров лимфа собирается в лимфатические сосуды, вступающие в поверхностное лимфатическое сплетение, расположенное между поверхностной венулярной и подсосочковой венозными сетями. Второе лимфатическое сплетение располагается на границе сетчатого слоя дермы и подкожной жировой клетчатки. В третьем лимфатическом сплетении, расположенном в гиподерме, формируются магистральные лимфатические сосуды, несущие лимфу в лимфатические стволы.

6. ИННЕРВАЦИЯ КОЖИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ



Нервы –
Большие,
Маленькие,
Многие! –
Скачут бешеные...
В. Маяковский

Пограничное положение кожи обязывает ее точно реагировать на любые значимые для организма изменения внешней среды. Нередко кожу рассматривают как орган чувств. Подчеркивая значимость кожи как органа чувств, её единство с нервной системой О.Д. Мяделец пишет: «Каждый раз, когда к нам кто-то прикасается, когда у нас потеют руки, когда мы краснеем или бледнеем, когда мы ощупываем кончиками пальцев поверхность и контуры предмета, когда кто-либо, шутя, чертит буквы у нас на спине, когда мы целуемся, и когда нас кто-либо поглаживает или крепко прижимает, в действие вступают сложные и каждый раз различные механизмы нервной и гуморальной систем. Удивительно, как кожа по многообразию своих функций напоминает наш сложнейший орган – мозг. На ранней эмбриональной стадии развития человека она возникает из того же зародышевого листка (эктодермы), что и центральная нервная система, и поэтому теснейшим образом с ней связана. Обе они являются преемниками и передатчиками информации, эмоций, ощущений: связью между внутренним и внешним миром, то есть кожа – это как бы обращенный кнаружи мозг».

Кожа связана с центральной нервной системой многочисленными нервными волокнами. В зависимости от выполняемой функции различают чувствительные, секреторные, сосудодвигательные и моторные нервные волокна кожи.

Нервы кожи туловища и конечностей берут начало от спинного мозга и состоят из афферентных и эфферентных нервных

волокон. Эфферентные волокна являются отростками мотонейронов передних рогов спинного мозга и иннервируют подкожную мышцу. Афферентные волокна являются дендритами псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов. Вегетативная иннервация структур кожи обеспечивается симпатической нервной системой. Преганглионарные волокна симпатической нервной системы формируются аксонами нейронов ядер боковых рогов спинного мозга. Эти нейроны имеют связь с ретикулярной формацией промежуточного мозга, корой больших полушарий, гиппокампом. Аксоны этих нейронов в составе преганглионарных волокон идут к паравертебральным ганглиям, образующим симпатические цепочки. Нейроны ганглиев формируют постгангионарные нервные волокна, вступающие в состав смешанных спинномозговых нервов.

Отдельным нервам соответствует определенная зона иннервации кожи (сегментная иннервация). Нервы кожи в составе крупных сосудисто-нервных пучков вступают через фасцию в подкожную жировую клетчатку и образуют здесь крупное сплетение. В сетчатый слой дермы отходят более тонкие стволы, где они разветвляются и образуют глубокое дермальное сплетение. От него еще более тонкие волокна идут в сосочковый слой и формируют в нем поверхностное сплетение. От каждого из трех сплетений отходят ветви, обеспечивающие иннервацию сосудов, желез, волосяных фолликулов.

6.1. Эфферентная иннервация кожи

Большая часть структур кожи (сосуды, мышца, поднимающая волос, сальные и потовые железы) получает вегетативную эфферентную иннервацию. Соматическую эфферентную иннервацию получает только подкожная мышца.

Кровеносные сосуды кожи иннервируются постгангионарными волокнами нейронов симпатических ганглиев. Их основным эффектом является вазоконстрикция. Наибольшая плотность эффекторных нервных окончаний определяется в зоне артериоло-венуллярных анастомозов. Вазодилатация обусловлена активацией пептидергических нервных волокон. Медиаторами,

вызывающими вазодилатацию, являются гистамин, брадикинин, простагландини, дофамин.

Регуляция секреторной активности сальных и потовых желез обеспечивается симпатическим отделом вегетативной нервной системы. Однако, часть нервных волокон содержит в качестве нейромедиатора норадреналин, характерный для симпатической системы, а другая часть волокон использует в качестве нейромедиатора ацетилхолин, более специфичный для парасимпатической системы. Это так называемые судомоторные нервные волокна симпатической нервной системы.

6.2. Чувствительная иннервация кожи

Чувствительная иннервация кожи обеспечивается дендритами псевдоуниполярных нейронов спинномозговых узлов. В коже они заканчиваются чувствительными нервными окончаниями – рецепторами.

Функционально рецепторы кожи делятся на механо-, термо- и ноцицепторы. Они обеспечивают тактильную, тепловую и болевую чувствительность. Тактильная чувствительность дифференцирует такие ощущения, как давление, осязание, вибрацию, покалывание. Тепловая чувствительность позволяет различать ощущения тепла и холода, болевая – ноющей, колющей, пульсирующей боли, чувство дискомфорта, зуда. Многие раздражители вызывают комплекс ощущений: гладкости или шероховатости, мягкости – твердости, влажности – сухости.

Структурно чувствительные нервные окончания делятся на свободные и несвободные. Несвободные окончания подразделяются на инкапсулированные и неинкапсулированные. Свободные нервные окончания наиболее многочисленны, они располагаются в базальном и шиповатом слоях эпидермиса, формируют поверхностную сеть дермы и корзинчатые структуры вокруг волосяных фолликулов. Они представляют собой ветвления дендрита без глиальной оболочки, лежащие между эпителизиальными клетками.

Расположенные в соединительной ткани, они свободны условно, так как ветвления осевого цилиндра, как правило, со-

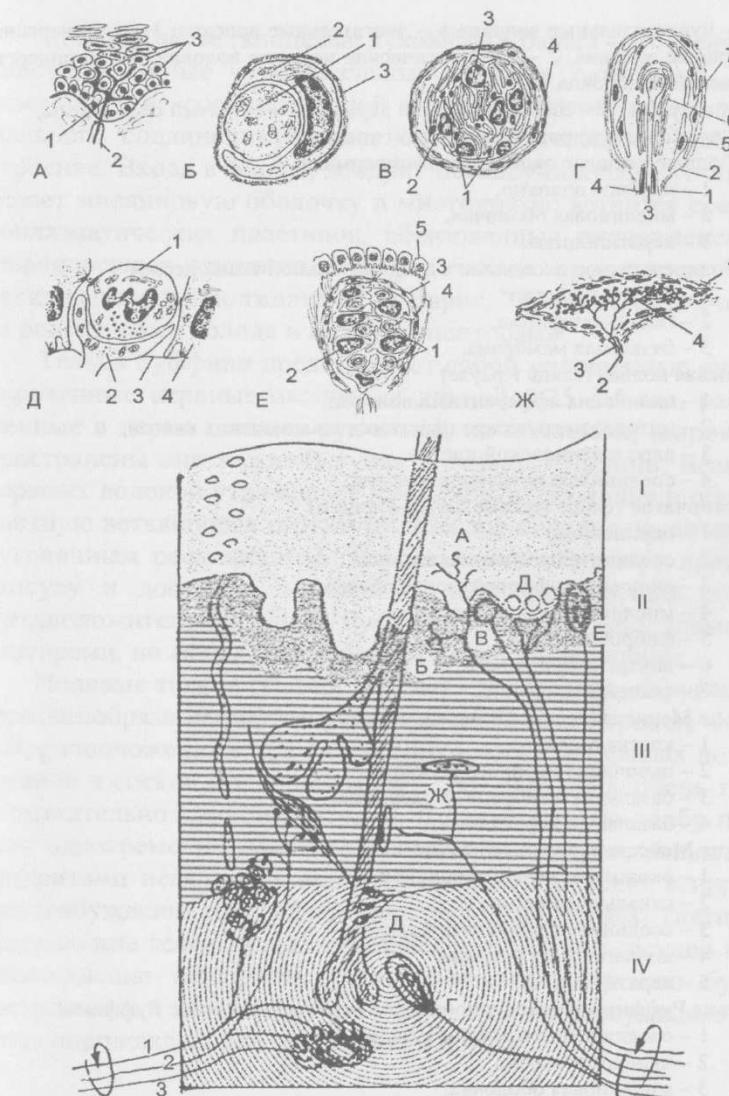
проводжаются клетками, аналогичными шванновским. Варианты взаимодействия вспомогательных клеток с осевым цилиндром могут быть различны. Так, вспомогательная клетка может покрывать только часть поверхности осевого цилиндра. Остальная ее часть при этом отделена от окружающей соединительной ткани только базальной мембраной, обычно расположенной по всей поверхности свободного нервного окончания. Нервная терминал может формировать пальцевидные выросты, проникающие в окружающую соединительную ткань между вспомогательными клетками. Некоторые свободные окончания дермы имеют билатеральную организацию: вспомогательные клетки как бы «зажимают» лежащую между ними нервную терминал эллиптической формы. Предположительно, такая организация позволяет регистрировать направление механического воздействия. Большинство свободных окончаний функционально являются ноцицепторами, то есть отвечают за восприятие боли. Среди свободных окончаний встречаются также mechanoreцепторы и терморецепторы.

Примером несвободного неинкапсулированного нервного окончания могут быть нервные окончания, связанные с клетками Меркеля (рис. 19). Дендрит псевдоуниполярного нейрона спинномозгового узла, подходя к клетке Меркеля, расширяется и формирует диск, который образует синапс с клеткой Меркеля. В цитоплазме клетки Меркеля располагаются нейросекреторные гранулы, содержащие нейромедиаторы. Механические воздействия на кожу приводят к возбуждению клеток Меркеля и экзокитозу нейромедиаторов в синаптическую щель. Вследствие этого происходит деполяризация мембранны окончания чувствительного нейрона. Тельца Меркеля находятся в коже высокочувствительных зон тела (в области ладоней, губ).

Инкапсулированные нервные окончания (пластиначатые тельца Фатер-Пачини, осязательные тельца Мейсснера, концевые колбы Краузе, генитальные тельца Догеля, колбы Руффини) построены по сходному принципу (рис. 19). Они имеют сложно организованные многослойные оболочки, состоящие из глиальных клеток и соединительнотканых пластинок.

Наиболее многочисленными инкапсулированными нервными окончаниями являются тельца Фатер-Пачини. Это тельца овальной формы, размером $0,5 \times 1,0$ мм, основными его компонентами являются центрально расположенное нервное волокно, внутренняя и наружная колбы. Дендрит чувствительного нейрона, подходя к капсule тельца, теряет миелиновую оболочку и внедряется в капсулу, внутри которой покрываются несколькими слоями глиальных клеток. Нейролеммоциты формируют внутреннюю колбу. Наружная колба представляет собой соединительнотканную капсулу, которая состоит из многочисленных концентрических слоев тонких соединительнотканых пластинок, между которыми располагаются фибробlastы. Давление на поверхность кожи передается на капсулу тельца Фатер-Пачини, при этом от слоя к слою многократно усиливается и вызывает смещение капсулы по отношению к внутренней колбе. Это вызывает возбуждение отростчатых нейролеммоцитов, которые передают его на осевой цилиндр. Тельца Фатер-Пачини локализуются в глубоких слоях дермы и в подкожной жировой клетчатке. Аналогичное строение имеют тельца Гольджи-Маццони.

Осязательные тельца Мейсснера также относятся к инкапсулированным нервным окончаниям. Они мельче тельца Фатер-Пачини, располагаются, как правило, на вершине сосочеков дермы, особенно часто встречаются в коже подушечек пальцев, губах, краях век, коже половых органов. Потеряв миелиновую оболочку, несколько разветвлений дендрита чувствительного нейрона проникают в тельце. Здесь они ветвятся и приобретают спиральную направленность. Перпендикулярно к ним лежат видоизмененные нейролеммоциты. Они снабжены многочисленными, глубоко интердигитирующими пластинчатыми отростками. Соединительнотканная капсula не полностью покрывает тельце Мейсснера. Отходящие от ее внешней поверхности коллагеновые волокна проникают между базальными кератиноцитами. Предположительно, тельца Мейсснера являются механорецепторами. Они воспринимают растяжение окружающей ткани.



* Рис. 19. Схема расположения нервных окончаний в коже.

● – чувствительные волокна,* – двигательные волокна: 1 – холинергические нервные волокна, 2 – адренергические нервные волокна, 3 – пуринергические нервные волокна.

I – эпидермис, II – сосочковый слой дермы, III – сетчатый слой дермы,

IV – подкожная жировая клетчатка (гиподерма).

А – свободные нервные окончания в эпидермисе

1 – нервное волокно,

2 – миелиновая оболочка,

3 – кератиноциты.

Б – свободное нервное окончание в соединительной ткани дермы

1 – осевой цилиндр,

2 – глиальная клетка,

3 – базальная мембрана.

В – концевая колба (тельце Краузе)

1 – окончания афферентных волокон,

2 – цитоплазматические пластинки шванновских клеток,

3 – ядро шванновской клетки,

4 – соединительнотканная капсула.

Г – пластинчатое тельце (тельце Фатер-Пачини)

1 – периневрий,

2 – соединительнотканная капсула,

3 – окончание афферентного волокна,

4 – миелиновая оболочка,

5 – фибробласт,

6 – внутренняя колба,

7 – тканевая жидкость.

Д – тельце Меркеля (тельце Пинкуса, осязательное тельце)

1 – клетка Меркеля,

2 – окончание нервного волокна,

3 – базальная мембрана эпидермиса,

4 – базальный кератиноцит.

Е – тельце Мейсснера (осязательное тельце Мейсснера)

1 – окончания нервных волокон,

2 – глиальные клетки,

3 – соединительнотканная капсула,

4 – коллагеновые волокна,

5 – кератиноциты.

Ж – тельце Руффини (инкапсулированное нервное окончание Руффини)

1 – соединительнотканная капсула.

2 – нервное волокно,

3 – миелиновая оболочка,

4 – пуговчатые расширения окончаний нервных волокон.

Колбы Краузе (концевые луковицы Краузе) – это мелкие инкапсулированные чувствительные нервные окончания, расположенные в соединительной ткани вблизи дермо-эпидермального соединения. Имеют схожее с тельцами Мейсснера строение. Входя в тельце, дендрит псевдоуниполярного нейрона теряет миелиновую оболочку и многократно ветвится среди цитоплазматических пластинок, образованных видоизмененными шванновскими клетками. Капсула тельца представляет собой расширенное продолжение периневрия. Тельца Краузе считаются рецепторами холода и механорецепторами.

Тельца Руффини представляют собой уплощенные инкапсулированные нервные окончания длиной 0,25–1,5 мм, расположенные в дерме пальцев рук и ног, на подошвах, широко распространены вне кожи. Вступая в тельце Руффини, несколько нервных волокон утрачивают миелиновую оболочку и образуют плотную ветвящуюся структуру. Каждое волокно заканчивается пуговичным расширением. Тонкие ветвления могут прободать капсулу и достигать эпидермиса или кровеносных сосудов. Предположительно, тельца Руффини являются холодовыми рецепторами, но могут участвовать и в проприорецепции.

Половые тельца (тельца Догеля) – это мелкие, округлой или веретенообразной формы инкапсулированные нервные окончания, расположенные под эпидермисом кожи наружных половых органов и сосков молочных желез. Они окружены очень тонкой соединительнотканной капсулой. Во внутреннюю колбу проникает одновременно несколько осевых цилиндров, являющихся дендритами нескольких нервных клеток. Это ведет к иррадиации возбуждения при воздействии на тельца Догеля. Тактильное раздражение телец Догеля вызывает расширение сосудов и кровенаполнение пещеристых тел, усиливает секрецию бульбоуретральных и бартолиниевых желез, а также сексуальные реакции, сопровождающие эякуляцию и оргазм.

7. УЧАСТИЕ СТРУКТУР КОЖИ В ВОСПАЛЕНИИ



Сторожим у входа в терем,
Верные рабы.
Страстно верим, выси мерим,
Вечно ждем трубы.

А.Блок

Воспалительные заболевания кожи являются наиболее частой патологией данного органа. Это связано с тем, что кожа является пограничным органом, а значит, испытывает самые разнообразные воздействия внешней среды, не всегда дружелюбные. Повреждение кожи может быть вызвано механическими воздействиями (травмами), физическими факторами (воздействием повышенных или пониженных температур, вибрации,лучевой энергии), биологическими факторами (микроорганизмы, паразиты, укусы насекомых), химическими факторами (концентрированные кислоты или щелочи, соли тяжелых металлов). Вместе с тем, являясь частью целостного организма, кожа находится в зависимости от его состояния, при этом воспаление кожи может быть вызвано эндогенными причинами (патология регуляторных систем, воздействие иммунных комплексов, продукты метаболизма и распада опухолей). Независимо от природы действующего фактора, в ответной реакции структур кожи можно найти признаки приспособительных изменений, направленных на ликвидацию, уменьшение или ограничение повреждающего действия вредного фактора на организм.

Значимость воспалительной реакции для организма вытекает из определения воспаления, предложенного А.И.Струковым и В.В.Серовым (1995): «Воспаление – комплексная сосудисто-мезенхимная реакция на повреждение ткани, вызванная действием различного рода агентов. Эта реакция направлена на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и восстановление поврежденной ткани. Воспаление – реакция, выработанная в

ходе филогенеза, имеет защитно-приспособительный характер и несет в себе элементы не только патологии, но и физиологии».

По мнению авторов, воспаление является ключевым общепатологическим процессом. Оно имеет циклическое течение. Первоначальный ответ сосудов микроциркуляторного русла на повреждение тканей проявляется повышением проницаемости стенок для плазмы и клеток крови. Это приводит к появлению клеточно-го воспалительного инфильтрата, ответственного за очищение очага повреждения. В течение всего воспалительного процесса в очаге воспаления сменяются клеточные реакции, модифицируются их кооперативные взаимоотношения и состояние межклеточного пространства. Мигрирующие в очаг клетки гибнут, другие пролиферируют, дифференцируются, создают структуры, подобные существовавшим до повреждения. Все это направлено на восстановление поврежденного участка. При этом невозможно точно разделить, где заканчивается та или иная фаза воспаления. Однако воспалительная реакция не является результатом хаотичного спонтанного взаимодействия ее участников, это строго спланированная, управляемая медиаторными системами акция. Имея много одинакового, воспалительная реакция, вместе с тем, всегда несет отпечаток фактора ее вызывающего. Воспалительные процессы в коже отличаются большим полиморфизмом. Трудно найти еще такой орган, в котором отмечалось бы такое разнообразие воспалительных реакций.

Рассмотрение специфики течения воспалительных реакций в рамках отдельных нозологических форм является приоритетом изданий клинического профиля. В данном пособии мы остановились на рассмотрении общих механизмов воспалительной реакции, на взаимодействии в этом процессе клеток и неклеточных структур, регулирующих систем и их мишени, фазности течения воспалительной реакции.

Фазность течения воспалительного процесса можно рассматривать с разных позиций. Учитывая преобладание в очаге воспаления определенной популяции клеток, выделяют нейтрофильную, макрофагическую и фиброластическую фазы. Такая градация не в полной мере учитывает причинно-следственные

связи и состояние очага воспаления на определенном этапе (фазе) воспалительного процесса. В дополнение к уже приведенной необходимо отметить и другую классификацию периодов воспаления, часто используемую физиологами и клиницистами. Согласно ей выделяют фазу повреждения (альтерации), фазу экссудации и фазу пролиферации. Эти классификации не противоречат друг другу и раскрывают разные стороны одного и того же процесса.

Фаза альтерации характеризуется повреждением клеток и межклеточного вещества, возникающим в результате действия неблагоприятных внешних или внутренних факторов. При этом освобождается огромное количество клеточных медиаторов воспаления. Кроме того, большое количество биологически активных веществ устремляется к месту повреждения из плазмы крови – это плазменные медиаторы воспаления. Медиаторы воспаления воздействуют на очаг воспаления многогранно. Они повышают проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла, играют роль хемоаттрактантов, регулируют интенсивность пролиферации и последующей дифференцировки клеток, необходимых на очередном этапе, регулируют их фагоцитарную или секреторную активность.

К медиаторам воспаления относятся биологически активные вещества, выделяемые нейтрофильными, эозинофильными и базофильными лейкоцитами, тучными клетками, эндотелиоцитами (см. соответствующие главы). В их число входят гистамин, интерлейкины, простагландины, серотонин, лизосомальные гидролитические ферменты, система кининов плазмы, медленно реагирующие субстанции и еще очень много других факторов.

Одним из первых эффектов медиаторов воспаления является увеличение проницаемости основного вещества соединительной ткани и стенок сосудов микроциркуляторного русла и расширение просвета сосудов микроциркуляции.

Через стенки расширенных сосудов происходит выход из крови в основное вещество соединительной ткани жидкой части плазмы и миграция в очаг повреждения клеток крови (экссудация), принимающих участие в воспалительной реакции. В ре-

зультате выхода значительного количества жидкой части крови из паретически расширенных кровеносных сосудов возникает отек тканей. Значимость отека противоречива. С одной стороны, отечная жидкость сдавливает кровеносные и лимфатические сосуды, предотвращает вероятное распространение патогенного фактора за пределы очага воспаления. Дополнительное количество водной фазы в основном веществе соединительной ткани очага воспаления уменьшает концентрацию патогенного фактора, и, следовательно, интенсивность его патогенного воздействия. Уменьшая плотность межклеточного вещества, отечная жидкость облегчает миграцию в очаг клеток-участниц воспалительной реакции. С другой стороны, сдавливая нервные окончания, отечная жидкость вызывает боль и нарушение функции органа – два классических признака воспаления, описанные еще Цельсом. Боль, в свою очередь, может вести к развитию цепной реакции, состоящей из вегетативного, двигательного и поведенческого компонентов. Не всегда эта цепочка заканчивается благоприятно для организма в целом.

Первыми клеточными элементами, быстро реагирующими на призыв хемотаксических веществ, в очаг воспаления мигрируют нейтрофильные лейкоциты. Диапедез предшествует краевое стояние лейкоцитов, когда они отделяются от общего потока клеток в сосуде и «приклеиваются» к люминальной поверхности эндотелиоцитов. Последующий за этим диапедез нейтрофилов осуществляется через промежутки между боковыми поверхностями эндотелиоцитов. Этому способствует расширение межэндотелиальных промежутков вследствие сокращения эндотелиоцитов под действием гистамина и деполимеризация гликозаминогликанов, входящих в состав базальной мембраны сосудов, под действием гиалуронидазы.

Участие прибывающих в очаг воспаления нейтрофилов тоже многогранно. Это послужило причиной выделения отдельной нейтрофильной фазы воспаления, в течение которой именно нейтрофилы играют главенствующую роль. Подробно о функциональных способностях нейтрофилов рассматривалось в главе I. 4.5.

Под влиянием медиаторов воспаления в нейтрофилах происходит так называемый респираторный взрыв, в результате чего в межклеточное вещество выбрасывается большое количество активных форм кислорода, которые оказывают бактерицидное действие. Участие нейтрофилов в воспалительных реакциях не ограничивается продукцией активных форм кислорода, они секретируют протеазы, катионные белки лизоцим, лактоферрин и другие вещества, обладающие бактерицидным действием.

Погибшие при участии нейтрофилов микроорганизмы становятся объектом их фагоцитоза. Фагоцитируя микроорганизмы (при их наличии в очаге), продукты некроза тканей, нейтрофилы переваривают их до низкомолекулярных форм. Существует вариант незавершенного фагоцитоза, когда лейкоциты фагоцитируют не погибшие микроорганизмы, продолжающие существовать внутри лейкоцитов и даже размножаться.

Кроме веществ, обладающих бактерицидным действием, нейтрофилы вырабатывают медиаторы иммунных реакций, привлекая в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки. В зависимости от ситуации, нейтрофилы выделяют вещества, усиливающие пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибирующие дифференцировку В-лимфоцитов, функционирование Т-хелперов, Т-супрессоров.

При воспалении вследствие внедрения в кожу паразитов, при аллергических реакциях в очаг могут мигрировать эозинофильные лейкоциты. Их роль состоит в элиминации комплексов антиген-антитело, выделении специфических белков, нарушающих проницаемость клеток внедрившихся паразитов, и веществ, повреждающих генетический аппарат паразитов.

На следующем этапе нейтрофильное преимущество сменяется макрофагальным. При активирующем влиянии нейтрофильных лейкоцитов моноциты крови через сосудистую стенку и трансформируются в макрофаги. При этом существенно меняется рельеф наружной поверхности моноцитов. Появляются псевдоподии, лакуны, инвагинации. В цитоплазме возрастает количество лизосом, митохондрий, становятся более выраженным аппарат Гольджи и гранулярная эндоплазматическая сеть,

возрастает число пиноцитозных пузырьков. Под мембраной выявляется хорошо развитый комплекс актиновых филаментов. Нарастает содержание рецепторов к IgG и к C3-компоненту комплемента. В целом, на этапе трансформации моноцита в макрофаг усиливается метаболическая активность клетки, ее подвижность, адгезивные свойства, способность к фагоцитозу, чувствительность к медиаторным воздействиям. Активированные макрофаги экспрессируют на своей поверхности CD 23, CD 25, CD 69, CD 105. Макрофагальное преимущество усиливается и за счет миграции макрофагов соединительной ткани, окружающей очаг воспаления.

Для пролиферации, миграции и дифференцировки моноцитов в макрофаги необходимы факторы роста. Эти факторырабатываются тромбоцитами (тромбоцитарный фактор роста), фибробластами (щелочной фактор роста фибробластов, трансформирующие факторы роста α и β). Активацию макрофагов в очаге повреждения вызывают секреируемый активированными Т-лимфоцитами фактор активации макрофагов и другие лимфоциты, нейтрофильные активирующие факторы, фибронектин.

Прибывшие в очаг воспаления макрофаги выполняют разнообразные функции (подробно в главе I. 4.5). Макрофаги фагоцитируют некротизированные массы, остатки погибших нейтрофилов, расчищая зону предстоящей репарации. Медиаторы макрофагов, называемые монокинами, играют очень важную роль в воспалительной реакции. Они поддерживают в очаге воспаления содержание нейтрофильных лейкоцитов путем усиления их дифференцировки в красном костном мозге, активируют Т- и В-лимфоциты, представляя им переработанный антиген в иммуногенной форме. Кроме того, монокины стимулируют размножение фибробластов, регулируют синтез ими межклеточного вещества.

Таким образом, основными клетками воспалительных инфильтратов, особенно на ранних этапах воспаления, являются нейтрофильные лейкоциты и макрофаги. В зависимости от этиологии и характера течения воспалительного процесса, к ним могут присоединяться Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, тканевые базофилы, эозинофилы.

Лимфоциты появляются в очаге воспаления в течение макрофагической стадии. Их роль заключается в регуляции воспалительного процесса и последующей регенерации. При иммунном воспалении эти клетки могут стать основными клетками инфильтрата. Активированные Т-лимфоциты очага воспаления производят большое количество лимфокинов (подробнее в главе I. 4.5). В-лимфоциты, дифференцируясь в плазматические клетки, секрецируют специфические антитела. Особенно много плазматических клеток накапливается в пораженных очагах кожи при сифилисе, риносклероме, глубоких микозах, хронических фолликулитах.

Иммунокомпетентные клетки являются постоянными участниками всех воспалительных реакций. Однако при некоторых заболеваниях «в клинико-иммунологической картине с необычной яркостью сплетаются в единый узел иммунный ответ и последовательные воспалительные реакции». Это не только иммунологический аспект воспаления, но иммунное воспаление в своей основе.

Иммунное воспаление в коже базируется на взаимодействии иммунокомпетентных клеток эпидермиса и дермы. В эпидермисе это клетки Лангерганса, клетки Гринстейна, внутриэпидермальные лимфоциты и, опосредованно, кератиноциты и меланоциты. В дерме такими клетками являются лимфоциты, тканевые базофилы, макрофаги, плазматические клетки, эозинофильные, базофильные и нейтрофильные лейкоциты.

Тканевые базофилы и тучные клетки участвуют в воспалении на всех его стадиях. Запуская на начальных этапах воспаления сосудистые реакции, базофилы поддерживают их, сохраняя состояние повышенной проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла для обеспечения миграции клеток, диффузии медиаторов воспаления, питательных веществ, кислорода в очаг воспаления. Тканевые базофилы активно взаимодействуют с другими клеточными участниками воспалительной реакции, регулируя их активность. На заключительных этапах воспаления базофилы стимулируют пролиферативные процессы, как в соединительной ткани дермы, так и в эпидермисе и его производных.

За макрофагической следует фибробластическая, или пролиферативная стадия воспаления. Пролиферативные процессы имеют место и в самом начале воспалительной реакции: делятся эндотелиоциты, адвенциальные клетки, после бласттрансформации делятся Т- и В-лимфоциты. Однако основная интенсивность пролиферативных процессов приходится на более поздние сроки. В это время резко возрастает количество фибробластов как путем дифференцировки их из адвенциальных клеток, так и за счет миграции в очаг воспаления фибробластов из окружающих здоровых тканей. Фибробластическая стадия воспалительной реакции сопровождается усилением синтеза коллагеновых и эластических волокон, компонентов основного вещества соединительной ткани.

Дальнейшее течение процесса может идти по-разному. Если воспалительное ложе в течение лейкоцитарной и макрофагической стадий было очищено от микроорганизмов, инородных тел, некротизированных масс, то пролиферативная стадия заканчивается замещением очага воспаления соединительной тканью, часто рубцового типа, восстановлением покровного эпителия. Если усилия участников воспалительной реакции не заканчиваются санацией очага воспаления, то он ограничивается от окружающих тканей капсулой, состоящей из пучков толстых коллагеновых волокон, между которыми остаются немногочисленные фибробlastы, постепенно дифференцирующиеся в фиброциты.

Таким образом, по своей биологической сущности воспаление является целесообразной реакцией. Но в каждом конкретном случае конечный результат зависит от силы патогенного воздействия и от координации процессов альтерации, экссудации и последующего восстановления. Поэтому и сама воспалительная реакция может развиваться или как адекватная, завершающаяся регенерацией, или как неадекватная, не ограничивающая себя и, в этой связи, усугубляющая первоначальное повреждение тканей. Правильная и своевременная оценка течения воспалительной реакции является приоритетной задачей при решении клинических вопросов, связанных с коррекцией воспалительных заболеваний кожи и ее производных.

8. УЧАСТИЕ СТРУКТУР КОЖИ В ИММУННЫХ РЕАКЦИЯХ



Саранчой мы летим,
саранчой на чужое нагрянем,
И бессстрашно насытим
мы алчные души свои.

И всегда на врага
метиву без ошибки натянем,
Напитавши стрелу
смертоносною желчью змеи.

К.Бальмонт

В настоящее время кожу рассматривают как орган с выраженным иммунологическими функциями. В коже реализуется разнообразные иммунные реакции, протекают многие виды иммунопатологических процессов и иммунного воспаления. Это обусловлено тем, что, располагаясь в организме погранично, кожа постоянно испытывает воздействие разнообразных антигенов внешней среды. Подвергаясь внешнему, нередко агрессивному воздействию, клеточные элементы кожи погибают, на смену им приходят новообразованные клетки. Высокая интенсивность в коже пролиферативных процессов ведет к неизбежному появлению переродившихся, неправильно поделившихся клеток, имеющих измененный генотип. Это делает необходимым осуществление постоянного противоопухолевого надзора.

Совокупность структур, обеспечивающих в коже иммунные реакции, обозначается в настоящее время как иммунная система кожи, функционально связанная с кожей иммунная система, кожноассоциированная лимфоидная ткань, дермальная иммунная система или дермальная макроваскулярная единица.

Независимо от названия, иммунная система кожи представлена функциональным единством различных популяций клеток. В ее состав входят: макрофаги дермы и подкожной жировой клетчатки, клетки Лангерганса, лимфоциты эпидермиса, дермы и

подкожной жировой клетчатки, тучные клетки, базофильные, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, кератиноциты. Конечно в иммунных реакциях участвуют и все остальные клеточные популяции эпидермиса, дермы и подкожной жировой клетчатки. В отличие от других органов иммунной защиты кожа не содержит больших скоплений лимфоидной ткани и состоит из отдельных диффузно разбросанных во всех слоях кожи клеток.

8.1. Участие кератиноцитов в иммунных реакциях

Основные функции кератиноцитов связаны с их ороговением и образованием защитного слоя роговых чешуек – корнеклеток. Однако они могут быть участниками и иммунных процессов. В меньшей степени, чем макрофаги, кератиноциты обладают способностью к фагоцитозу. Цитоплазма кератиноцитов, особенно шиповатого и зернистого слоев, содержит лизосомы, ферменты которых обеспечивают переваривание микробов и других антигенных субстанций. Особенно ярко проявляются фагоцитарные свойства кератиноцитов при посттравматической регенерации эпидермиса и кожи в целом. В этой ситуации кератиноциты активируются, мигрируют в рану, активно санируя при этом раневую поверхность. Предполагается, что переработанный, расщепленный до иммуногенной формы антиген может кератиноцитами презентоваться Т-лимфоцитам. Одновременно с этим кератиноциты синтезируют и секрецируют интерлейкин-1. Вырабатываемый кератиноцитами интерлейкин-1 называют эпидермальным тимоцитоактивирующим фактором. Эпидермальный тимоцитоактивирующий фактор, согласно своему названию, является хемоаттрактантом для лимфоцитов. Добавление его в культуру лимфоцитов приводит к увеличению синтеза ими интерлейкина-2. Кроме того, выделяемый кератиноцитами интерлейкин-1 обладает пирогенным эффектом, приводит к увеличению нейтрофильных лейкоцитов в крови, сдвигу лейкоцитарной формулы влево, усиливает хемотаксис нейтрофилов. В некоторых патологических ситуациях, например, при псориазе, кератиноциты начинают продуцировать интерлейкин-8. Он является хемоат-

рактантом и для нейтрофильных лейкоцитов, и для макрофагов, эозинофилов, лимфоцитов.

8.2. Роль клеток Лангерганса в иммунных реакциях кожи

В иммунных реакциях клетки Лангерганса могут выступать как антигенпредставляющие. Они захватывают антигены, перерабатывают их и экспрессируют на своей поверхности. Далее экспрессируемые антигены в комплексе с собственными антигенами HLA-Dr представляются эпидермальным лимфоцитам, преимущественно Т-хеллерам. Хеллеры секрецируют интерлейкин-2, индуцирующий пролиферацию эффекторных лимфоцитов.

Клетки Лангерганса могут презентировать антигены не только эпидермальным лимфоцитам, но и транспортировать их в дерму или регионарные лимфатические узлы, мигрируя по лимфатическим сосудам кожи. При этом они частично расщепляют антиген и оформляют его в совокупности с антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС), то есть осуществляют процессинг, или перевод антигена в иммуногенную форму. В регионарном лимфоузле клетки Лангерганса мигрируют в паракортикальную зону, где вероятно, превращаются в интердигитирующие клетки, после чего представляют антиген находящимся в паракортикальной зоне неактивным лимфоцитам (CD 4+ Т-лимфоцитам, или «наивным» лимфоцитам, мигрировавшим в паракортикальную зону из тимуса, но еще не встретившимся с антигенами). Происходит активация этих лимфоцитов, после чего они через кровеносное русло покидают лимфатический узел. Лимфоциты, обладающие тропизмом к коже, то есть экспрессирующие на своей поверхности CLA 1, связывающие лимфоциты с эндотелием сосудов кожи через E-селектины, мигрируют в дерму и эпидермис. В коже они (преимущественно Т-хеллеры, Th 1) начинают интенсивно производить ИЛ 2 и γ -интерферон. Это вызывает стимуляцию макрофагов, присутствующих в дерме периваскулярно. Активированные макрофаги являются эффекторными клетками, кото-

рые подвергают внедрившиеся в кожу антигены деструкции и элиминации. В результате деятельности активированных таким образом макрофагов развивается кожная реакция гиперчувствительности замедленного типа.

Клетки Лангерганса могут длительно удерживать на своей поверхности расщепленные до иммуногенной формы антигены, обеспечивая, таким образом, иммунологическую память. Существует мнение о том, что клетки Лангерганса играют роль в предотвращении распространения вирусов внутри эпидермиса и элиминации из него неопластических клеток. При этом они способны индуцировать Т-клеточную цитотоксичность. Среди всех клеток эпидермиса именно клетки Лангерганса играют главную роль в иммуногенности кожных трансплантатов. На своей поверхности клетки Лангерганса несут высокоаффинный мембранный рецептор иммуноглобулина класса Е, что имеет большое значение для индукции зависимых от этих клеток трансэпителиальных аллергических реакций и воспаления. Кроме того, клетки Лангерганса несут также на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту IgG, а также к C3-компоненту комплемента. Благодаря своей роли в иммунных реакциях кожи клетки Лангерганса вовлекаются во многие иммунопатологические процессы в коже, например: аллергический контактный дерматит, атопический дерматит, витилиго.

8.3. Участие в иммунных реакциях макрофагов дермы и гиподермы

Одной из функций макрофагов дермы и подкожной жировой клетчатки является эндоцитоз. Эта способность макрофагов востребована при реализации различных уровней защитных реакций организма – и при фагоцитарной реакции, и при воспалении, и в иммунных реакциях. Одновременно с эндоцитозом, макрофаги секретируют более 100 биологически активных веществ, играющих немаловажную роль в поддержании гомеостаза при воспалительных и reparативных процессах, в иммунных реакциях (см. приложение). Более подробно фагоцитарная и секреторная функции макрофагов описаны в главе I. 4.5.

Если элиминация проникших в организм антигенов возможна лишь при участии макрофагов, то защитная реакция ограничивается фагоцитозом. Если фагоцитоз не завершает элиминации проникших антигенов, активируются иммунные реакции. Для запуска этих реакций требуется презентация антигенов иммунокомпетентным клеткам в доступной, «понятной» для них иммуногенной форме. Выше было описано, как презентируют антиген клетки Лангерганса.

Представляющие антиген макрофаги дермы и гиподермы фагоцитируют поступающий в организм антиген, расщепляют его до иммуногенных фрагментов и соединяют с антигеном макрофага HLA. Образующийся при этом комплекс, включающий рецептор, распознаваемый лимфоцитом, высокоиммуногенные фрагменты антигена и HLA (Ia) антиген макрофага, обладает высокой стимулирующей способностью в отношении Т-хеллеров. Стимулированные представленным антигеном Т-хеллеры вызывают бластирансформацию и пролиферацию эффекторных лимфоцитов. Эти процессы стимулируются секретируемым макрофагом интерлейкином-1, который поддерживает высокий уровень пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов, секрецию ими лимфокинов, кроме того, аутокринным путем повышает собственную активность.

Как указывалось выше, секреторная функция макрофагов не ограничивается продукцией только интерлейкина-1. Кроме интерлейкина-1 макрофагическими модуляторами поведения клеток являются: фактор некроза опухоли, хемотаксический фактор для гранулоцитов, колониестимулирующие факторы. Выделяемые макрофагами интерфероны также задействованы в иммунных реакциях. Интерфероны не только играют роль факторов противовирусного иммунитета, но и участвуют в межклеточных взаимодействиях. Они подавляют деление клеток, в том числе и самих макрофагов, но одновременно стимулируют дифференцировку макрофагов из моноцитов и их фагоцитарную и цитотоксическую активность. Макрофаги, как отмечалось выше, проявляют бактерицидную активность, выделяя лизоцим, кислые гидролазы, катионные белки, активные формы кислорода. Таким образом,

они могут принимать участие в обеспечении противоопухолевого надзора. Макрофаги способны запускать механизм апоптоза в неопластических клетках. Этот эффект опосредуется многими факторами, в первую очередь фактором некроза опухоли.

8.4. Участие лимфоцитов кожи в иммунных реакциях

Лимфоциты располагаются во всех слоях кожи и подкожной жировой клетчатки. Эпидермальные лимфоциты являются тимусзависимыми. В настоящее время широко обсуждается вопрос о возможности внетимусной дифференцировки Т-лимфоцитов и эпидермисе, как центральном и, одновременно, периферическом органе кроветворения. Таким образом, размножение Т-лимфоцитов в эпидермисе может происходить и в ответ на проникновение антигена и вне антигенной стимуляции. Эпидермис и эпителиальная строма тимуса имеют общий источник эмбрионального развития, поэтому они имеют родственные антигены. Так, антигены TE-4, TE-8, TE-15, TE-16, обнаруженные первоначально в клетках телец Гассала, имеющих эктодермальное происхождение, обнаруживаются и в клетках базального, шиповатого и зернистого слоев эпидермиса. Как указывалось выше, кератиноциты выделяют эпидермальный тимоцитактивирующий фактор, активирующий дифференцировку и секреторную активность Т-лимфоцитов.

Т-лимфоциты эпидермиса представлены популяциями Т-хеллеров, Т-супрессоров и Т-киллеров. Т-киллеры, распознавая клетки-мишени (неопластические, пораженные вирусом клетки, клетки трансплантатов) претерпевают бластирансформацию, то есть возвращаются в бластное состояние и обретают способность к размножению. В результате их последующей пролиферации образуется клон эффекторных цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфоцитов памяти. Далее эффекторные клетки специфически связываются с клетками-мишениями, выделяют белки — перфорины, которые встраивают в цитолемму клеток-мишеней и увеличивают ее проницаемость. В результате этого клетки-мишени набухают и гибнут. Возможен и другой путь элиминации чужеродных клеток. Эффекторные лимфоциты вы-

деляют ферменты гранзимы. Проникая в клетки-мишени, они запускают в них механизмы апоптоза. Т-киллер может последовательно уничтожать несколько чужеродных клеток.

Т-хелперы являются участниками гуморальных иммунных реакций. Самостоятельно распознавая поступивший антиген или распознавая его после презентации антигенпредставляющими клетками, Т-хелперы также претерпевают бласттрансформацию и пролиферацию. В результате представления антигенов и влияния интерлейкинов-12 и -2 формируются популяции эффекторных Т-хелперов 1 (Tx 1) и Т-хелперов 2 (Tx 2). Tx 1 выделяют цитокины (интерлейкин 2, интерлейкин 3, γ -интерферон, фактор некроза опухоли), активирующие макрофаги, NK-клетки, усиливающие пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов и продукцию В-лимфоцитами IgM, IgG, IgA. Миграция в участок проникновение антигена активированных Tx 1 макрофагов и повышение их активности обеспечивают элиминацию антигена. В некоторых случаях выведение антигена затруднено, возникает локальная воспалительная реакция, преобладающими клетками в которой выступают макрофаги. Макрофаги выделяют в очаг лизические ферменты, повреждающие ткани, что может приводить к некрозу. Развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Tx 2, активируясь под влиянием ИЛ 2 и ИЛ 4, выделяют цитокины (ИЛ 3, ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 10, колониестимулирующие факторы), которые активируют В-лимфоциты, ускоряют их дифференцировку в плазмоциты и секрецию ими антител. Одновременно активируются гранулоциты и тучные клетки. Т-лимфоциты, цитокины которых подавляют пролиферацию и дифференцировку других лимфоцитов или отдельные звенья иммунных реакций, составляют популяцию Т-супрессоров.

90% лимфоцитов дермы и подкожной жировой клетчатки также являются Т-лимфоцитами (преимущественно Т-хелперами), 10% – В-лимфоцитами. Они являются эффекторными клетками гуморальных иммунных реакций. Активированные В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины или антитела. Секреторные иммуноглобулины класса А обнаруживаются во всех кожных секре-

тах (кожном сале, поте, ушной сере), они обеспечивают гуморальный механизм защиты кожи от внешних антигенов. Секреторная функция В-лимфоцитов включает и продукцию ими ИЛ 1, ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, фактора некроза опухоли β .

8.5. Участие гранулоцитов в иммунных реакциях

Функциональное значение нейтрофильных, эозинофильных, базофильных лейкоцитов и родственных им тучных клеток в развитии иммунных реакций заключается в регуляции тканевого гомеостаза за счет массивной локальной секреции биологически активных веществ.

Эозинофильные лейкоциты участвуют в иммунных реакциях как продуценты иммуномодуляторов. Они выделяют интерлейкины – 2, 5, 8, 10, 12, 16, тромбоцитарный ростовой фактор, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). ИЛ 2 влияет на пролиферацию лимфоцитов. ИЛ 5 является фактором роста и дифференцировки В-лимфоцитов в плазмоциты, стимулирует синтез ими антител. Кроме того, ИЛ 5 позволяет эозинофилам аутокринно усиливать функциональную активность собственной популяции, индуцируя продукцию активных форм кислорода и хемотаксис, стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников эозинофилов в красном костном мозге. ИЛ 8 является хемоаттрактантом для самих эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофильных и базофильных лейкоцитов. ИЛ 16 является хемотаксическим и активирующим фактором для CD 4+ лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, эозинофилов. ИЛ 10 вызывает активацию натуральных киллеров, моноцитов, тучных клеток. ИЛ 10 подавляет образование ИЛ 1, ИЛ 2, фактора некроза опухоли, стимулирует синтез и секрецию плазматическими клетками IgA, препятствует активации Т-хелперов. Его антагонистом является ИЛ 12, который, стимулируя пролиферацию натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, усиливает действие ИЛ 2, продукцию γ -интерферона. Цитоцидное действие эозинофилов направлено, прежде всего, на паразиты. Цитотоксический эффект эозинофилов в отношении паразитов является антителозависимым, поскольку

активация этих клеток наиболее выражена при опсонизации паразитов IgE, IgG и компонентами комплемента. Главный щелочной белок эозинофилов способен «пробуравливать» оболочки клеток паразитов, в результате они погибают от осмотического шока.

Функциональное значение нейтрофильных лейкоцитов определяется их способностью к фагоцитозу, секреторной активностью и продукцией активных форм кислорода, токсичных для микроорганизмов (см. главу I. 4.5).

Нейтрофилы обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам. Лизис нейтрофилами опухолевых клеток связывают с деятельностью пероксидазной системы. Интенсивность лизиса нейтрофилами могут усиливать некоторые лимфоциты. Кроме того, в этом процессе участвуют нейтральные протеазы и комплекс активных метаболитов кислорода, вырабатываемых активированными нейтрофилами. Доказано, что нейтрофилы способны запускать в опухолевых клетках программу апоптоза.

Базофильные лейкоциты и тучные клетки также участвуют в неспецифических иммунных реакциях, регулируя тканевой гомеостаз. В цитоплазматических гранулах этих клеток накапливаются биологически активные вещества, выделение которых является пусковым механизмом для иммунных и воспалительных процессов, прежде всего аллергического характера. Экзocитоз биологически активных веществ из гранул базофильных лейкоцитов и тучных клеток происходит при взаимодействии комплексов антиген-IgE и -IgG с встроенным в плазмолемму этих клеток рецепторами к иммуноглобулинам этих разновидностей. При этом повышается проницаемость базальных мембран и основного вещества соединительной ткани, усиливается диффузия в ткани белков плазмы, генерируются хемотаксические факторы, направляющие миграцию эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов. Секретируемые базофильными лейкоцитами и тучными клетками интерлейкины-1, 2, 3, 4, 5, 12, фактор некроза опухоли обеспечивают развитие иммунных реакций в течение нескольких часов после внедрения антигена.

9. ЗАЖИВЛЕНИЕ КОЖНЫХ РАН



Когда-нибудь я снова встречу солнце,
В котором мне отказано сегодня...

Антонио Жасинто

Пограничное положение кожи приводит к ее частым повреждениям. В связи с этим в ней развиты процессы reparативной регенерации. В их реализации принимают участие те клетки, которые участвуют в поддержании барьера-защитных свойств кожи в условиях нормального функционирования. В течение раневого процесса имеются те же закономерности, что и в воспалительных реакциях. Как и раневой процесс, воспалительные реакции развиваются в ответ на повреждение тканей, в том числе и механическими факторами. Однако регенераторный процесс в коже имеет и некоторые специфические признаки, часто отсутствующие при воспалении. Это контракция краев раны, внегрануляционный рост, миграция и мобилизация эпидермального пласта, образование грануляционной раны.

Заживление кожных ран включает сложную последовательность взаимодействий между клетками, биохимическими медиаторами, межклеточным матриксом, микроокружением клеточных структур. В течение раневого процесса можно выделить 3 последовательные фазы, по времени, накладывающиеся друг на друга. Первая фаза включает реакции травматического воспаления. Вторая – фаза пролиферации или регенерации, предполагает новообразование грануляционной (соединительной) «ткани» и регенерацию эпидермального пласта. Третья фаза – это фаза формирования, созревания и перестройки рубца.

Раны кожи могут быть неполнослойными, когда повреждается только эпидермис, полнослойными при повреждении эпидермиса и дермы, и сложными, когда повреждаются ткани или органы, лежащие под кожей. Неполнослойные раны заживают за счет миграции клеток эпидермиса с краев раны, клеток волосяных фолликулов или потовых желез с последующей их пролиферацией и кератинизацией. При заживлении полнослойных ран дефект первоначально заполняется грануляционной тканью, затем происходит эпителизация раны.

Заживление ран может происходить по типу первичного или вторичного натяжения. При заживлении первичным натяжением содержимое раневой поверхности замещается соединительной тканью. При этом в результате серозного воспаления и травматического отека стенки раневого канала сближаются. Это способствует вытеснению инородных тел и механическому очищению раны. На ранних этапах раневого процесса начинают пролиферировать клетки фибробластического ряда. Тонкая фибринная пленка прорастает новообразованными фибробластами и подвергается организации с образованием незначительного рубца. При этом варианте течения присутствуют все основные компоненты раневого процесса – сосудистая реакция, воспаление, ангиогенез, пролиферация соединительнотканых клеток, формирование межклеточного вещества, но выражены они в минимальном объеме.

Заживление вторичным натяжением развивается в случаях, когда объем повреждения велик, и края раны оказываются на значительном расстоянии друг от друга, а ткани, составляющие стенки раны, нежизнеспособны. Кроме того, заживление вторичным натяжением развивается тогда, когда рана загрязняется микробной флорой или в нее попадают вещества, обладающие раздражающим действием и вызывающие гибель клеток и тканей. При таком типе заживления раневой канал первоначально заполняется грануляционной тканью, а затем она подвергается перестройке и эпителизации.

Можно выделить еще две разновидности заживления – под струпом и через инфильтрат. В первом случае дефект ткани по-

крывается струпом из свернувшейся крови, тканевой жидкости и некротических масс. Под прикрытием струпа начинается восстановление поврежденного участка кожи. На первом этапе вдоль краев раны активируются неповрежденные кератиноциты. Они округляются и приобретают способность к миграции. Кроме того, обладая выраженной фагоцитарной активностью, они расчищают себе путь, разрушая поврежденные клетки, бактерии, пучки волокон. Эти клетки мигрируют под струп и восстанавливают непрерывность эпидермального пласта. После восстановления целостности пласта, кератиноциты восстанавливают и его толщину. Одновременно в соединительную ткань, расположенную под восстановленным эпидермисом, мигрируют фибробласты и начинают активно делиться. Пройдя дифференцировку, фибробласты приступают к синтезу межклеточного вещества. После восстановления струп отпадает.

Особенности описанных вариантов заживления ран отражают не качественную, а лишь количественную сторону раневого процесса. Во всех случаях в процессе участвуют одни и те же клеточные элементы, обеспечивающие принципиально сходную динамику раневого процесса. Клеточные реакции развиваются спустя 2–6 часов после нанесения раны. В раневом процессе последовательно участвуют лейкоциты, макрофаги и фибробласты.

Лейкоцитарная фаза характеризуется выходом из кровеносного русла нейтрофильных лейкоцитов. Их миграция начинается через 2–3 часа после повреждения и достигает максимума через 1–2 дня, при этом формируется лейкоцитарный вал, разграничитывающий нежизнеспособные и здоровые ткани.

Макрофагическая стадия начинается с постепенного нарастания присутствия в тканях раны макрофагов, предшественники которых мигрируют в зону повреждения из сосудов. Максимальное их количество обнаруживается на третий сутки раневого процесса. Интенсивность миграции макрофагов регулируется градиентом концентрации веществ, вырабатываемых другими клетками. Это фактор хемотаксиса макрофагов, секретируемый активированными Т-лимфоцитами, факторы хемотаксиса моно-

цитов, выделяемые мигрировавшими в очаг нейтрофилами. Таким же действием обладают компоненты комплемента С5а, С3 и лейкотриен, факторы, выделяемые микроорганизмами, фрагменты фибронектина. Активацию прибывших на место макрофагов вызывают те же или другие цитокины: трансформирующие факторы роста α и β , фактор активации макрофагов Т-лимфоцитарного происхождения, нейтрофильные активирующие факторы, фибронектин. Активированные макрофаги претерпевают респираторный взрыв, сопровождающийся образованием активных форм кислорода. Одновременно макрофаги секретируют и выделяют более 100 различных факторов и медиаторов воспаления (см. приложение).

Одной из разновидностей макрофагов кожи, как обсуждалось выше, являются эпидермальные клетки Лангерганса. Их поведение в раневом процессе значительно отличается от поведения дермальных макрофагов. В течение первых 10 суток после нанесения раны их содержание в эпидермисе значительно уменьшается, а в дальнейшем увеличивается. Сформированный к 10-м суткам под струпом утолщенный эпидермальный пласт после 15-х суток начинает истончаться. Это может быть связано, с одной стороны, с обратной миграцией клеток Лангерганса в соединительную ткань дермы. С другой стороны, депрессия популяции клеток Лангерганса, может иметь большое значение для существенного увеличения митотической активности кератиноцитов и создания их клеточного массива, необходимого для органогенической регенерации кожи. Одновременно на 3–4-е сутки после нанесения раны начинает формироваться грануляционная «ткань». Преобладающими клеточными элементами к этому времени становятся фибробласти.

В развитой грануляционной «ткани» принято выделять несколько слоев: поверхностный лейкоцитарно-некротический слой, слой сосудистых петель, слой вертикальных сосудов, созревающий слой, слой горизонтально ориентированных фибробластов и фиброзный слой. По мере созревания грануляционной ткани происходит утолщение глубоколежащих слоев. Это сопровождается ангиогенезом, миграцией и пролиферацией

фибробластов, накоплением основного вещества соединительной ткани, продукцией и созреванием коллагеновых волокон.

В более поздние сроки раневого процесса грануляционная «ткань» замещается фиброзной. Это происходит путем постепенного замещения грануляций из глубины к поверхности мощным слоем горизонтальных фибробластов с одновременным развитием коллагеновых волокон. Одновременно с этим в слое вертикальных сосудов формируются вертикальные коллагеновые тяжи, а на границе с лейкоцитарно-некротическим слоем формируется поверхностный горизонтальный слой коллагеновых волокон. Длительность созревания и замещения грануляционной «ткани» зависит от размеров и типа ран и варьирует в пределах от 12 до 30 суток раневого процесса и дольше в зависимости от возраста.

Таким образом, в процессе воспалительной реакции, сопровождающей заживление ран, участвуют нейтрофильные гранулоциты и мононуклеарные фагоциты. Хемоаттрактанты для нейтрофилов выделяют тромбоциты (тромбоцитарный фактор IV и тромбоцитарный фактор роста), тучные клетки (нейтрофильный хемотаксический фактор, воспалительный фактор анафилаксии, лейкотриен B4). Нейтрофильные лейкоциты формируют лейкоцитарный вал, защищают рану от инфекции, но не могут полноценно бороться с микрофлорой без участия макрофагов. Макрофаги появляются в ране вслед за нейтрофилами. Хемоаттрактанты для них выделяют нейтрофилы, тромбоциты (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , тромбоцитарный фактор IV). Макрофаги выступают как главные регулирующие и главные санирующие рану клетки. Участниками раневого процесса являются и тучные клетки. Они играют важную роль в процессах формирования грануляционной ткани и заживления раны. Секретируемые ими гепарин и гистамин являются митогенами и хемоаттрактантами для эндотелиоцитов и фибробластов. Гистамин, кроме того, стимулирует секрецию фибробластами коллагена.

Одновременно с развитием грануляций в ране происходит ее эпителизация. Реэпителизацию раны ускоряют факторы, вы-

деляемые тромбоцитами и макрофагами (трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста). Основная роль в формировании эпидермиса регенерата принадлежит эпидермису кожи, окружающей рану. Первоначально эпителий по краю раны утолщается за счет увеличения объема клеток и расширения межклеточных пространств. Происходит мобилизация клеток неповрежденного эпидермиса, они становятся округлыми, отделяются от базальной мембранны, оказываются разделенными друг от друга широкими межклеточными пространствами. Далее они начинают мигрировать на грануляции в строгой последовательности. Сначала мигрируют нижележащие клетки. Они устанавливают контакт с субстратом и начинают формировать вместе с подлежащей тканью базальную мембрану. После этого клетки вышележащих слоев эпителиального пласта «переползают» над «клетками-первоходцами» и прикрепляются к субстрату впереди них. Миграция эпидермальных клеток продолжается до тех пор, пока не встретятся «первоходцы», мигрирующие с противоположных концов раны.

До окончания миграции эпидермальные клетки практически не делятся. Первая вспышка пролиферативной активности обнаруживается в участках, прилегающих к краю раны, к концу 2-х суток раневого процесса. Усиление пролиферативной активности прилегающих к ране участков эпидермиса быстро угасает, но начинают пролиферировать эпидермальные клетки регенерата. Максимальная пролиферативная активность кератиноцитов регенерата регистрируется на 5-е сутки раневого процесса. К 7-м суткам она убывает, пласт восстанавливается в толщине. После восстановления толщины закрывшего дефект кожи эпидермиса начинается активная дифференцировка образующих его кератиноцитов, стратификация пластика, выделение характерных слоев (см. главу I. 2.1).

Специфичными компонентами раневого процесса являются контракция, внерианевой вставочный рост и перестройка рубца. Сущность контракции заключается в сдвигании краев раны к центру раневого дефекта. При этом площадь дефекта уменьша-

ется, так как его закрывает прилежащая к ране неповрежденная кожа. Значимость контракции определяется существенным уменьшением площади повреждения и, в связи с этим, уменьшения агрессивного воздействия факторов внешней среды. Ведущая роль в контракции принадлежит миофибробластам. Это клетки фибробластического ряда, имеющие в цитоплазме ориентированные пучки микрофиламентов, сократительные белки, развитой белоксинтетический аппарат. Миофибробlastы подчиняются тем же регулирующим воздействиям, что и гладкомышечные клетки. Они могут сокращаться при воздействии норадреналина, серотонина, ангиотензина. Сокращение миофибробластов обеспечивает контрактивные свойства краев раны.

Длительное растяжение кожи, вызванное контракцией раны, вызывает внерианевой вставочный рост, который представляет собой компенсаторную гипертрофию кожи вокруг раны. В процесс внерианевого вставочного роста вовлечены не только прилегающие к ране участки кожи, но и удаленные на значительное расстояние. Чем больше площадь раневого дефекта, тем большая площадь интактной кожи вовлекается в процесс внерианевого вставочного роста.

Полнослойные раны никогда не заживают с восстановлением первоначальной структуры кожи. Органотипическая регенерация кожи невозможна (воспроизводится только в экспериментальных условиях). Возможно лишь восстановление в измененном варианте тканей, образующих кожу, — тканетипическая регенерация. В зависимости от полноты регенерации кожи и ее производных различают несколько типов регенераторов:

Регенераты рубцового типа. В этом случае эпидермис восстанавливается полностью, соединительнотканная основа под ним имеет фиброзный характер, производные кожи (волосы, сальные и потовые железы) не восстанавливаются.

Регенераты дермального типа. Соединительнотканная основа регенераторов имеет дермальный характер, производные кожи не восстанавливаются.

Регенераты кожного типа. Соединительнотканная основа регенераторов имеет дермальный характер, производные кожи

восстанавливаются полностью (*полноценные регенераты*) или восстанавливаются некоторые из них (только волосы или железы) – *неполноценные регенераты*.

Полнота регенерации зависит от многих факторов (площадь повреждения, наличие раневой инфекции, реактивность организма и многих других). Актуальной задачей медицины, в этой связи, является поиск методов воздействия на течение регенераторных процессов, способов увеличения степени органоспецифичности регенераторов. Для ускорения заживления кожных ран в настоящее время широко используются мази, содержащие антибиотики, метилурацил, эфиры ретинола (Левосин®, Левоменоль®, Стизамет®, Видестим®, Радевит®).

ГЛАВА II

ГИПОДЕРМА



Жировая клетка –
Страшная кокетка:
В мыслях о приданном.
Красится суданом.
В профиль перстневидна,
А нутром – липидна.

А.Г.Кнопре

Система кожных покровов включает кожу, состоящую из эпидермиса и дермы, производные кожи (волосы, сальные и потовые железы, ногти) и гиподерму. Гиподерма – это совокупность тканей, располагающихся под кожей. Лишь в некоторых участках тела под кожей лежит плотная или рыхлая соединительная ткань. Большая часть гиподермы образована подкожной жировой клетчаткой, поэтому термины «гиподерма» и «подкожная жировая клетчатка» обычно рассматривают как синонимы.

Гиподерма находится в тесных взаимоотношениях с эпидермисом и дермой. Из дермы в подкожную клетчатку проходят выраженные пучки коллагеновых волокон, обеспечивающие механическое соединение этих структур. Кровоснабжение кожи и подкожной клетчатки осуществляется из одинаковых источников. Иннервацию кожи и гиподермы осуществляют одни и те же нервные стволы. Кожа и гиподерма совместно выполняют барьерно-защитные функции. Все это приводит к тому, что обычно кожу и подкожную клетчатку изучают в неразрывном единстве, размещая сведения о их гистофизиологии в общих разделах (главах) справочной и учебной литературы. Вместе с тем, кожа и подкожная клетчатка являются самостоятельными образованиями, а гиподерма не является слоем кожи, как это трактуют некоторые авторы.

Функции подкожной жировой клетчатки разнообразны и выполняются в зависимости от запросов организма, реализуемых посредством влияний вегетативной нервной системы и эндокринных воздействий. Подкожная жировая клетчатка участвует в поглощении из крови, синтезе, хранении и мобилизации жиров, преимущественно нейтральных. Среди нейтральных жиров подкожной клетчатки преобладает триолеин, самый легкоплавкий липид (точка плавления составляет 15°C), в жировых клетках он содержится в жидкой форме. Запасенные липиды используются в качестве энергоемкого материала, расходуемого при недостаточном поступлении жиров с пищей, при увеличении энергетических потребностей в период роста, интенсивных физических нагрузок, при патологических эндокринных воздействиях. При расщеплении жиров образуется вода, поэтому жировую клетчатку можно рассматривать как депо связанный воды. В целом, запасенные подкожной жировой клетчаткой липиды могут использоваться по мере необходимости всеми клетками организма.

Не меньшую значимость для организма имеет способность жировой клетчатки амортизировать внешние механические воздействия, защищая внутренние органы от возможного повреждения. Обладая плохой теплопроводностью, жировая клетчатка обеспечивает теплоизоляцию подлежащих органов и тканей. Бурая жировая ткань, кроме того, сама является генератором тепла. У новорожденных детей и взрослых людей, занимающихся «моржеванием» (купанием в открытых водоемах при низких отрицательных температурах воздуха), эта ткань облегчает адаптацию к температуре окружающей среды. При возникновении опасности переохлаждения организма вегетативная нервная система усиливает выработку норадреналина. Высвобождаясь в адренергических нервных окончаниях, он действует через специфические мембранные рецепторы на систему аденилатциклиза – цАМФ, активируя липазу, которая расщепляет триглицериды липидных капель цитоплазмы жировых клеток бурой жировой ткани до глицерина и жирных кислот. Жирные кислоты окисляются в митохондриях с выделением большого количества

тепла, согревающего окружающие ткани, в том числе циркулирующую кровь. Таким образом осуществляется регулирование температуры тела у новорожденных и грудных детей, «моржей» и животных, впадающих в зимнюю спячку.

В зависимости от готовности отдавать запасенные жиры, белая жировая ткань подкожной клетчатки делится на резервную и структурную. Резервная жировая ткань содержит жир, который легко используется для образования энергии. Это жировая ткань практически всех областей подкожной жировой клетчатки. Структурная жировая ткань выполняет, преимущественно роль упругой, амортизирующей прослойки, защищающей подлежащие органы и ткани от механических воздействий. В подкожной жировой клетчатке она располагается на ладонях, подошвах, под кожей щек. При голодании структурная жировая ткань остается практически неизмененной.

В эмбриогенезе подкожная жировая клетчатка начинает развиваться на 2–3-м месяце из мезенхимных зачатков. Первоначально, под формирующемся дермой обособляются островки мезенхимных клеток, в которых интенсивно развивается сеть сосудов микроциркуляторного русла. Мезенхимные клетки имеют вид ретикулярных. Их длинные ветвящиеся отростки формируют петлистую сеть. Ядра мезенхимных клеток содержат диспергированный хроматин и хорошо выраженные ядрышки. На ранних этапах дифференцировки мезенхимных клеток в жировые, их цитоплазма содержит большое количество гликогена. В течение 4-го месяца эмбриогенеза мезенхимные клетки образуют первичный («примитивный») жировой орган, имеющий дольчатое строение. Дифференцирующиеся мезенхимные клетки теряют отростки, округляются, начинают синтезировать и накапливать мелкие липидные капельки. Клетки теряют способность делиться. Если липидные капли по мере их накопления в клетках сливаются, то формируется белая жировая ткань (рис. 20А, 21). Если липидные капли в развивающихся жировых клетках не сливаются, их цитоплазма приобретает мелкоячеистый, пенистый вид – формируется бурая жировая ткань (рис. 20Б, 22).

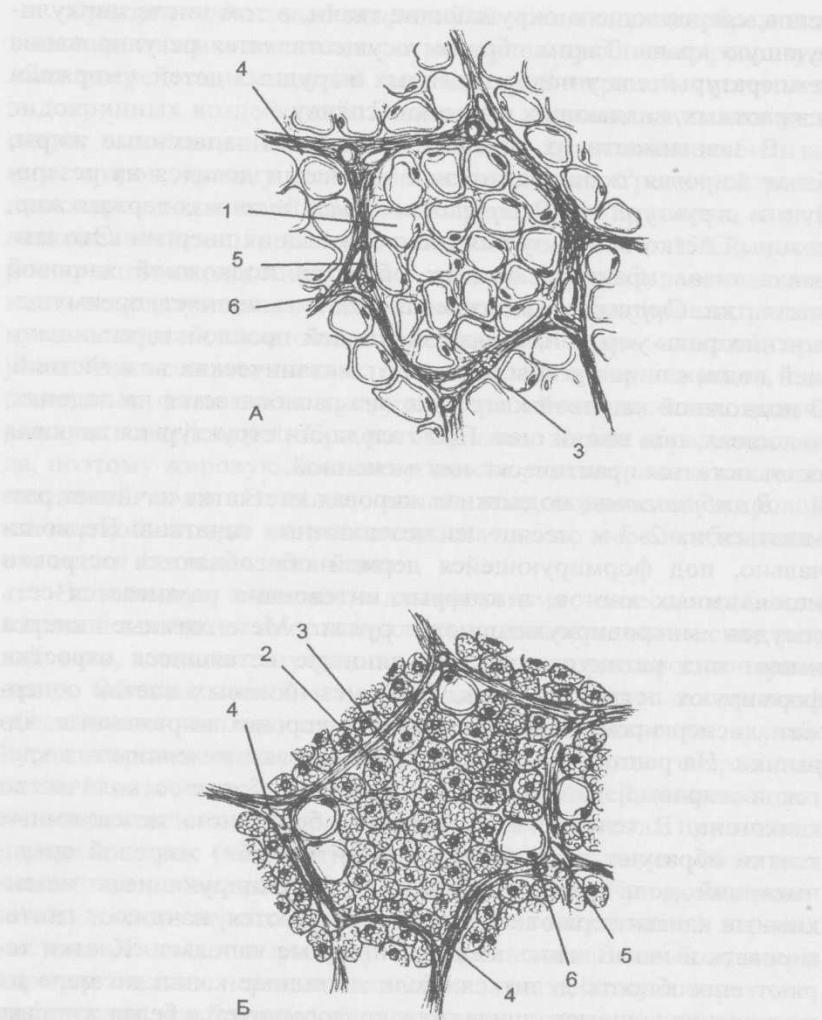


Рис. 20. Белая (А) и бурая (Б) жировая ткань.

1 – однокапельные (белые) адипоциты, 2 – многокапельные (бурые) адипоциты, 3 – сеть ретикулярных волокон, образующих капсулу вокруг каждого адипоцита, 4 – междольковые прослойки соединительной ткани, 5 – кровеносные сосуды, 6 – нервные волокна.

Во второй половине беременности формирование подкожной жировой клетчатки заканчивается. Однако первоначально в подмышечной впадине, в области затылка, в заднем треугольнике шеи, вокруг щитовидной железы, сонной артерии и в области ворот почек закладывается бурая жировая ткань. В постнатальном периоде, по мере становления механизмов терморегуляции, мелкие липидные капли в клетках сливаются, происходит замещение бурой жировой ткани белой жировой тканью. При определенных условиях (старение, хронические изнуряющие болезни, голодание) в участках первичной закладки буровой жировой ткани она может восстанавливаться, заменяя белую жировую ткань.

Подкожная жировая клетчатка образована преимущественно жировой тканью, разделенной прослойками рыхлой или плотной неоформленной соединительной ткани. В прослойках проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна. Кроме того, до уровня подкожной жировой клетчатки доходят волосяные фолликулы и секреторные отделы потовых желез (более подробно в соответствующих главах).

Жировая ткань (рис. 20) образована плотно упакованными группами жировых клеток, формирующих дольки, разграниченные прослойками рыхлой неоформленной соединительной ткани. Каждая жировая клетка окружена капсулой, образованной сплетением коллагеновых и ретикулярных волокон. На гистологических препаратах, приготовленных традиционными способами, липиды обычно экстрагированы. Жировая ткань выглядит как сеть с округлыми ячейками. При необходимости исследования жировой клетчатки, например при диагностике опухолей жировой ткани (липом и лимфосарком), часто пользуются окраской суданом-III (жировые клетки окрашиваются в оранжевый цвет) или четырехокисью осмия (липидные капли окрашиваются в черный цвет).

Белые жировые клетки (адипоциты) (рис. 21) имеют округлую форму. Большую часть клетки занимает крупная округлая капля нейтрального жира, окруженная узким ободком цитоплазмы. Ядро небольшое, лежит эксцентрично, отчего жировая клетка имеет вид перстня. Цитоплазма содержит удлиненные палочковидные или нитевидные митохондрии, немногочисленные пиноцитозные пузырьки.

Жировые клетки составляют очень мобильную популяцию. Количество составляющих ее клеток и объем запасаемого в них жира постоянно изменяется. Морфофункциональные механизмы отложения и мобилизации жиров очень сложны. В упрощенном варианте это выглядит следующим образом: липопротеиновая липаза капилляров расщепляет триглицериды хиломикронов крови до жирных кислот. Жирные кислоты поглощаются жировыми клетками и ресинтезируются из них триглицериды. Глюкоза и аминокислоты тоже могут превращаться в жирные кислоты с последующим образованием триглицеридов. Когда возникает потребность в энергии, липолитические гормоны или нейромедиаторы, связанные с соответствующими рецепторами на плазмолемме адipoцита, активируют через систему аденилатцилаза – цАМФ неактивную тканевую липазу, которая начинает расщеплять триглицериды до глицерина и жирных кислот. Жирные кислоты проходят через клеточную мембрану и попадают в капилляры. Здесь они соединяются с транспортным альбумином и переносятся к другим клеткам, чтобы быть использованными в качестве энергоемкого материала. Ингибиция системы аденилатцилаза – цАМФ липогенными гормонами ведет к накоплению жира.

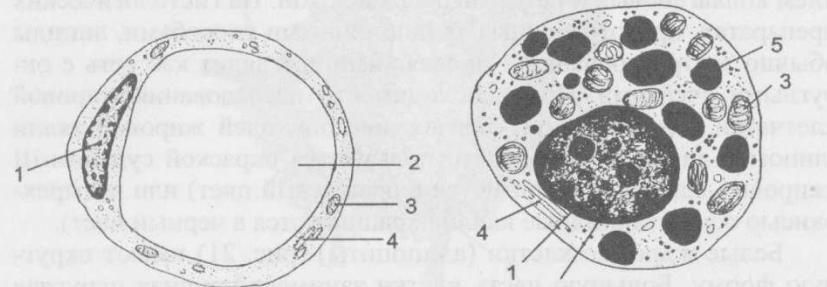


Рис. 21. Адиоцит (белый).
1 – ядро, 2 – липидная капля,
3 – митохондрия, 4 – грануллярная
эндоплазматическая сеть.

Рис. 22. Многокапельный (бурый)
адиоцит.
1 – ядро, 2 – ядрышко, 3 – митохондрия, 4 – гладкая эндоплазматическая сеть, 5 – липидные включения.

Регуляция процессов накопления и мобилизации жиров осуществляется через воздействие нервной и эндокринной систем. Липогенным эффектом обладают простагландин Е1, инсулин. Липолитическим эффектом обладают гормоны гипофиза (адренокортикопротонный, тиреотропный, лутенизирующий, соматотропный гормоны, липотропин), катехоламины. Угнетение функции гипофиза проявляется значительным увеличением подкожной жировой клетчатки в области живота и тазового

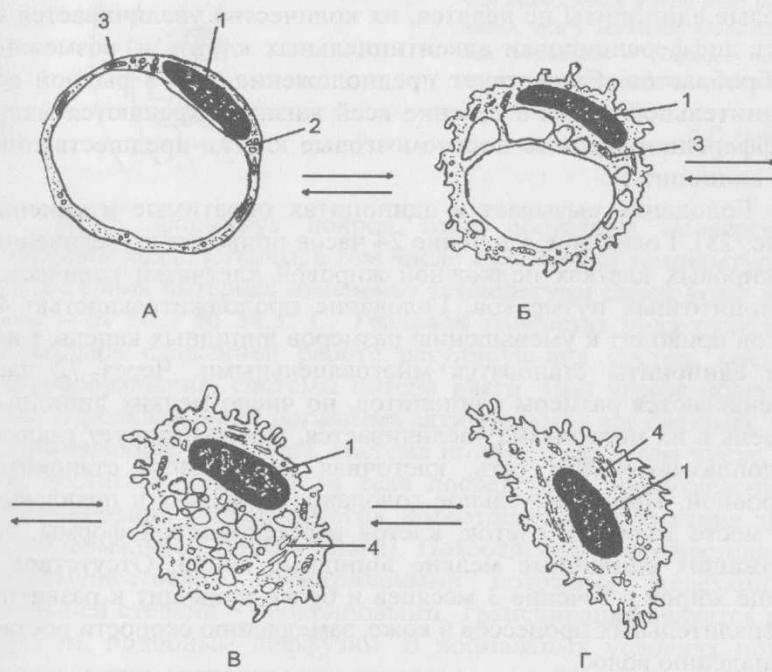


Рис. 23. Изменения в адипоцитах белой жировой ткани при голодании.
А – через 24 часа после начала голодания,
Б – через 48 часов после начала голодания,
В – через 72 часа после начала голодания,
Г – после продолжительного голодания.
1 – ядро, 2 – пиноцитозные пузырьки, 3 – митохондрия, 4 – гладкая эндоплазматическая сеть.

пояса – гипофизарным ожирением. Выраженным липолитическим эффектом обладают йодсодержащие гормоны щитовидной железы. Эндокринные клетки диффузной эндокринной системы, вырабатывающие секретин и серотонин, также активируют систему мобилизации накопленных жиров.

Преобладание процессов анаболизма над процессами катаболизма и липогенные воздействия могут приводить к увеличению количества запасенных жиров в каждой отдельной жировой клетке и увеличению количества самих жировых клеток. Зрелые адипоциты не делятся, их количество увеличивается за счет дифференцировки адвенциональных клеток и, возможно, фибробластов. Существует предположение, что в рыхлой соединительной ткани в течение всей жизни сохраняются мало-дифференцированные костномозговые клетки-предшественники адипоцитов.

Голодание вызывает в адипоцитах обратимые изменения (рис. 23). Голодание в течение 24 часов приводит к увеличению в жировых клетках подкожной жировой клетчатки количества пиноцитозных пузырьков. Голодание продолжительностью 48 часов приводит к уменьшению размеров липидных капель, многие адипоциты становятся многокапельными. Через 72 часа уменьшаются размеры адипоцитов, но число мелких липидных капель в их цитоплазме увеличивается. Пролиферирует гладкая эндоплазматическая сеть, клеточная поверхность становится неровной. Продолжительное голодание приводит к появлению на месте жировых клеток, клеток веретеновидной формы, содержащих единичные мелкие липидные капли. Отсутствие в пище жиров в течение 3 месяцев и более приводит к развитию воспалительных процессов в коже, замедлению скорости роста и выпадению волос.

ГЛАВА III

ПРОИЗВОДНЫЕ КОЖИ

1. ПОТОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ



При посещении сауны у мужчин выделяется в три раза больше пота, чем у женщин. Однако, редких металлов в составе пота у мужчин значительно меньше, чем у женщин.

S.P. Hohnadel

Кожа, формируя покров тела, постоянно подвергается внешним воздействиям, в том числе колебаниям температуры. В то же время интервал изменения температуры самой кожи невелик – от 30,5 до 34,5° С. Тепловой гомеостаз поддерживается благодаря слаженной работе регулирующих систем, системы кровообращения, системы потери влаги. При угрозе перегрева или переохлаждения организма активируются все системы, поддерживающие гомеостаз, система потери воды в том числе. Вода достигает поверхности тела посредством потоотделения и транспирации («незаметного» потоотделения вследствие трансэпидермальной потери влаги). Потоотделение осуществляется преимущественно мерокриновыми потовыми железами, в меньшей степени – апокриновыми. Транспирация является процессом, подобным диффузии. В нормальных условиях потеря влаги путем транспирации незначительна благодаря барьерной функции эпидермиса. Интенсивность транспирации резко возрастает при поражении кожи различными формами дерматитов, при ожогах. Это следует учитывать в комплексном лечении пациентов с кожными заболеваниями.

1.1. Мерокриновые потовые железы

В эмбриогенезе мерокриновые потовые железы закладываются на 3-м месяце первоначально на ладонях, а спустя 2 недели – на подошвах. Далее они закладываются в подмышечных областях, а затем заселяют всю поверхность кожи за исключением красной каймы губ, головки полового члена, ногтевого ложа и малых срамных губ. Независимо от топографии закладок мерокриновых желез на ранних этапах развития они имеют вид прямолинейных эпителиальных тяжей, прорастающих в дерму. В отличие от зачатков волосяных фолликулов, имеющих сходную форму, закладки желез не содержат в основании скоплений мезенхимных клеток. На границе дермы и подкожной жировой клетчатки эпителиальные тяжи формируют секреторные отделы, имеющие вид клубочков. На 22-й неделе появляются типичные миоэпителиальные клетки. К 8-му месяцу заканчивается формирование выводных протоков, железы приобретают признаки строения, характерные для взрослых. В постнатальном периоде новые железы не формируются, поэтому их число в расчете на единицу площади у новорожденных детей в 12-14 раз превышает таковое у взрослых.

Мерокриновые потовые железы имеются на всех участках человеческого тела, но распределены неравномерно. Среднее число мерокриновых потовых желез для всего тела составляет примерно 130 на 1 см², хотя индивидуальные различия достаточно вариабельны. Тыльная сторона ладони имеет в среднем 240 желез на 1 см², кожа лба – 237, тыльная сторона стоп – 183, руки – 115, предплечья – 111, живота – 99, области лопатки – 91, поясничной области – 88, бедра – 85, груди – 84. Продуцирование пота одной потовой железой наиболее интенсивно в тех участках, где этих желез меньше всего.

Больше всего потовых желез находится на подошвах, ладонях, подушечках пальцев, в подмышечных областях, но механизм регуляции существенно отличается от такового для потовых желез других частей тела, так как они не реагируют на термические раздражители, а активируются нервными стимулами.

Основными зонами, в которых активность потовых желез регулируется в основном температурным фактором, являются кожа грудной клетки, тыльная поверхность ладоней и рук, шея, лоб, щеки, область носа. Число активных желез с возрастом постоянно уменьшается. Вместе с тем снижение численности желез варьирует в зависимости от показателей роста и веса. Вероятно, отмеченное явление объясняется тем, что после рождения не наблюдается появления новых потовых желез, а увеличение размеров тела приводит увеличению расстояния между отдельными железами.

Замечены национальные различия в численности потовых желез. У русских имеется в целом 1890000 желез, у филиппинцев – 2800000, у японцев, родившихся в Японии и мигрировавших в тропики – 2170000, а у родившихся в тропиках – 2960000. При обследовании белых австралийцев иaborигенов число активных мерокриновых потовых желез было одинаковым, но уaborигенов железы были крупнее.

Мерокриновые железы (рис. 24) являются простыми, неразветвленными, трубчатыми. Закрученные в клубочек секреторные отделы располагаются в глубоких слоях дермы и подкожной жировой клетчатке, как правило, глубже уровня залегания секреторных отделов сальных желез. Выводные протоки имеют спиралевидную форму, особенно во внутриэпидермальных участках. Открываются выводные протоки на поверхности эпидермиса потовыми порами, не связанными с сально-волосяными комплексами. В практике криминалистики нередко используют индивидуальный характер распределения потовых пор на поверхности эпидермального пласта для идентификации личности.

Секреторные отделы мерокриновых потовых желез имеют в своем составе три типа клеток: светлые железистые, темные железистые и миоэпителиальные клетки.

При окраске основными красителями цитоплазма темных клеток прокрашивается более интенсивно, в связи с этим они и получили свое название. Темные клетки имеют узкое основание, лежащее на базальной мембране и расширенную апикальную часть. Выявляемый при электронномикроскопических

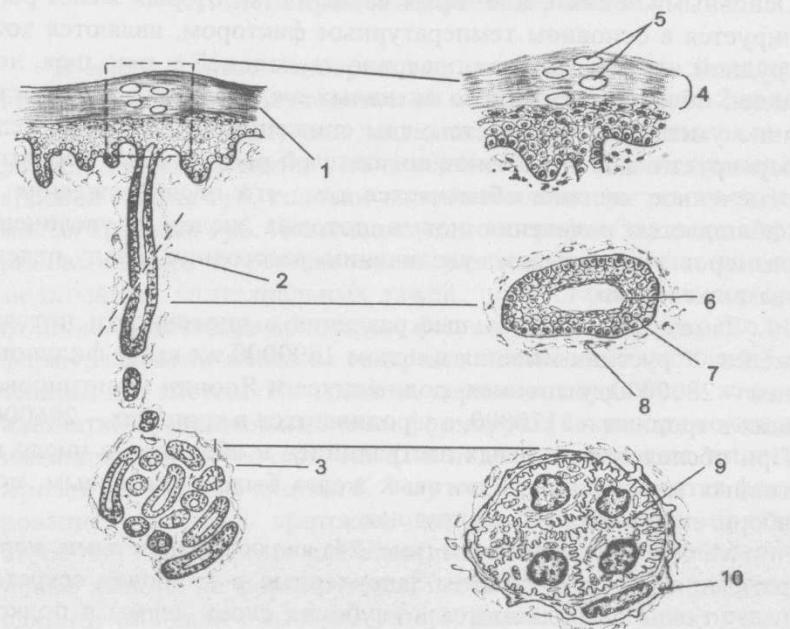


Рис. 24. Потовая железа.

1 – эпидермис; 2 – выводной проток потовой железы; 3 – секреторный отдел потовой железы; 4 – роговой слой эпидермиса, 5 – канал потовой железы, 6 – многослойный плоский эпителий, выстилающий выводной проток, 7 – базальная мембрана, 8 – соединительная ткань, 9 – секреторные клетки, 10 – миоэпителиальные клетки.

исследованиях набор органелл позволяет отнести эти клетки к секреторным. В них хорошо развиты аппарат Гольджи, эндоплазматическая сеть, свободные и связанные с мембранами эндоплазматической сети рибосомы. Специфичными для темных клеток являются гранулы, имеющие округлую или овальную форму, размеры 300-500 нм, содержащие сиаломуцины. Выделение секрета темными клетками происходит в апикальной части путем экзоцитоза, то есть без видимого разрушения апикальной части. Предположительно, темные клетки ответственны за секрецию органических и неорганических соединений, входя-

щих в состав пота. В меньшей степени эти клетки ответственны за объем выделяемого секрета, так как практически не выделяют воду.

Напротив, светлые клетки продуцируют жидкую часть пота – воду, составляющую 96-98% объема выделяемого секрета. В противоположность темным клеткам они имеют широкую базальную часть и узкую апикальную. Базальная поверхность этих клеток обладает выраженной складчатостью, увеличивающей площадь, через которую клетка получает исходные для синтеза секрета вещества, в частности воду. Баланс между площадью поверхности, которая принимает воду и площадью поверхности секреции уравновешивается многочисленными микроворсинками и межклеточными канальцами боковых поверхностей клеток. Цитоплазма светлых клеток содержит хорошо развитую эндоплазматическую сеть агранулярного типа, аппарат Гольджи, лизосомы, мультивезикулярные тельца, липидные включения и гликоген.

Миоэпителиальные клетки располагаются на базальной мемbrane и связаны с ней десмосомами, а с соседними клетками десмосомами и плотными контактами. Тесная взаимосвязь с эпителиальными структурами и, кроме того, иммуногистохимически подтвержденное наличие в этих клетках цитокератинов, позволяет отнести миоэпителиальные клетки к эпителиальным, имеющим эктодермальное происхождение. Функционально эти клетки можно отнести к мышечным (по некоторым классификациям они составляют разновидность гладкомышечной ткани эктодермального происхождения). Они имеют организованный цитоскелет, представленный микротрубочками, тонофиламентами и миофиламентами. Миоэпителиальные клетки иногда называют корзинчатыми, так как они имеют многочисленные отростки, охватывающие секреторный отдел в виде корзинки. Сокращение этих клеток «выжимает» секреторный отдел и позволяет, таким образом, облегчить выведение из железы секрета.

Выводные протоки потовых желез состоят из трех частей или отделов: промежуточного, дермального и внутриэпители-

ального. Промежуточный отдел имеет просвет, диаметром 20 мкм и, являясь продолжением секреторного отдела, имеет с ним много общих признаков. На базальной мемbrane в этой части располагаются светлые и миоэпителиальные клетки. Миоэпителиальные клетки выводных протоков практически не отличаются от таковых в секреторных отделах. Светлые клетки также схожи со светлыми клетками секреторных отделов, но в них практически отсутствует базальная складчатость. Можно предположить, что они не участвуют в активной продукции жидкой составляющей пота. Дермальный отдел выводного протока выстлан двуслойным эпителием, который образован базальным и поверхностным слоями. Базальные клетки содержат большое количество митохондрий, включения гликогена. Поверхностные клетки обладают хорошо развитым аппаратом Гольджи. В них многочисленны митохондрии, эндоплазматическая сеть. Апикальная поверхность рельефна из-за большого количества микроворсинок.

Подобное строение клеток (как и в эпителиоцитах проксиимальных отделов канальцев нефрона или эпителиоцитов исчерченных выводных протоков слюнных желез) может свидетельствовать об их способности к реабсорбции компонентов секрета, в частности, ионов натрия. Миоэпителиальные клетки в дермальном отделе отсутствуют. Внутриэпидермальный отдел выводного протока не сопровождается соединительнотканными структурами. Спиралевидно пересекая эпителиальный пласт, проток приобретает признаки того слоя, на уровне которого находится. В целом этот отдел выстлан клетками, сходными по структуре с кератиноцитами. На уровне зернистого слоя клетки выстилки начинают накапливать кератогиалиновые гранулы, в поверхностных участках появляются признаки ороговения, а в области поры проток выстлан типичным ороговевающим эпителием.

Секрет мерокриновых желез обычно обозначают термином «пот», но в некоторых областях кожи пот является результатом совместной секреции мерокриновых и апокриновых потовых желез. Основным компонентом пота является вода (99%). Ос-

тавшуюся часть составляют органические и неорганические вещества в равных пропорциях (приложение, таблицы 2, 3). Кислотность пота колеблется от 4 до 7. Апокринный пот является более щелочным и содержит жиры, отсутствующие в мерокриновом поте.

Иннервацию потовых желез осуществляют структуры вегетативной нервной системы. На секреторных и миоэпителиальных клетках формируют окончания холинергические и адренергические нервные волокна. Секреторные клетки активируются при воздействии ацетилхолина и холиномиметиков более интенсивно, чем при действии адреналина и норадреналина. Миоэпителиальные клетки отвечают только на холинергическое воздействие.

На состав и количество выделяемого пота влияет также локализация потовых желез, температурные условия, возраст, пол, особенности диеты, заболевания кожи и внутренних органов и другие факторы, которые должны учитываться при исследовании состояния потоотделения (приложение, таблицы 4, 5). При повышенной потливости лечебный эффект достигается за счет фиксирующего действия формальдегида на апикальные отделы секреторных клеток. На этом основано антиперспирирующее действие препарата Формагель®.

1.2. Апокриновые потовые железы

Апокриновые потовые железы отличаются от мерокриновых происхождением, распределением, размером, способом секреции, окраской. В эмбриогенезе они закладываются на 4-5-м месяце в виде эпителиального выроста на боковой поверхности зародыша волосяного фолликула выше уровня закладки сальных желез. По мере развития эпителиальный вырост удлиняется и углубляется в дерму. К 6-му месяцу формируется скрученный в клубочек секреторный отдел. До 7-8-го месяца происходит увеличение размеров секреторного отдела, формируется хорошо выраженный просвет. В течение короткого времени после рождения апокриновые железы функционируют, подчиняясь

циркулирующим в крови андрогенам, полученным от матери. Самостоятельное функционирование этих желез начинается в пубертатном периоде.

Численность апокриновых желез по сравнению с мерокриновыми невелика. Они располагаются в подмышечных областях, в аногенитальной области, вокруг сосков молочных желез, в коже лба. Видоизмененные апокриновые железы располагаются в коже век (железы Моля), наружного слухового прохода (церуминозные железы). Молочные железы также являются производными эпидермиса и секретируют по апокриновому типу.

Апокриновые потовые железы являются простыми, неразветвленными, трубчатыми. Их выводной проток открывается не самостоятельно, как у мерокриновых потовых желез, а в волосяную воронку выше выводного протока сальных желез. Выводные протоки церуминозных желез открываются самостоятельно, вне связи с корнем волоса. Концевые отделы этих желез закручены в виде клубочка. Исключение составляют железы век, секреторный отдел которых имеет вид прямой трубочки. Секреторные отделы выстланы железистыми клетками, находящимися на разных этапах секреторного цикла. Клетки, пребывающие в стадии покоя или на начальных этапах секреторного цикла, имеют низкопризматическую форму, клетки, заканчивающие секреторный цикл, — высокопризматические. Ультраструктурные признаки этих клеток позволяют характеризовать их как типичные секреторные. В них хорошо развиты аппарат Гольджи, эндоплазматическая сеть, многочисленны митохондрии и лизосомы. В апикальной части высоких клеток накапливаются гранулы, размером от 10 до 50 нм. В процессе их выделения апикальная часть клетки разрушается. Как и в секреторных отделах мерокриновых желез, здесь присутствуют миоэпителиальные клетки. Выводные протоки не имеют промежуточного отдела. Дермальный и эпидермальный отделы схожи по строению с таковыми у мерокриновых желез.

Апокриновое потоотделение регулируется как психическими, так и физическими факторами. Его активность связывается с фазностью менструального цикла. Секреция является непосто-

янной, каждому периоду активности предшествует 24-часовой латентный период. Общее количество секрета, выделяемого подмышечными апокриновыми железами в ответ на единичный раздражитель, составляет менее 1 мл.

Пот, выделяемый апокриновыми железами, содержит как вещества общие для мерокриновой и апокриновой секреции, так и вещества, не характерные для секрета мерокриновых желез. Например, и апокриновый, и мерокриновый пот содержит мукоиды. В отличие от мерокринового, апокриновый пот содержит белки. Кроме того, в его состав входят аммиак, липиды, карбонгидраты. При экспозиции на открытом воздухе апокриновый секрет быстро высыхает и может окрашиваться в желтый, зеленый, голубой или сине-зеленый цвет и флюоресцировать в ультрафиолетовом свете. Большое содержание органических веществ в составе апокринового пота способствует развитию в участках расположения желез богатой микрофлоры, которая, при несоблюдении санитарно-гигиенических норм, может провоцировать развитие гнойничковых заболеваний. Расщепление органических составляющих апокринового пота с участием микроорганизмов приводит к появлению резкого запаха.

Мишениями секрета апокриновых желез, вероятно, являются обонятельные клетки вомероназального органа (органа Якобсона). Рецепторные нейросекреторные клетки вомероназального органа, расположенного в носовой перегородке, специализированы на распознавании феромоноподобных веществ. Ферромоны — это вещества, выделяемые во внешнюю среду и в определенной степени влияющие на половое предпочтение. Под действием ферромоноподобных веществ апокринового пота в следовых концентрациях происходит возбуждение обонятельных клеток вомероназального органа возможного полового партнера. Возбуждение передается в гипоталамус, активирует гипоталамо-гипофизарную систему, которая реагирует выбросом гонадотропных гормонов и приводит к ответной сексуальной реакции.

2. САЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ



Традиционное использование коренными жителями Индии растительных масел при уходе за телом, усиливает липидную пленку на поверхности кожи, подавляющую рост дерматомицетов. Это является фактором, обуславливающим редкую встречаемость среди индейцев стригущего лишая.

A. Abraham

Сальные железы имеются у человека на всей поверхности тела за исключением ладоней, подошв и дорсальной поверхности стоп. Наиболее многочисленны они в коже лба, волосистой части головы, лица и подбородка, где их число составляет 400 - 900 на 1 см². На остальных частях тела их число составляет около 100 на 1 см², наиболее крупные и многочисленные они по средним линиям, особенно спины. Большая часть сальных желез структурно и функционально связаны с корнем волоса, их выводные протоки открываются в области волосяной воронки. Каждый волос, как правило, содержит собственную сальную железу. Размер желез обратно пропорционален диаметру волос. Наиболее крупные и многочисленные железы находятся по средней линии спины, в коже лба, в наружном слуховом проходе и аногенитальной области. На этих участках крупные железы открываются в волосяные воронкиrudиментарных волос. Некоторые сальные железы выделяют свой секрет самостоятельно, вне зависимости от корня волоса. Такие железы называются свободными, располагаются в области красной каймы губ, в аногенитальной области, вокруг сосков молочных желез, в коже век (мейбомиевые железы).

Выделяемый сальными железами секрет (его химический состав будет описан ниже) формирует на поверхности кожи и волос тонкую пленку. Она предотвращает избыточную транспирацию через толщу эпидермиса, способствует сохранению тепла при вероятности переохлаждения, обладает бактерицидными и

фунгицидными свойствами. Мейбомиевые железы выделяют секрет, стабилизирующий слезную пленку на роговице, предотвращающий ее испарение. Сальные железы края век, напротив, препятствуют распространению кожного сала на слезную пленку, так как кожное сало обладает разрушающим по отношению к слезной пленке действием.

В эмбриогенезе первые закладки сальных желез появляются на 3-м месяце в коже волосистой части головы и лица. Из волосяного фолликула латерально вырастают два тяжа. Верхний тяж дает начало закладке сальной железы, а нижний срастается с развивающимися из мезенхимы гладкомышечными клетками, формирующими в дальнейшем мышцу, поднимающую волос. Созревание клеток секреторных отделов начинается в центральных участках альвеол и сопровождается накоплением в них секреторных гранул. В ходе накопления гранул происходит разрушение в секреторных клетках ядер, цитоплазматических органелл, а затем и цитолеммы. Образованный при разрушении клетки секрет выталкивается из секреторного отдела и накапливается в формирующемся сальном канале. К 6-му месяцу эмбриогенеза сальные железы становятся разветвленными, содержат до 6-7 секреторных отделов, которые уже функционируют, но секрет не выводится на поверхность кожи. Это приводит к дальнейшему укрупнению сальных желез. До пубертатного периода сальные железы выделяют незначительное количество кожного сала. Половое созревание усиливает их секреторную активность.

Сальные железы являются простыми разветвленными альвеолярными железами, секретирующими по голокриновому типу. Секреторные отделы (рис. 25) имеют вид мешочеков (альвеол) и образованы железистыми клетками, находящимися на разных этапах дифференцировки. На базальной мемbrane залегают периферические (малодифференцированные) клетки-себоциты. По мере удаления от базальной мембранны и по направлению к выводному протоку располагаются дифференцирующиеся, а затем зрелые клетки. Малодифференцированные себоциты лежат на базальной мемbrane, связанны с ней полудесмосомами, а с созревающими клетками – десмосомами и щелевыми контактами.

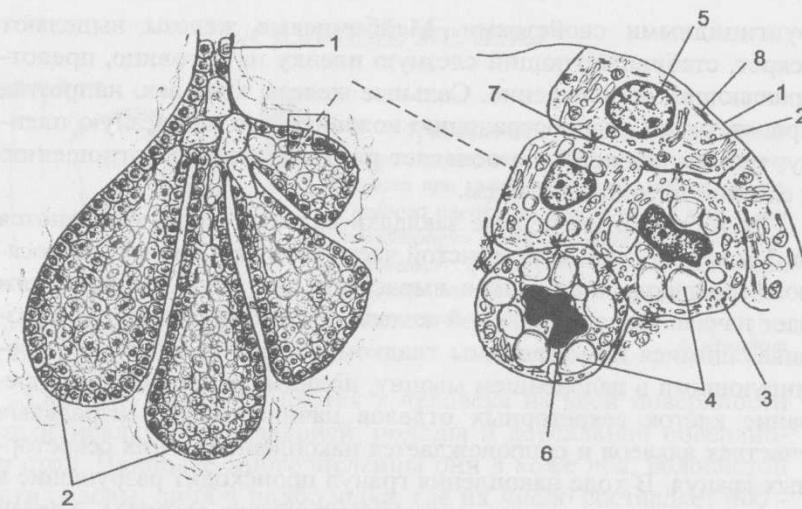


Рис. 25. Сальная железа.

1 – базальная мембрана, 2 – базальные (стволовые и малодифференцированные) клетки, 3 – сальные клетки себоциты, 4 – липидные капли, 5 – ядро базальной клетки, 6 – пикнотичное ядро секреторной клетки, 7 – десмосомы, 8 – тонофибриллы.

Базальные клетки составляют примерно половину объема секреторного отдела, но формируют самую многочисленную популяцию. Это мелкие клетки низкопризматической формы, иногда уплощенные, органеллы синтеза в них практически не развиты. Цитоплазма этих клеток содержит много свободных рибосом, митохондрии, липидные капли и включения гликогена, тонофиламенты. Между малодифференцированными базальными клетками встречаются немногочисленные клетки Лангерганса. По мере дифференцировки клетки удаляются от базальной мембранны. В них накапливаются липидные капли, становятся хорошо выраженным аппарат Гольджи, гранулярная и агранулярная эндоплазматическая сеть, ядерно-цитоплазматическое соотношение уменьшается, клетки увеличиваются в размерах. Зрелые клетки крупнее базальных в 100–200 раз, заполнены преимущественно липидными каплями и немногочисленными лизосомами. Ядра, по мере накопления ли-

пидных капель, становятся пикнотичными, а затем полностью разрушаются. Созревшие клетки приближаются к выводному протоку и выделяют накопленный секрет по голокриновому типу, то есть с полным разрушением секреторной клетки за счет апоптоза. «Одноразовая» секреция требует на следующем этапе вовлечения в секреторный цикл новых малодифференцированных клеток. Полная замена секреторных клеток происходит в течение 21–25 дней.

Выводные протоки сальных желез выстланы многослойным плоским эпителием. Эпителиоциты, выстилающие выводные протоки, имеют строение, сходное со строением кератиноцитов. В них можно обнаружить признаки ороговения (тонофиламенты, кератогиальные гранулы). В отличие от типичных кератиноцитов эпителиальные клетки выводных протоков не формируют отчетливо стратифицированных зернистого и рогового слоев.

Секрет сальных желез является сложной смесью различных жиров, включая триглицериды (57,5% массы), восковые эфиры (26%), сквален (12%), холестероловые эфиры (3%), холестерол (1,5%). Показатели процентного соотношения основных составляющих сального секрета меняются в зависимости от методики сбора материала для исследования, топографии исследуемых участков, возраста, времени года. Сводные данные, полученные разными авторами, приведены в приложении (таблицы 6, 7).

Секреторная активность сальных желез в значительной степени регулируется гуморальным путем. Меньшее влияние на секреторную активность имеет вегетативная иннервация. Секреторную активность сальных желез активируют мужские половые гормоны, в частности тестостерон. В период наибольшей активности половых желез у мужчин наблюдается синхронная активация митотической и секреторной активности сальных желез. Увеличение количества секреторных клеток, одновременно заканчивающих секреторный цикл, приводит к затруднению оттока секрета. Закупорка протоков, вызываемая гидратацией кератина, усугубляет ситуацию. Активизирующаяся при застое секрета микрофлора провоцирует развитие

гнойничковых заболеваний. Эстрогены уменьшают секреторную активность сальных желез, а прогестерон – напротив, стимулирует. Йодсодержащие гормоны щитовидной железы, активируя ферментные системы образования тестостерона, опосредованно усиливают активность сальных желез. Давно замечено, что изменения диеты, особенно снижение сахараозы, может вести к уменьшению тяжести течения или вероятности появления угрей или фурункулеза. Тормозящее влияние на выработку кожного сала оказывают биологически активные формы витамина А, которые стимулируют пролиферацию базальных себоцитов и тормозят их дальнейшую дифференцировку. На этом принципе основано действие Ретинола пальмината и Ретиноевой мази при лечении себореи и угревой болезни.

3. ВОЛОСЫ



Три белых волоска! Три робких чужеземца
Пронзили чащу черную, как змеи, вьются,
Заметные лишь в лупу, но потом – потом
Они захватят все!

В. Шойника

Наличие волосяного покрова является характерным признаком млекопитающих и человека. В отличие от животных, человек в значительной степени потерял общий волосяной покров. Поверхность тела человека покрыта волосами, за исключением ладоней, подошв, тыльных поверхностей ногтевых фаланг пальцев, красной каймы губ, сосков молочных желез, головки полового члена и малых половых губ. Однако большая их часть остаются в течение всей жизни пушковыми и не выполняют тех функций, которыми они обладали у млекопитающих. Они практически не участвуют в терморегуляции, их окраска не играет защитную или сигнальную роль. Редукция во-

лосяного покрова у человека явилась, вероятно, результатом его адаптации к охотничьему образу жизни, который требовал развития механизма быстрой потери вырабатываемого организмом тепла. У человека развились потовые железы, и эволюция способствовала частичной потере волосяного покрова, мешавшего их функции.

3.1. Эмбриональное развитие структур волоса

В эмбриогенезе волосяные зачатки впервые обнаруживаются в конце 2-го – начале 3-го месяца в виде скоплений базальных клеток эпидермиса в области бровей, на верхней губе и подбородке (рис. 26А). В течение 4-го месяца эмбриогенеза первичные волосяные фолликулы формируются по всей поверхности тела. До 5-го месяца эмбрионального развития в некоторых участках кожи продолжают формироваться новые закладки фолликулов между уже существующими. В этой связи фолликулы подразделяются на первичные и вторичные. Однократная закладка волосяных фолликулов характерна для тыльной поверхности кисти, стопы, половых органов мужчин. Двухкратная закладка обнаруживается в области живота, передней поверхности рук и ног. В волосистой части головы и на спине – трехкратная. Поэтому в определенных участках тела волосы могут располагаться группами по 2 или 3.

В ходе дальнейшей дифференцировки уплотнение в базальных слоях эпидермиса формирует вырост или волосяное выпячивание, в расширенной верхушке которого образуется углубление (рис. 26Б). Эпидермальный вырост углубляется косо вниз. К углублению на верхушке выпячивания подрастают мезодермальные клетки, формирующие в дальнейшем волосяной сосочек. При удлинении фолликула его нижняя часть приобретает форму луковицы, а углубление на его конце, погружаясь, замыкается, при этом формируется сосочек волоса (рис. 26В).

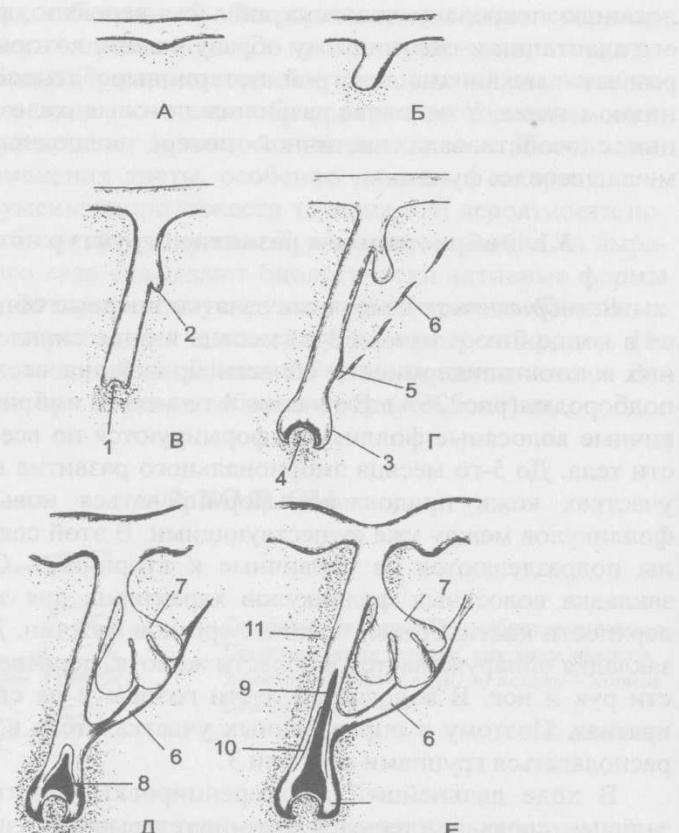


Рис. 26. Основные этапы морфогенеза волоса в эмбриональном периоде.

А – очаговое скопление клеток базального слоя эпидермиса; Б – образование эпидермального волосяного выпячивания; В – формирование мезенхимного волосяного сосочка (1) и зачатка сальной железы (2); Г – формирование луковицы волоса (3), завершение формирования волосяного сосочка (4), образование площадки прикрепления мышцы, поднимающей волос (5), дифференцировка гладких миоцитов мышцы, поднимающей волос (6). Дифференцировка секреторных отделов сальной железы (7) и гладких миоцитов мышцы, поднимающей волос (6). Формирование матрикса волоса (8) и вселение в него меланоцитов. Обособление пирамиды волоса (9) и внутреннего эпителиального влагалища (10). Дифференцировка клеток, формирующих волосяную сумку (11); Е – завершение формирования волосяного фолликула.

По заднему краю эпителиального тяжа формируются два выроста. Верхний вырост в ходе дальнейшего развития дает начало сальной железе. Нижний – формирует прикрепление мышцы, поднимающей волос (рис. 26В).

Слой эпителиальных клеток, окружающих волосяной сосочек, дает начало матриксу волоса. Между эпителиальными клетками волосяной луковицы вселяются меланоциты. Мезенхимальные клетки, снаружи окружающие волосяную луковицу, формируют соединительнотканное влагалище, клетки эпителиального тяжа – наружное эпителиальное влагалище. Далее из матрикса, выше луковицы, дифференцируются конусообразно ориентированные клетки, впоследствии образующие волос. Из конуса выселяются клетки, формирующие внутреннее эпителиальное влагалище. Наружный слой внутреннего эпителиального влагалища дифференцируется в бледный эпителиальный слой (слой Генле), ороговевающий сразу же над луковицей фолликула. Внутрь от него выселяется более толстый грануло-содержащий эпителиальный слой (слой Гексли), клетки которого ороговевают выше уровня ороговения слоя Генле. Самый глубокий слой внутреннего эпителиального влагалища образует кутикулу, образующие ее клетки накладываются друг на друга в виде черепицы в направлении к основанию фолликула. Конус внутреннего эпителиального влагалища волоса продвигается вверх, защищая верхушку волоса, располагающегося в канале фолликула.

Стержень волоса появляется на поверхности кожи на 5-6-м месяце эмбриогенеза. Первичные волосы (лануго), за исключением волос бровей, ресниц и волосистой части головы, выпадают к 8-му месяцу эмбрионального развития. Через 3–4 месяца после рождения выпадают оставшиеся первичные волосы. Вторичные пушковые волосы (руно) появляются после рождения. Волосы ресниц и бровей заменяются щетинистыми. Волосы головы заменяются длинными. В момент рождения ребенка лишь некоторые волосы имеют мозговое вещество.

Число и распределение зачатков волос генетически предопределено. После рождения новые фолликулы практически не

образуются. Поэтому в процессе роста ребенка плотность расположения волосяных фолликулов уменьшается. Средняя плотность фолликулов на волосистой части головы новорожденного составляет 1135 на 1 см², у детей в возрасте 3-12 мес плотность уменьшается до 795 на 1 см², а к 20-30 мес – до 615 на 1 см². Уменьшение плотности распределения фолликулов, сопровождается возрастанием диаметра отдельного волоса, который быстро увеличивается в первые 3-4 года, медленнее – в последующие 6 лет и минимально или вовсе не увеличивается впоследствии.

3.2. Циклическая активность волосяных фолликулов, скорость роста волос

С момента образования каждый волосяной фолликул проходит повторяющиеся циклы активного роста и покоя, включающие фазы анагена, катагена и телогена.

Фаза катагена (рис. 27Б). В начале фазы катагена митотическая активность матрикса уменьшается, а затем полностью прекращается. Меланоциты прекращают меланогенез, резорбируют отростки. Прекращается фагоцитоз меланосом соседними кератиноцитами, вследствие чего терминалная часть волоса становится бледной, слабо пигментированной. Вступившие к этому моменту в процесс дифференцировки клетки матрикса продолжают кератинизацию. Нижняя часть фолликула при этом укорачивается, а центральная часть корня опускается. Внутреннее эпителиальное влагалище подвергается деструкции. Наружное эпителиальное влагалище формирует мешочек, в основании которого остаются малодифференцированные клетки, способные на следующих этапах создать новый фолликул. Расположенный глубже волосяной сосочек продвигается вверх по мере укорочения фолликула. Кровоснабжение этого участка единительной ткани ухудшается. Корень волоса в этот период имеет вид колбы, окруженной частично ороговевшими клетками коркового вещества и кутикулой.

Фаза телогена (рис. 27В). Телоген представляет собой фазу покоя цикла волосяного фолликула. Колба волоса с ее относительно непигментированной луковицей удерживается в мешочке благодаря межклеточным соединениям и может сохраняться в фолликуле до полного завершения фазы метагена в следующем цикле или в течение нескольких последующих поколений волос. В следующую фазу – анагена – фолликул вступает спонтанно или после удаления из него находящейся в фазе покоя колбы волоса.

Фаза анагена (рис. 27Г). Это период формирования нового фолликула и роста волоса. События, происходящие во время анагена, аналогичны тем, которые происходят в процессе эмбрионального морфогенеза волоса. Фазу анагена условно разделяют на 6 стадий или этапов. На 1-й стадии анагена клетки волосяного сосочка увеличиваются в размерах, в них усиливаются синтетические процессы. В то же время клетки матричные (малодифференцированные клетки нижней части фолликула), оставшиеся в покоящемся состоянии с предыдущего цикла, начинают делиться и перемещаться вглубь вдоль поверхности волосяного сосочка. На 2-й стадии нижняя часть фолликула покрывает волосяной сосочек.

После достижения фолликулом максимальной длины, пролиферация клеток матрикса приводит к образованию конуса внутреннего эпителиального влагалища. Наступает 3-я стадия анагена. 4-я стадия характеризуется формированием ниже выводного протока сальной железы кератогенной зоны. Меланоциты формируют отростки, начинают меланогенез и обеспечение меланосомами соседних клеток. На 5-й стадии верхушка волоса (будущий стержень волоса) начинает возвышаться над внутренним эпителиальным влагалищем. 6-я стадия (метанаген) (рис. 27А) начинается с момента появления стержня волоса над поверхностью эпидермиса и продолжается до начала катагена. Таким образом, цикл волосяного фолликула замыкается.

В норме длительность фазы анагена генетически обусловлена и составляет от 2 до 5 лет. Длительность фазы телогена – 100 дней. Поскольку продолжительность фазы катагена незначительна, соотношение волос в стадии анагена к волосам, находящимся в телогене, составляет в среднем 9 : 1.

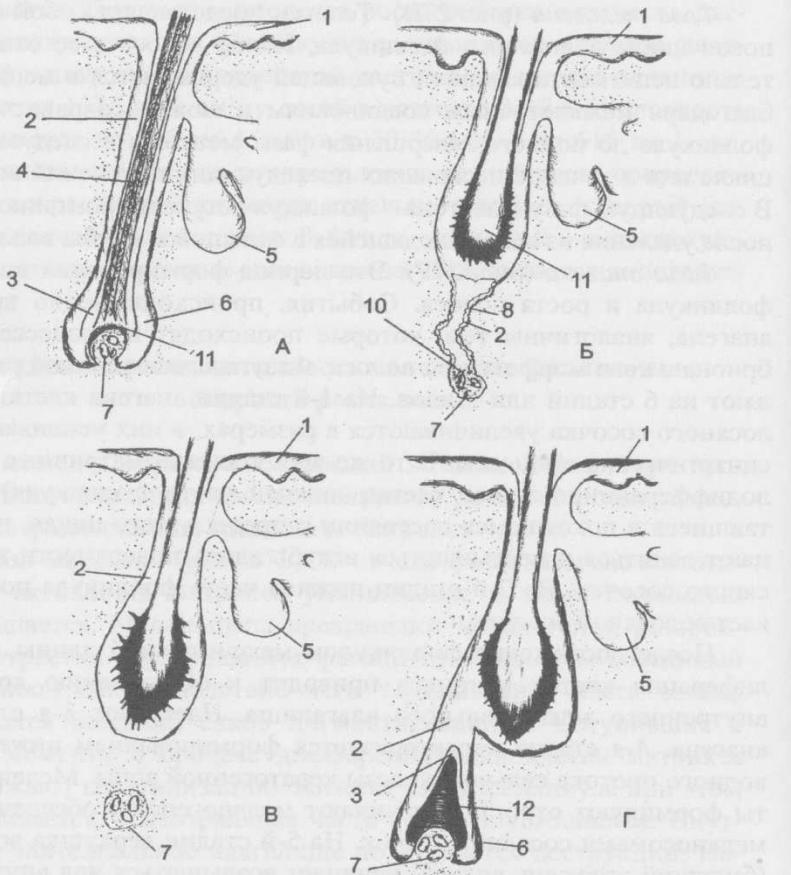


Рис. 27. Цикл волосяного фолликула.

А – фаза метанагена, Б – фаза катагена, В – фаза телогена, Г – ранняя стадия фазы анагена.

1 – эпидермис, 2 – наружное эпителиальное влагалище, 3 – внутреннее эпителиальное влагалище, 4 – корковое и мозговое вещество волоса, 5 – сальная железа, 6 – луковица волоса, 7 – волосяной сосочек, 8 – утолщенное и сморщенное соединительнотканное влагалище, 9 – мешочек наружного эпителиального влагалища, 10 – зародышевые клетки волосяного фолликула, 11 – колба волоса в фазе катагена, 12 – колба нового волоса в фазе анагена.

Изучение динамики цикла роста волос основывается, главным образом, на трихограмме – соотношение волос в фазе анагена и телогена, получаемой с помощью микроскопических исследований удаленных волос. Забираются для исследования более 50 волос. При этом необходимо удалять все выбранные для исследования волосы, а не только те, которые легко извлекаются. В противном случае большая часть волос будет пребывать в фазе телогена. Волосы не следует мыть, по крайней мере в течение недели перед исследованием, поскольку при мытье удаляются волосы, приближающиеся к концу фазы телогена.

На трихограмме отмечаются существенные различия в зависимости от возраста и исследуемого участка волосистой части головы. Наибольшая величина отношения А/Т (волос в фазе анагена к волосам в фазе телогена) – более 90% – отмечена у детей. У взрослых мужчин, даже при отсутствии клинических признаков облысения, процент волос в фазе телогена наиболее высок в лобно-теменной области. У женщин в норме существенных различий показателя А/Т в зависимости от области кожи головы не выявляется. В среднем во всех областях кожи процент волос в фазе анагена составляет 85 и в фазе телогена – 11 у женщин, 83 и 15, соответственно, у мужчин.

Скорость роста волос неодинакова в норме в различных участках тела и зависит от возраста, пола, состояния обменных процессов и многих других факторов. Например, внутрикожное введение меченого радиоактивной серой цистеина позволило установить, что линейный рост волос на коже головы составляет в среднем 0,37 мм в сутки. При использовании для замеров капиллярной трубки средний рост волос на темени и груди составляет 0,44 мм, на висках 0,29 мм, на бороде 0,27 мм в сутки. Скорость роста волос зависит от эндокринных воздействий. Так, например, андрогены увеличивают скорость роста и диаметр волоса в андрогензависимых участках роста волос, таких как борода. Любой фактор, вызывающий гиперплазию эпителия, может вызвать ускорение начала фазы анагенеза в покоящемся фолликуле. Длина каждого волоса генетически обусловлена и является производным от скорости роста и длительности фазы

анагена. Разработка способов фармакологического воздействия с целью предупреждения и лечения облысения в молодом и зрелом возрасте на циклическую активность волосяных фолликулов сегодня стала перспективным направлением в создании препаратов кожного действия.

3.3. Строение волосяного фолликула

Волос состоит из корня, расположенного в дерме, и стержня, возвышающегося над поверхностью кожи. Корень волоса, окруженный наружным и внутренним эпителиальными влагалищами, в совокупности образуют волосяной фолликул. Снаружи волосяной фолликул окружен волосяной сумкой или дермальным корневым влагалищем, образованным продольным и циркулярным соединительноткаными слоями (рис. 28).

Луковица волоса – это внутренняя расширенная часть волосяного фолликула, образованная эпителиальными клетками, лежащими в несколько слоев над волосяным сосочком. *Матрикс* волоса образован быстро делящимися клетками в нижней и верхней частях луковицы, окружающих сосочек волоса. Эти клетки располагаются в несколько слоев и быстро обновляются. В среднем матричные клетки делятся через 2-3 дня. В конце фазы анагена деление клеток замедляется, а в фазе катагена – полностью прекращается. Являясь производными эпидермиса, матричные клетки отличаются от кератиноцитов базальных слоев прежде всего механизмами регуляции. Они не подчиняются ингибирующему действию эпидермальных кейлонов, не имеют циркадного ритма митотической активности. Как и базальные кератиноциты, матричные клетки связаны друг с другом контактами по типу десмосом. Однако, количество межклеточных контактов сравнительно невелико, что позволяет матричным клеткам по мере дифференцировки свободно мигрировать в надлуковичные части волосяного фолликула. Матричные клетки имеют характерные для малодифференцированных клеток ультраструктурные признаки. В центральной

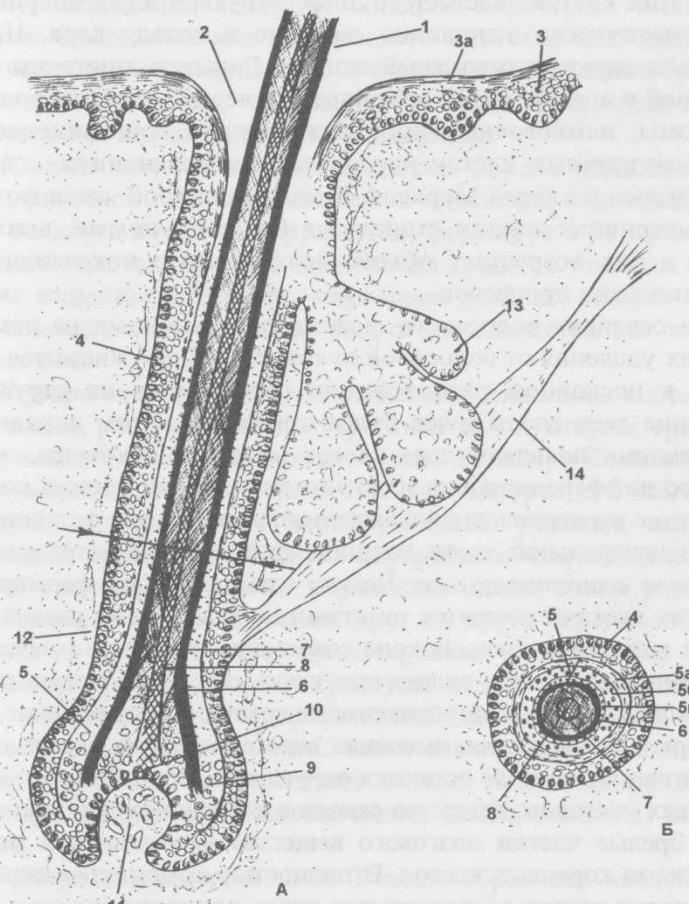


Рис.28. Схема строения сально-волосяного комплекса в фазе метанагена.
А – продольный срез; Б – поперечный срез.

1 – стержень волоса, 2 – волосяная воронка, 3 – эпидермис, 3а – роговой слой эпидермиса, 4 – наружное эпителиальное влагалище, 5 – внутреннее эпителиальное влагалище: 5а – бледный слой Генле, 5б – гранулоцитарный слой Гексли, 5в – кутикула внутреннего эпителиального влагалища; 6 – кутикула волоса, 7 – корковое вещество волоса, 8 – мозговое вещество волоса, 9 – луковица волоса, 10 – матрица, 11 – волосяной сосочек, 12 – волосяная сумка, 13 – сальная железа, 14 – мышца, поднимающая волос.

части этих клеток залегает крупное округлое ядро, ядерноцитоплазматическое отношение смещено в пользу ядра. Цитоплазма содержит компактный аппарат Гольджи, цистерны гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, свободные рибосомы, немногочисленные митохондрии, тонофиламенты. Среди матричных клеток располагаются меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля. В надлуковичной части фолликула матричные клетки становятся более крупными, вытянутыми, в них возрастает объем цитоплазмы и интенсивность синтетических процессов.

На сечениях волосяного фолликула, сделанных на разных уровнях удаления от волосяной луковицы, обнаруживаются различия в послойном расположении образующих их структур. Описание всех слоев далее будет приведено в том порядке, в котором они появляются из клеток матрикса луковицы, через процесс дифференцировки и до момента гибели клеток, совпадающего с кератинизацией в вышележащих отделах фолликула.

Из центральной части матрицы дифференцируются клетки мозгового вещества волоса. Четкие изменения при формировании этих клеток становятся заметными, когда еще не различимы другие клеточные слои. В ходе созревания эти клетки накапливают тонофиламенты, включения гликогена. На более поздних этапах появляются кератогиалиновые гранулы. В отличие от клеток коркового вещества, имеющих веретеновидную форму, клетки мозгового вещества остаются округлыми. Процесс ороговения в клетках мозгового вещества сходен с кератинизацией в эпидермисе. Зрелые клетки мозгового вещества вклиниваются между отростками корковых клеток. В полностью сформированном волосе зрелые клетки располагаются вдоль длинника волоса с промежутками между клетками. Роговые чешуйки мозгового вещества отчетливо видны в корне волоса на уровне выводного протока сальной железы. В пушковых волосах мозгового вещества нет, их зрелый волосяной фолликул может не иметь совсем или содержать лишь отдельные клетки мозгового вещества.

Клетки коркового слоя становятся заметными в более поверхностных слоях фолликула. Они имеют веретеновидную

форму, цитоплазма содержит большое количество тонофиламентов. Орогование клеток коркового вещества идет интенсивнее, чем в мозговом веществе. В процессе ороговения образуется твердый кератин, отличающийся по физико-химическим свойствам от мягкого кератина эпидермиса.

Клетки кутикулы образующегося волоса удлиняются в надлуковичной области, становятся плоскими, накладываются друг на друга вдоль по окружности, формируя 6-10 слоев ороговевших клеток. Процесс ороговения сходен с таковым в корковом веществе. Место формирования роговых чешуек в корковом веществе и кутикуле волоса определяется как кератогенная зона.

Внутреннее корневое эпителиальное влагалище состоит из трех слоев, рассматривая изнутри кнаружи: кутикулы, грануло-содержащего эпителиального слоя (слой Гексли) и бледного эпителиального слоя (слой Генле). Все слои внутреннего влагалища являются производными периферических участков матрикса волосяной луковицы. Кутикула внутреннего влагалища контактирует с кутикулой волоса, образована одним слоем уплощенных клеток, накладывающихся друг на друга черепицеобразно так, что их свободные края ориентированы к волосяному сосочку. Клетки наружного слоя кутикулы волоса также располагаются черепицеобразно с ориентацией свободного края по направлению к кончику волоса. Такое взаиморасположение контактирующих клеток удерживает волос в волосянном фолликуле даже при интенсивных механических (вытягивающих) воздействиях.

Гранулосодержащий слой Гексли образован эпителиальными клетками, лежащими в несколько слоев. В этом слое начинают накапливаться кератогиалиновые гранулы, называемые по их локализации трихогиалиновыми, клетки постепенно уплощаются. Слой Генле образован одним слоем клеток, образующих многочисленные соединения по типу десмосом и щелевидных контактов с клетками наружного эпителиального влагалища. По мере удаления от матричной зоны количество межклеточных контактов уменьшается, они остаются связанными.

ными только межклеточными выпячиваниями и межклеточным веществом. Кератогенная зона внутреннего эпителиального влагалища располагается над волосянной луковицей. Корнеоциты этой структуры доходят до уровня выводного протока сальной железы. Основной функцией внутреннего эпителиального влагалища является приданье растущему волосу формы. Это становится возможным потому, что кератинизация во внутреннем влагалище заканчивается раньше, чем в растущем волосе. Оно приобретает вид ригидной трубы, внутри которой располагаются мягкие, податливые к формированию формы, структуры волоса.

Наружное эпителиальное влагалище можно условно разделить на три отдела или участка. Участок, расположенный от волосянной воронки до выводного протока сальной железы, имеет строение и биохимические особенности, характерные для эпидермиса. Участок, расположенный от выводного протока сальной железы до шейки волосянной луковицы, образован тремя слоями клеток. Участок, окружающий луковицу волоса, имеет одно- или двухслойное строение. Предположительно, внутреннее эпителиальное влагалище определяет глубину залегания корня волоса.

3.4. Структура и пигментация волос. Трихоглифика

Стержень волоса представляет собой нитевидное ороговевшее производное волосянного фолликула длиной от нескольких миллиметров до метра и более, толщиной 0,05-0,06 мм, выступающее над эпидермисом. Поперечное сечение волос может иметь округлую, овальную или почковидную форму в зависимости от локализации в определенных участках тела и от расовой принадлежности. У азиатов волосы прямые с круглым поперечным сечением. У европеоидов – волнистые, с овальным поперечным сечением. У лиц монголоидной расы волосы курчавые с четким овальным поперечным сечением. У представителей негроидной расы волосы в поперечнике имеют вид почки. Диаметр волос у европеоидов и монголоидов меньше, чем у азиатов. На лобке,

бороде и веках волосы обычно имеют овальное сечение у всех расовых групп. Половых особенностей форма волос не имеет.

У взрослых выделяют три вида волос: *длинные* (волосы головы, бороды, усов, подмышечных впадин, лобка, у мужчин еще и волосы груди, спины, конечностей), *щетинистые* (волосы бровей, ресниц, преддверия носовой полости и наружного слухового прохода) и *пушковые* (волосы, покрывающие большую часть тела).

Основной частью сформированного волоса является его *корковое вещество*, состоящее из плотно прилежащих друг к другу веретеновидных ороговевших клеток, продольная ось которых параллельна оси волоса. В клетках коркового вещества содержиться твердый кератин, гранулы меланина, пузырьки воздуха.

Мозговое вещество выражено только в длинных и щетинистых волосах. Оно может иметь вид непрерывного центрального стержня, прерываться и появляться вновь по длинику волоса или отсутствовать совсем. Образующие мозговое вещество клетки имеют полигональную форму, лежат друг над другом, формируя подобие монетных столбиков.

Кутикула волоса образована 6-10 слоями плоских клеток, составляя до 10% массы волоса. Клетки кутикулы перекрывают друг друга по типу черепицы, свободный край направлен к кончику волоса.

Весь спектр цветов волос у человека определяется двумя типами меланина. Эумеланины, являющимися главным образом черными, окрашивают волосы в черный и каштановый цвета. Феомеланины, являющиеся желтыми или рыжими, придают волосам светлые оттенки. Оба типа меланина производятся меланоцитами.

Поседение волос обычно является признаком процесса старения и связано с прогрессирующими снижением функции меланоцитов. Этому может способствовать также наличие у людей старшего возраста больших пространств в мозговом веществе волос. В седеющих волосах наблюдается постепенное разведение пигmenta, то есть на протяжении отдельного волоса и от волоса к волосу можно видеть полный спектр цветов от нормального (ин-

дивидуального) до белого. Обесцвечивание стержня волоса сочетается с уменьшением активности тирозиназы в нижней части луковицы. В сохранившихся на своих нормальных топографических позициях меланоцитах обнаруживаются признаки прекращения меланогенеза. Возраст начала поседения зависит, главным образом от генотипа человека, хотя могут играть роль и иные факторы. Визуально поседение раньше замечается у темноволосых людей. Волосы на бороде и усах седеют обычно раньше, чем на голове или туловище. На волосистой части головы первые седые волосы появляются обычно на висках, а затем они распространяются к темени и позднее к затылку.

Случаи быстрого поседения волос, буквально «за одну ночь», в течение столетий привлекали внимание литераторов, медиков и антропологов. Среди исторических примеров часто упоминают о сэре Томасе Море, Марии-Антуанетте, у которых волосы стали седыми за одну ночь, предшествовавшую их казни. У Генриха Наваррского седые волосы в усах появились в течение нескольких часов, когда он слушал эдикт, по которому должен был уступить Немур. В таких случаях при стрессовых ситуациях причиной поседения, вероятно, может быть конкуренция между синтезом меланина и катехоламинов, так как субстратом для обоих является тирозин. Преждевременное поседение (до 20 лет у европеоидов) имеет генетическую основу и очень часто сочетается с патологией внутренних органов, поэтому может использоваться при их диагностике.

Все волосиные фолликулы растут косо по отношению к эпидермису. Направление наклона фолликулов варьирует в разных участках кожи. Систематизация этого раздела знаний привела к появлению *трихоглифики*. Предположительно, направление роста волос головы определяется ростом и формой развивающегося мозга до или в течение погружного роста фолликулов на 10-16-й неделе эмбрионального периода.

Одним из четких признаков характера наклона волос является их спиральное расположение. Для того, чтобы полностью покрыть сферу, которой является голова человека, волосами, необходима, по крайней мере, одна точка, из которой радиально

по наклону росли бы волосы. Спиральное расположение волос у человека формируется на 16-18-й неделе эмбриогенеза. В среднем у 98,5% новорожденных имеется одна спираль наклона волос (одна «макушка»), у 1,5% - две. У 93,8% спираль имеет направление по ходу часовой стрелки, у остальных – противоположное направление. При некоторых четко определенных дисморфных синдромах расположение спирали отличается от нормы. Выраженная беспорядочность в расположении волос головы отмечается у 2% здоровых детей. Значительно чаще она наблюдается при микроцефалии, синдромах Дауна и де Ланге.

Распределение волос в различных участках тела различно у мужчин и женщин и определяет оволосение по мужскому или женскому типу. Тип оволосения определяется длиной и диаметром стержня, а также структурой волоса, занимающего каждый фолликул в момент исследования. С момента образования фолликулов в эмбриональном периоде до наступления смерти типы оволосения не остаются стабильными. Первое выраженное изменение типа оволосения происходит в пубертатном периоде. Длинные волосы постепенно замещают пушковые, вначале на лобке, потом в подмышечных впадинах и затем в строгой последовательности в течение нескольких лет на ногах, предплечьях, животе, сосках, груди, спине, руках и плечах. Рост волос на лице, туловище и конечностях вызывается андрогенными гормонами. Генетические факторы, в том числе и обусловленные расовыми различиями, определяют конечную выраженность гирсутизма и его вариантов.

3.5. Мышица, поднимающая волос

Мышца, поднимающая волос, у человека представляет собой небольшой плоский пучок гладкомышечных клеток. Один конец мышцы вплетается в соединительнотканную волосянную сумку, ниже уровня сальной железы, другой заканчивается в соединительной ткани соскового слоя вблизи волосянной воронки. Сокращение мышцы, поднимающей волос, вызываемое симпатической нервной системой под влиянием холода, страха,

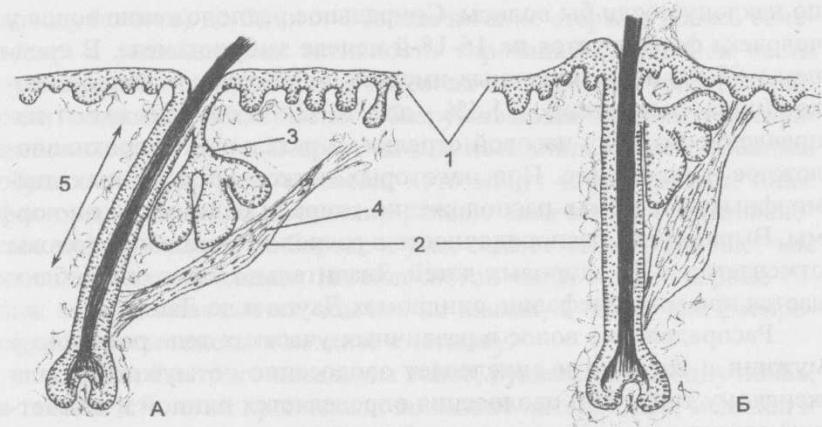


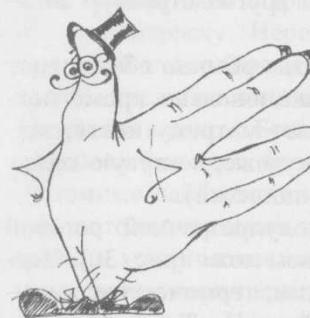
Рис. 29. Сально-волосяной комплекс.

А – мышца, поднимающая волос, в расслабленном состоянии,
Б – мышца, поднимающая волос, в сокращённом состоянии.
1 – эпидермис, 2 – дерма, 3 – сальная железа, 4 – мышца, поднимающая волос, 5 – корень волоса.

гнева или других воздействий, изменяет угол наклона между продольной осью корня волоса и поверхностью кожи. Стержень волоса при этом немножко приподнимается над поверхностью кожи, приподнимая участок кожи, окружающий волос (рис 29). Появляется эффект «гусиной кожи».

Одновременно, сокращение мышцы, поднимающей волос, сдавливает секреторные отделы сальной железы, облегчая выведение из нее сального секрета. Усиление защитной липидной пленки в результате выделения сального секрета и сдавление капилляров сосочкового слоя при сокращении мышцы, поднимающей волос, может играть роль в защите организма от холодового воздействия.

Мышцы, поднимающие волос, наиболее развиты в длинных волосах и практически отсутствуют в ресницах, волосах бровей, наружного слухового прохода и преддверия носовой полости.



4. НОГТИ

На коже, как в зеркале, отражаются те колебания в общем питании и обмене веществ, которые происходят в организме; и с этой точки зрения кожные заболевания, по большей части, кроме паразитарных, представляют лишь реактивный ответ на общее страдание организма. В этом смысле на ногти, как своеобразно измененную часть кожного покрова, как-то мало обращают внимание, а между тем, изменения в ногтях могут дать иногда очень ценные указания на существующее или бывшее общее заболевание больного.

Г.Н. Сперанский

В эмбриогенезе ногти развиваются из эктодермы. Впервые они становятся заметными на 9–10-й неделе эмбриогенеза в виде плоского утолщения эпидермиса на тыльной поверхности концевых фаланг пальцев, то есть ногтевого поля. К 11-й неделе эмбриогенеза клетки ногтевого поля формируют кератогиалиновые гранулы, начинается процесс ороговения. В ходе дальнейшего развития участки кожи, расположенные сзади и по бокам от этого утолщения приподнимаются, формируя ногтевые валики. После этого формируется матрица ногтя, из размножающихся клеток которой образуется, постепенно ороговевая, ногтевая пластинка, растущая в дистальном направлении. Первоначально матрица растет в виде клина под проксимальный ногтевой валик, а проксимальный валик, в свою очередь, «наползает» на растущую матрицу. Эпителий в этой зоне «разъединяется», промежуточный слой растущей матрицы оказывается между базальными слоями собственного участка пластины и базальными слоями наползающего проксимального валика. Формируются вентральная и дорсальная части матрицы, обращенные друг к другу поверхностными слоями. Результатом продолжающейся дифференцировки матричных клеток является формирование на 14-й неделе двухслойной первичной ногтевой пластины, состоящей из плоских ороговевших кератиноцитов и

надногтевой кожицы – эпонихия. К 17-й неделе толщина ногтевой пластиинки в области луночки достигает 18-20 слоев. К этому сроку заканчивается формирование и других структур аппарата ногтя.

В разговорной речи термином «ноготь» обычно обозначают только ногтевую пластиинку. Морфофункционально кроме ногтевой пластиинки *аппарат ногтя* включает матрицу ногтя, задний и боковые ногтевые валики, ногтевое ложе, ногтевую кожицу (эпонихий) и подногтевую кожицу (гипонихий).

Ногтевая пластиинка имеет вид полупрозрачной роговой структуры, лежащей на выпуклом ногтевом ложе (рис. 30). Ногтевая пластиинка устойчива к механическим, термическим, химическим и, нередко, биологическим воздействиям. Таким образом, она обеспечивает защиту подлежащих мягких тканей верхушки пальца, чувствительных к действию повреждающих факторов. Задними и боковыми краями ногтевая пластиинка погружена в кожные складки – задний и боковые ногтевые валики.

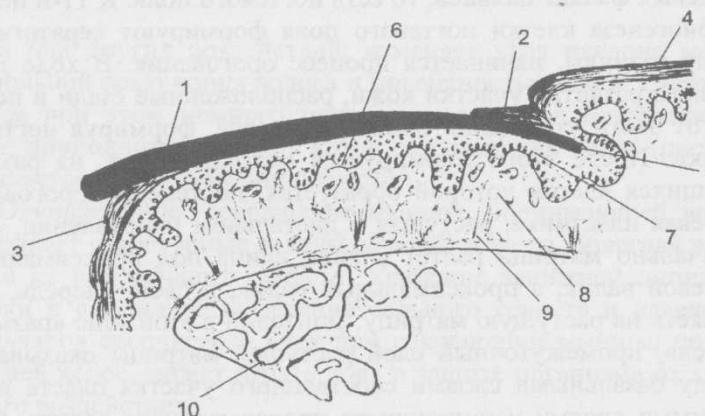


Рис. 30. Ноготь.

1 – ногтевая пластиинка (роговой слой), 2 – надногтевая пластиинка (эпонихий), 3 – подногтевая пластиинка (гипонихий), 4 – проксимальный ногтевой валик (паронихий), 5 – ногтевой корень, 6 – ногтевое ложе, 7 – ногтевой матрикс, 8 – дерма, 9 – надкостница, 10 – костная ткань фаланги пальца.

Наружная поверхность ногтевой пластиинки в норме гладкая и блестящая, через ее полупрозрачную основу просвечивают поверхностные капилляры ногтевого ложа, что придает пластиинке розовую окраску. Нередко визуальное обследование состояния наружной поверхности ногтевой пластиинки позволяет судить не только о наличии патологии ногтевого аппарата, но и страданиях организма в целом. Более чем за 400 лет до нашей эры Гиппократ, описывая феномен барабанных пальцев, обратил внимание, что системные заболевания нередко проявляются онихопатиями, то есть патологическими изменениями ногтевого аппарата. Так например, хронические заболевания почек могут проявляться формированием коричневых или белых поперечных полос на ногтевых пластиинках. Нарушения периферического кровообращения у больных циррозом печени проявляются исчезновением луночек ногтей. Ногтевые пластиинки при этом становятся белыми (опаловыми), плоскими, с продольными бороздками. Это обусловлено тем, что клетки матрицы ногтя, производящие ногтевую пластиинку «страдают вместе со всеми другими клетками организма при всех острых и хронических заболеваниях, понижающих питание последних» (Г.Н. Сперанский, 1929).

Нижняя поверхность ногтевой пластиинки неровная, на ней расположены параллельно ориентированные продольные выступы – гребешки, чередующиеся с продольными бороздками. Рельеф нижней поверхности ногтевой пластиинки конгруэнтно повторяет рельеф ногтевого ложа. Неровности линии соединения ногтевой пластиинки с ногтевым ложем обуславливают прочность прикрепления, заякоривания ногтевой пластиинки.

В ногтевой пластиинке различают несколько частей. *Тело ногтя* – это видимая часть пластиинки, переходящая спереди в свободный край ногтя, сбоку – в боковые края ногтевой пластиинки, граничащая сзади с дистальным краем заднего ногтевого валика. Участок тела ногтя, прилегающий к дистальному краю заднего ногтевого валика, матово-белого цвета, полуулунной формы называется *луночкой ногтя*. Белый цвет луночки ногтя обусловлен, с одной стороны, большей толщиной эпидермиса в этом участке, с другой – меньшей прозрачностью новообразо-

ванного, молодого вещества ногтевой пластиинки по сравнению с дистально расположенным зрелым веществом. Луночка отчетливо выражена, как правило, на больших пальцах. В меньшей степени она развита на других пальцах. *Свободный край ногтевой пластиинки* имеет серовато-белую, матовую окраску, выступает вперед за пределы мягких тканей кончика пальца. Его нижняя поверхность обращена в подногтевую щель. *Боковые края ногтевой пластиинки* расположены в углублениях складок кожи, под боковыми валиками. *Задний, проксимальный край ногтя* залегает под задним ногтевым валиком. *Корневая часть ногтевой пластиинки* состоит из корня ногтя и его матрицы. Большая часть корня скрыта под задним ногтевым валиком в задней ногтевой щели.

Размеры ногтевой пластиинки индивидуальны, но в целом зависимы от пола и возраста. Существуют математически выверенные судебно-медицинские методики, позволяющие по характеристикам ногтевых пластиинок определять пол и возраст погибших. В среднем длина ногтевой пластиинки до подногтевой щели составляет 0,1-0,15 см, ширина – 0,1-0,7 см, толщина – 0,03-0,04 см. *Скорость роста ногтевой пластиинки* также индивидуальна. Кроме того, она различна на правой и левой руках, на руках и ногах, на разных пальцах одной руки, зависит от возраста, пола, патологического фона организма. Средняя скорость роста ногтевой пластиинки пальцев рук составляет 0,11 мм в день у взрослых, 0,06 мм – у детей. На ногах ногти растут в 2-3 раза медленнее. Продолжительность полного обновления ногтевой пластиинки составляет на руках в среднем 90-120 суток и зависит в большей степени от состояния матрицы, в меньшей – от состояния ногтевого ложа и ногтевых валиков (преимущественно заднего). Дистальный край заднего ногтевого валика формирует тонкую роговую пластиинку – эпонихий, которая предупреждает проникновение инфекционных агентов под задний ногтевой валик. При маникюрной обработке ногтей, эпонихий обычно разрушают, это может провоцировать развитие инфекционных поражений зоны корня ногтя.

Химический состав ногтевой пластиинки в норме относительно стабилен. Основной составной частью ее является твердый кератин. Около 14-15% приходится на связанную воду. 14-15% сухого остатка (0,15-0,75% нативного вещества) ногтевой пластиинки составляет холестерин и его эфиры. Липиды ответственны за прочность и эластичность ногтевой пластиинки, предупреждают ее расслоение. Кроме того, ногтевая пластиинка содержит соединения кальция, фосфора, железа. С возрастом содержание кальция в ногтевых пластиинках увеличивается. Однако их подверженность к слоистости и ломкости не зависит от содержания в них соединений кальция и фосфора. Вместе с тем, изменения содержания в ногтевых пластиинках микроэлементов (кремния, висмута, серы, стронция, меди, хрома, цинка) может проявляться атрофическими и дистрофическими изменениями, которые корректируются препаратами, содержащими недостающие микроэлементы.

Согласно классификации Г.К.Андиасяна, различают 5 зон ногтя:

1. *Зона матрицы* начинается недалеко от сустава ногтевой фаланги, продолжается до места образования корня ногтя. Эта зона образована 2-3 рядами округлых или овальных делящихся кератиноцитов (онихоцитов), которые имеют развитый набор неспецифических органелл. Здесь происходит образование рогового вещества ногтевой пластиинки и продвижение ее горизонтально вперед. Кератиноциты матрицы ответственны за рост ногтевой пластиинки в длину. Кроме кератиноцитов, матрица содержит меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Меркеля. Повреждения этой зоны ведут к формированию дистрофических изменений ногтевой пластиинки.

2. *Зона корня ногтя* начинается в толще матрицы в виде тонкой, узкой, имеющей форму клина, светлой роговой полоски, расширяющейся по направлению к свободному краю ногтевой пластиинки. Продолжается эта зона до уровня заднего ногтевого валика. Ногтевое ложе в этой зоне имеет такое же строение, как и в области матрицы. По мере приближения к дистальному краю заднего ногтевого валика, над слоями делящихся клеток появля-

ется слой зернистых клеток, образующих у края заднего ногтевого валика эпонихий.

3. *Зона тела ногтя* соответствует топографически телу ногтевой пластинки. Она образована плотно прилежащими друг к другу роговыми чешуйками, в которых содержится твердый фиброзный кератин. Образование фиброзного кератина происходит без формирования кератогиалиновых гранул путем усиленного образования внутри кератиноцитов тонофиламентов. Исходя из тканевых представлений, ногтевая пластинка представляет собой роговой слой многослойного плоского ороговевающего эпителия, производного эпидермиса, а эпителиальная составляющая ногтевого ложе (подногтевая пластинка) – его базальный и шиповатый слои. Кератиноциты ногтевого ложа ответственны за увеличение толщины ногтевой пластиинки. При некоторых патологических состояниях (хроническая экзема, псориаз, грибковые поражения) ногтевое ложе продуцирует избыточное количество роговых масс, которые образуют напластывания на нижней поверхности ногтевой пластиинки. Это приводит к развитию подногтевого гиперкератоза.

4. *Кератотическая зона* образована узкой полоской ногтевого ложа в подногтевой щели, на границе тела ногтевой пластиинки и ее свободным краем. Строение этой зоны идентично строению эпидермиса. Под ним располагается соединительная ткань сосочкового слоя дермы.

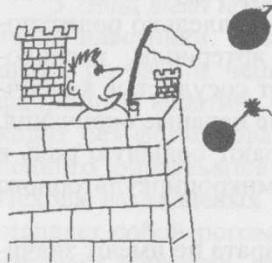
5. *Зона свободной ногтевой пластиинки* образована участком ногтевой пластиинки, потерявшим связь с ногтевым ложе. Нижняя поверхность зоны свободной ногтевой пластиинки выстлана одним слоем плоских кератиноцитов. Размеры этой зоны зависят от физических свойств самой пластиинки и от желания обладателя ногтя его отращивать.

Соединительная ткань матрицы и ногтевого ложе хорошо кровоснабжается. От пальцевых артерий, идущих по боковым поверхностям пальцев, отходят боковые ветвления, анастомозирующие друг с другом и образующие при этом две артериальные дуги, или арки. Одна дуга залегает параллельно ногтевой лунечке, другая – параллельно свободному краю ногтевой пла-

стинки. От глубоко расположенных артериальных дуг вертикально вверх отходят мелкие ветвления, формирующие в совокупности густую сеть, ориентированную параллельно поверхности ногтевой пластиинки. Терминальные артериолы, расположенные вблизи ногтевого ложа формируют сосудистые клубочки, на которых заканчиваются эfferентные нервные окончания. Сосудистые клубочки, таким образом, играют большую роль в регулировании кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла.

Лимфатические сосуды ногтевого аппарата не имеют значительных органных особенностей, располагаются поверхности, формируют густую сеть, впадают в лимфатическую сеть пальца в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ



Мы все сыграли, все пропели, все успели,
Усталый мим стирает грим, пустеет зал...
Горели свечи и глаза горели,
И каждый верил в то, что он сказал.

П. Сутин

Таким образом, кожа является уникальным органом, представляющим собой структурно-функциональное объединение собственно кожи, подкожной жировой клетчатки и производных кожи. Учитывая пограничное положение кожи, она берет на себя функции обеспечения взаимодействия организма с внешней средой, оценивая, предотвращая или снижая степень воздействия вредных факторов внешней среды.

Выполнение барьерно-защитных функций требует согласованности органных компонентов, разворачивания в ответ на значимые воздействия универсальных защитных реакций. При написании данной работы мы встретились с определенными трудностями. Попытки описать реакции структур кожи на различные воздействия в виде поэтапных процессов с участием определенных клеточных популяций и медиаторных воздействий, привели к пониманию многоуровневой реализации конкретных функций. Уровень реакции и вовлечение в нее большего или меньшего количества участников зависит от характера, интенсивности и длительности воздействия. Не исключено, что в дальнейшем появятся новые сведения о функциях кожи и механизмах их реализации. Работы в этом направлении ведутся, и это может повлечь за собой пересмотр современных представлений о значимости кожных покровов в жизнедеятельности организма в целом.

Изображение из книги А.С. Пушкина
«Сказка о царе Салтане»

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Дифференцировочные антигены клеток человека (по Э.Г. Улумбекову, 1997)	
---	--

Анти-ген	Распределение	Функция
CD 1	Кортикальные тимоциты, незрелые В-лимфоциты плода, клетки Лангерганса, клетки Т-ОЛЛ и Т-лимфобластной лимфомы	Высокая гомология последовательности аминокислот цепей CD 1 с белками МНС I класса
CD 2	95% тимоцитов, зрелые Т-клетки (80% всех циркулирующих лимфоцитов), субпопуляция NK	Аг-неспецифическая (CD3/TCR независимая) активация Т-клеток; рецептор LFA-3 (CD58) молекулы
CD 3	25% тимоцитов (медуллярные), зрелые Т-клетки периферической крови (62-81,7% всех лимфоцитов)	Молекула ассоциирована с TCR, содержит 5 СЕ (CD 3- γ , CD 3- ξ , CD 3- η), передаёт активирующий Аг-специфический сигнал в ядро клетки
CD 4	Тимоциты, Т-хелперы/индукторы (35,8-53,0% всех лимфоцитов периферической крови), моноциты/макрофаги	Корецептор в МНС II-рестрикованном распознавании Аг
CD 5	Тимоциты, зрелые Т-клетки периферической крови (65% всех лимфоцитов), 3% В-клеток периферической крови здоровых доноров, клетки В-ХЛЛ	
CD 7	100% тимоцитов, 85% зрелых Т-клеток (67,5% всех лимфоцитов периферической крови), клетки Т-ОЛЛ, реже ОМЛ (M1, M2)	Рецептор IgM (FCuR), самый ранний маркер Т-клеточной линии дифференцировки
CD 8	80% тимоцитов, Т-супрессоры/цитотоксические (13-43% всех лимфоцитов периферической крови), субпопуляция NK	Корецептор в МНС I-рестрикованном распознавании Аг
CD 10* (CALLA)	Пре-В-клетки, гранулоциты, лимфобласты при ОЛЛ, бластном кризисе ХМЛ, почечный эпителий, фибробласты	Нейтральная эндопептидаза (энкефалиназа)

Таким образом, может выделить основным органом, представляющим собой структурно-функциональное объединение собственной кожи, находящими кожной структуры в производителях костя, участвующими в защите кожи от бактерий, с биологическим обеспечением иммунодистрибуции организма с помощью кровь, подстилая, предотвращая или стимулируя воспалительные процессы. Факторы внешней среды.

Иммунные барьерно-защитные функции требуют гармоничного взаимодействия различных компонентов, разворачивающихся в ходе различного воздействия гумано-диапазонных антигенных реакций. При исследовании данной работы мы встретились с определенными трудностями. Нельзя описать реакции организма кожи на различные воздействия в виде последовательных процессов с участием различных клеточных популяций и механизмы воздействия, приведя к постепенному многостадийному реализации процесса иммунной. Успешно, возможно, и вовлечь в все большего количества различных участников залогом ее эффективности, точности, и дальнейшего воздействия. Не исключено, что в дальнейшем получатся новые сведения о функциях кожи и ее влиянии на регенерацию. Часты в этом изображении недуги, и это может сыграть за собой некоторый симбиозный и предварительный характерности ячейки покровов в единстве деятельности организму и целому.

CD 11a	Лейкоциты, отсутствует на тромбоцитах	α -цепь LFA-1 интегрина, связывающего молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (CD 54) и ICAM-2
CD 11b	100% гранулоцитов, 71% моноцитов, NK, ретикулярные дендроциты	α -цепь Mac-1 интегрина (рецептор C3bi компонента комплемента)
CD 11c	Гранулоциты, моноциты, NK, клетки волосатоклеточного лейкоза, слабо экспрессирован на субпопуляциях Т- и В-клеток	α -цепь интегрина p 150, 95
CD 13	Моноциты, гранулоциты, субпопуляции макрофагов	М-аминопептидаза
CD 14	75-90% моноцитов, гранулоциты (преимущественно активированные), дендритные ретикулярные клетки, субпопуляции тканевых макрофагов	Одноцепочный мембранный гликопротеин
CD 15	Гранулоциты поздних этапов дифференцировки и зрелые, клетки Рид-Штернберга (болезнь Ходжкена) и не-ходжкенских лимфом	полисахарид, содержащий галактозу, фруктозу и N-ацетил-глюказамин
CD 16	NK, гранулоциты и макрофаги	Низкоаффинный рецептор IgG (FcγRIII), опосредует АЗКЦ
CD 19*	В-клетки всех этапов дифференцировки (про-В-клетка – В-лимфобласт); 8-20,5% лимфоцитов периферической крови экспрессирует CD19; отсутствует на плазматических клетках	Опосредует активацию и пролиферацию В-лимфоцитов
CD 20*	В-клетки со второго по пятый этап дифференцировки (про-В-лимфоцит – В-лимфобласт); не экспрессирован на плазматических клетках	Структура молекулы напоминает трансмембранный ионный канал, возможно, участвует в регуляции активации В-клеток
CD21*	В-клетки с третьей стадии созревания до ранних этапов конечной дифференцировки в плазматическую клетку (7,6% лимфоцитов периферической крови); дендритные ретикулярные клетки; молекула отсутствует на активированных нормальных или опухолевых В-клетках	Рецептор C3d компонента комплемента; рецептор вируса Эпстайна-Барр

CD 22*	Цитоплазматическая экспрессия на про-В и пре-В стадии, мембранныя экспрессия зрелыми В-клетками (7,3% лимфоцитов периферической крови), исчезает незадолго до конечной дифференцировки в плазматическую клетку; типичен для волосато-клеточного лейкоза	Трансдукция Аг-специфического сигнала
CD 23*	Покоющиеся (слабая экспрессия) и пролиферирующие (выраженная экспрессия) зрелые В-клетки, слабая экспрессия на моноцитах, эозинофилах и линиях Т-клеток	Низкоаффинный рецептор IgE (Рс, КП)
CD 25	Активированные Т-клетки, NK, в меньшей степени активированные В-клетки и моноциты	α -цепь рецептора ИЛ 2, активационный маркёр
CD 28	20% тимоцитов, 50% периферических Т-клеток (предшественники Т-цито-токсических лимфоцитов экспрессируют CD 8 ⁺ , CD 28 ⁺ фенотип), активированные В-клетки	
CD 33	Родоначальные клетки эритроидного и миелоидного ряда, миелобласты, промиелоциты, миелоциты (в костном мозге 30% CD 33 ⁺ клеток в норме), моноциты, клетки миелоидных лейкозов, слабая экспрессия на некоторых гранулоцитах	Одноцепочный трансмембранный гликопротеин
CD 34	Незрелые гемопоэтические клетки-предшественники (в костном мозге 1% CD 34 ⁺ клеток в норме), эндотелиальные клетки, бластные клетки ОМЛ, ХМЛ.	Одноцепочный трансмембранный гликопротеин
CD 38*	Плазматические клетки (в цитоплазме), пре-В-клетки, В-лимфобlastы (клеточная мембрана), 70% тимоцитов, 15% периферических Т-клеток, активированные Т-лимфоциты, клетки ОМЛ (M1, M2), 1a-OЛЛ	Гликопротеин, активационный маркёр
CD 41	Тромбоциты, мегакариоциты, экспрессия снижена или отсутствует при тромбастении Глянцманна	Рецептор фибриногена, также связывает фибронектин, коллаген, фактор фон Виллебранда

CD 45 RA	Все В-клетки, NK, 10% моноцитов, субпопуляция Т-клеток (непримированные CD 4 ⁺ и CD 8 ⁺ лимфоциты)	Изоформа CD 45 молекулы; одноцепочечный трансмембранный гликопротеин с протеинфосфатазной активностью
CD 53	Моноциты. Т- и В-клетки, NK, клетки ОМЛ (M1, M2), M3	Одноцепочечный гликопротеин
CD 56	ПК, субпопуляция периферических Т-клеток (CD 3 ⁺ , CD 16 ⁺ , CD 56 ⁺), 14,6% лимфоцитов периферической крови экспрессируют CD 56; клетки нейроэктодермы	Изоформа молекулы адгезии N-CAM
CD 58 (LFA-3)	Многие клетки гемопоэтического и негемопоэтического происхождения, клетки нулевого ОЛЛ, Ia-ОЛЛ, пре-В-ОЛЛ	Одноцепочечный гликопротеин, лиганд CD 2 молекулы
CD 71	Активированные Т- и В-клетки, моноциты, пролиферирующие клетки	Гомодимерный гликопротеин, рецептор трансферрина
CD 72*	В-клетки всех этапов дифференцировки, отсутствует на плазматических клетках	Гетеродимерный гликопротеин
Агритробластов (мАТ НАЕ-9)	Эритробlastы, редко клетки ОЛЛ	
Гликофорин А (мАТ НАЕ-3)	Клетки эритроидного ряда, редко клетки ОЛЛ	
НЬАО К (Ia-Ag)	В-клетки всех этапов дифференцировки, активированные Т-клетки и NK; моноциты/макрофага, гемопоэтические клетки-предшественники	Белок МНС 11 класса, участвующий в представлении Ag CD4 ⁺ Т-клеткам

* Для систематизации данных по экспрессии CD-Ag в процессе В-клеточной дифференцировки на IV Международном совещании по антигенам дифференцировки лейкоцитов человека (Вена, 1989) выделено шесть стадий созревания В-клеток: I – про-В-клетка; II – пре-В-клетка; III – В-клетка, экспрессирующая мембранные IgA (μ-цепь, μ-цепь и δ-цепь); IV – активированная В-клетка; V – В-лимфобласт; VI – плазматическая клетка, секрецирующая Ig.

Условные обозначения: CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки; МНС (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости; Т-ОЛЛ – Т-клеточный острый лимфолейкоз; NK – естественный киллер; TCR T (cel11 receptor) – Т-клеточный рецептор (распознаёт Ag); LFA (leucocyte function associated antigen) – лейкоцитарный функциональный Ag; ICAM (intercellular adhesion molecule) – молекула межклеточной адгезии; В-ХЛЛ – В-клеточный хронический лимфолейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ХМЛ – хронический миелолейкоз.

Таблица 2
Неорганические вещества, определяемые в мерокринном поте
(по Нобл У.К., 1986)

Вещества	Группы населения	Среднее значение (мг/л)*	Разброс значений (мг/л)*
Хлориды	Новорожденные (1-й день) Дети 1-12 мес Дети 1-10 лет Дети 10-16 лет Взрослые 17-50 лет Взрослые старше 50 лет Дети	13,8 4,4 5,4 7,1 10,5 13,8 14	5-23** 0,8-8** 0-11** 0,5-14** 0-12** 12-15** 10-17
Фосфаты	-	-	7-190
Сульфаты	-	-	0,2-0,5
Бромиды	-	-	0,2-1,8
Фториды	-	-	0,0095 0,005-0,002
Йодиды	-	-	0,8-5**
Калийные соединения	Новорожденные (1-й день) Дети 1-12 мес Дети 1-10 лет Дети 10-16 лет Мужчины 20-60 лет Женщины 20-60 лет Новорожденные (1-й день) Дети 1-12 мес Дети 1-10 лет Дети 10-16 лет Мужчины 20-60 лет Женщины 20-60 лет Дети 1-12 мес Дети 1-10 лет Дети 10-16 лет Мужчины 20-60 лет Женщины 20-60 лет Взрослые старше 65 лет	3,0 4,3 3,7 3,3 2,9 3,9 8,3 3,3 4,5 6,7 11,9 8,3 12,7	1,7-7** 1,6-6** 1,4-5** 1,7-4** 2,3-6** 2,3-14** 1,1-6** 0,7-8** 1,4-12** 2,2-22** 0-17** 1,7-24** 0,08-2,4 0,01-1 0,6-1,9 1,2-2,3
Натриевые соединения	-	-	
Кальций	-	-	
Магний	-	-	
Железо, пот с большим содержанием клеток	Мужчины Женщины	1,15 1,61	
Железо, пот, свободный от клеток	Мужчины и женщины	0,2	0,02-0,44
Железо	Взрослые мужчины Взрослые женщины	0,63 0,16	Следы-1,8 0,1-0,2
Медь	- Взрослые мужчины и женщины	0,06 1,5	- 0,4-2,4**

Марганец	-	0,06	-
Цинк	Взрослые мужчины и женщины	0,02	Следы-0,05
		1,15	0,6-1,8**
	Взрослые мужчины	0,96	0,1-1,8**
	Взрослые женщины	0,51	0,4-0,7
Кадмий	Взрослые мужчины и женщины	0,02	Следы-0,06
Свинец	Взрослые мужчины и женщины	0,06	Следы-0,14
Никель	Взрослые мужчины	0,05	0,007-0,18
	Взрослые женщины	0,13	0,037-0,27

* Обычно содержание веществ приводится в количестве ионов на 1 л, но в таблице данные приведены в миллиграммах на 1 л, для того чтобы их можно было сравнить между собой.

** 95% доверительный интервал.

Таблица 3
Органические вещества, определяемые в мерокринном поте
(по Нобл У.К.,1986)

Вещества	Группы населения	Среднее значение (мг/л)	Разброс значений (мг/л)
Мочевина	-	-	260-1220
Тиомочевина	-	-	
Креатинин	Дети	4,6	2,1-8,4
Аммиак	-	-	60-110
Аминокислоты	Дети	1400	1230-1580
	Пот взрослых при жаре	1380	540-2590
Мочевая кислота	Пилокарпиновый пот взрослых	476	270-680
	-	-	0-15
Урокановая кислота	Дети	57	1-113
	Взрослые	100	-
Ацетилхолин	Дети	0,006	0,002-0,02
	-	-	200-400
Мукопротеид	Дети	-	-
	-	-	-
Глюкоза	Дети	-	-
	-	-	-
Молочная кислота	Дети	-	9-70
	Взрослые	1470	430-1510
Витамины	-	-	360-3600

Таблица 4
Вариации в составе аминокислот в поте на различных участках тела, при обследовании одного мужчины
(по Нобл У.К.,1986)

	Аминокислоты (ммоль/л)					Всего амино-кислот
	Треонин	Серин	Глицин	Аланин	Валин	
Лицо	177	559	311	186	90	2288
Грудь	149	661	339	203	62	1958
Подмышечные впадины	432	2052	1018	777	164	6056
Плечи	349	1138	557	353	138	3866
Спина	149	652	324	191	52	1912
Верхняя часть живота	168	682	365	220	67	2065
Нижняя часть живота	251	1028	530	350	88	3031
Предплечья	491	2216	1129	715	183	6390
Бедра	607	2638	1357	944	226	8060

Таблица 5
Термогенный пот у больных фиброзным циститом и у здоровых людей
(по Нобл У.К.,1986)

	Больные с фиброзным циститом (мг/л)	Здоровые люди (мг/л)
Натрий	33,6	11,7
Калий	5,5	4,8
Хлор	52,5	17,2
Фосфор	18,0	14,0
Молочная кислота	1390	2300
Пирувиновая кислота	27	44
Глюкоза	27	2
Аминокислоты	2300	2650
Урокановая кислота	137	148
Креатинин	5,6	4,6
Мочевина	480	620
Цитруллин	360	190

Состав сектета сальных желез у здоровых взрослых
по данным разных авторов

	Green et al. (1970)	Nikolaides et al. (1970)	Downing, Straus, Pochi (1989)	Gloor, Kinoko, Friderich (1975)
Триглицериды	57,5	47	41,0	30,7
Восковые и холестероловые эфиры	29,0	26	27,1	20,5
Сквален	12,0	9	12,0	9,3
Холестерол	1,5	2	1,4	8,3
Свободные жирные кислоты	—	16	16,4	24,9
Метод	Чашка	Губка	Чашка	Чашка
Место отбора	Голова, туловище и конечности	Голова и туловище	Лоб	Область лопатки

178

Состав сектета сальных желез у здоровых детей по данным разных авторов
(приведены только основные компоненты) (%)
(по Нобл У.К., 1986)

	5 дней	1 мес- 2 года	3-4 года	4-8 лет	8-10 лет	10-15 лет	Gloor, Kinoko, Friderich (1975)	Dowling, Straus, Pochi (1977)
Триглицериды	51,9	38,4	49,6	45,6	47,4	42,9	47,6	40,3
Восковые и холестероловые эфиры	32,8	27,9	16,9	21,5	23,5	27,8	15,3	17,6
Сквален	9,9	9,4	6,2	7,7	8,3	8,4	13,9	13,5
Холестерол	2,5	3,7	4,2	7,2	3,2	1,8	10,5	7,8
Свободные жирные кислоты	1,5	20,8	22,9	15,9	17,8	18,8	5,7	13,5
Соотношение восковых эфиров, холестерола и холестероловых эфиров							-0,5	1,2

179

* Восковые эфиры+холестерол+холестероловые эфиры

Таблица 7

Таблица 8
Распределение некоторых типов коллагена в тканях и органах
(по Шубниковой Е.А., 1996)

Тип	Молекулярная формула	Ткани и органы
I	[$\alpha_1(I)$]2 α_2	Кожа (дерма), сухожилия, кости, роговица, плацента, артерии, печень, дентин, опухоли
II	[$\alpha_1(II)$]3	Хрящи, межпозвонковые диски, хондросаркома, стекловидное тело, роговица
III	[$\alpha_1(III)$]3	Хориоамнион, кожа плода, лёгкие, артерии, матка, ретикулиновые волокна в печени и органах кроветворения
IV	[$\alpha_1(IV)$]2 $\alpha_2(IV)$	Базальные мембранны, являются компонентом сети микрофиламентов, оплетающих толстые коллагеновые волокна
V	[$\alpha_1(V)$]2 $\alpha_2(V)$	Хориоамнион, плацента, кожа, рабдомиосаркома
VI	$\alpha_1(VI)$ $\alpha_2(VI)$ $\alpha_3(VI)$	Кровеносные сосуды, связки, кожа, матка, лёгкие, почки
VII	[$\alpha_1(VII)$]3	Амнион, кожа (под базальной мембраной), пицевод, роговица
VIII	[$\alpha_1(VIII)$]3	Культуральная среда эндотелия, астроцитомы и других нормальных и трансформированных клеток
IX	$\alpha_1(IX)$ $\alpha_2(IX)$ $\alpha_3(IX)$	Хрящи, межпозвонковые диски, стекловидное тело
X	[$\alpha_1(X)$]3	Хрящи, костные мозоли
XI	$\alpha_1(XI)$ $\alpha_2(XI)$ $\alpha_3(XI)$	Хрящи, межпозвонковые диски, стекловидное тело
XII	[$\alpha_1(XII)$]3	Сухожилия эмбрионов
XI V	Содержит две короткие трехспиральные цепи, разделенные неколлагеновым сегментом и N-терминальный глобулярный фрагмент	Встречается в большинстве тканей, содержащих коллаген I типа

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ,
СЕКРЕТИРУЕМЫЕ МАКРОФАГАМИ
(по М.С.Ломакину, 1990)

I. Полипептидные гормоны

1. Интерлейкин-1 α (ИЛ 1 α , IL 1 α)
2. Интерлейкин-1 β (ИЛ 1 β , IL 1 β)
3. Интерферон- α (ИНФ- α , INF- α)
4. Интерферон- γ (ИНФ- γ , INF- γ)
5. Макрофаготделенный ростовой фактор (МОРФ, MDGF)
6. Колониестимулирующий фактор-Г/М (КСФ-Г/М, CSF-G/M)
7. Колониестимулирующий фактор-Г (КСФ-Г, CSF-G)»
8. Трансформирующий ростовой фактор (ТРФ, TRF)
9. Тимозин B4
10. Фибробластактивирующий фактор (ФАФ, FAF)
11. Фибробластростовой фактор (ФРФ, FRF)
12. Тромбоцитотделенный ростовой фактор (ТОРФ, PDGF)
13. Фактор с инсулинподобной активностью (ИПАФ, ILA)
14. Фактор, индуцирующий моноцитоз (ФИМ, IMF)
15. Эритроидный колониепотенцирующий фактор (ЭКПФ, ECPF)
16. Эритропоэтин
17. β -Эндорфин
18. Адренокортикотропный гормон (АКГ, АСТН)
19. Плазмоцитомный ростовой фактор (ПРФ, PGF)
20. Нейтрофилактивирующий фактор (НАФ, NAF)

II. Ферменты

Нейтральные протеиназы

- { 21. Активатор плазминогена
22. Ангиотензин-конвертаза
23. Коллагеназа
24. Эластаза

Липазы

- { 25. Липопротеин-липаза
26. Фосфэлипаза

Лизосомальные кислые гидролазы

- { 27. Протеиназа
28. Гликозидаза
29. Липаза
30. Рибонуклеаза
31. Фосfatаза
32. Сульфатаза

Глюкозаминидаза

- { 33. Лизоцим

Диаминаза

- { 34. Аргиназа

Кальцийзависимые серо-содержащие ферменты

- { 35. Трансглютаминаза
36. Фактор XIII (зимоген)

III. Ингибиторы ферментов и цитокинов

Ингибиторы протеиназ

- { 37. α₂-Макроглобулин
38. α₁-Антипротеаза
39. Ингибиторы плазминогенного активатора
40. Ингибиторы плазмина
41. Ингибитор коллагеназы

Ингибиторы фосфолипаз

- { 42. Липомодулин (макрокортины)
43. Ингибиторы ИЛ 1

IV. Компоненты комплемента

- 44. C1
45. C1q
46. Cq/C1
47. C1INH
48. C2
49. C3
50. C4
51. C5
52. C6
53. C7
54. C8
55. C9
56. Фактор I (инактиватор C3b/C4b)
57. Фактор H (β1H)
58. Фактор B
59. Фактор D
60. Фактор P (пропердин)
61. C3a
62. C3b
63. C5a
64. Bb

Активные фрагменты, секрециируемые макрофагальными протеиназами

V. Факторы коагуляции

Внутренний путь

- 65. IX, X, V

Внешний путь

- 66. Протромбин

- 67. VII

- 68. Тканевый фактор, протромбиназа

- 69. Активатор плазминогена

- 70. Ингибиторы плазминогенного активатора

- 71. Ингибиторы плазмина

VI. Белки внеклеточного матрикса и клеточной адгезии

72. Фибронектин
73. Желатинсвязывающий протеин (ММ $95 \cdot 10^3$)
74. Транскобаламин II
75. Трансферрин
76. Кислый изоферритин
77. Тромбоспондин
78. Хондроитинсульфатные протеоглюканы

VII. Другие связывающие белки

79. Аполипопротein E
80. Липидный передающий белок
81. Авидин

VIII. Биоактивные олигопептиды

82. Глутатион

IX. Биоактивные липиды

Циклооксигеназные продукты

83. Простагландин Еα
84. 6-оксопростагландин Рю
85. Простациклин
86. Тромбоксан
87. Лейкотриен В4
88. Лейкотриен С
89. Лейкотриен О
90. Лейкотриен Е
91. Факторы, активирующие тромбоциты
92. 5-гидроксизйкозотетраеновая кислота
93. Моногидроксизйкозотетраеновая кислота
94. Дигидроксизйкозотетраеновая кислота
95. Тромбоцитактивирующий фактор (1-0-алкил-ацетил-sn-глицерид-3-fosфорилхолин)

Липоксигеназные продукты

X. Стероидные гормоны

96. 1 α 25-Дигидроксивитамин D3

XI. Пуриновые и пиримидиновые продукты

97. Тимидин
98. Урацил
99. Мочевая кислота
100. Деоксицитидин
101. Неоптерин (2-амино-4-оксо-6-тригидрокси-пропил-птеридин)

XII. Реакционноспособные метаболиты кислорода

102. Супероксид
103. Гидроксильный радикал
104. Пероксид водорода
105. Гипогаловые кислоты
106. Реактивные азотистые продукты: нитриты, нитраты

XIII. Факторы, регулирующие, усиливающие или угнетающие репликацию и дифференцировку

107. Альвеолярмакрофагальный ростовой фактор
108. Эпидермальный клеточный тимоцитактивирующий фактор (ЭКТАФ, ECTAF)
109. Факторangiогенеза (ФА, AF)
110. Хемотаксический факторнейтрофилов (ХФН, NCF)
111. Фактор, угнетающий синтез белка в других клетках
112. Дифференцировочный фактор (ДФ, D-f)
113. Макрофагальный растворимый фактор (МРФ, MSF)
114. Моноцитныйцитотоксический фактор (МЦФ, MCF)
115. Опухолевый некротический фактор (ОНФ, TNF)
116. Опухолевыйцитотоксический фактор (ОЦФ, TCF)
117. Цитотоксический фактор (ЦФ, CF)

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев Ю.И., Горячкина В.А. Кожа и ее производные: Учебное пособие. – М.: Московская медицинская академия, 1996. – 52 с.
2. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. – М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 278 с.
3. Быков В.Л. Дендритные антигеннапредставляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме при патологических состояниях // Архив патологии. – 1996. – Вып. 2. – С. 71–75.
4. Вавилов А.М., Лезвинская Е.М. Иммунокомпетентные структуры кожи и их роль в развитии первичных кожных лимфом // Архив патологии. – 1996. – Вып. 2. – С. 71–75.
5. Гистология (введение в патологию): Учебник. / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельышева – М.: ГЭОТАР, 1997. – 960 с.
6. Гистология: Учебник. / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5-е изд. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
7. Гребенюк В.Н. Наружные кортикостероиды в лечении атопического дерматита // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, – № 3. – С.120-123.
8. Данилов Р.К., Графова Г.Я., Хилова Ю.К.и др. Жизнеспособность и гибель клеток в раневом гистогенезе // Физиологические и клинические проблемы апоптоза: Труды ВМедА / Под ред. В.С. Новикова, В.Н. Цыгана. – СПб., 1998. – Т. 246. – С. 21-44.
9. Данилов Р.К., Хилова Ю.К., Русакова С.Э. Морфофункциональные особенности регенерации соединительной ткани дермы крыс после огнестрельного повреждения // Морфология. – 1997. – Вып. 1. – С. 70-74.
10. Довжанский С.И., Румянцев С.Н. Конституциональная мозаичность организма и ее проявления в кожной патологии // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 3. – С.43-44.
11. Ефимов Е.А., Букина Т.В. О перестройке регенераторов дермального типа у крыс // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1990. – Вып. 10. – С. 432-434.
12. Ефимов Е.А. Характеристика полноты регенерации кожи // Морфология. – 2000. – № 3. – С. 45.
13. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. – СПб.: – СОТИС, 1994. – 235 с.
14. Зверьков Н.В., Виноградов В.А., Аруин Л.И. Тучные клетки и клетки, вырабатывающие эндорфины // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1985. – Т.98, №11. – С. 621-624.
15. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р., Гонтмахер В.М. Гистофизиология тканевых лейкоцитов. – Ташкент: ФАН, 1986. – 20 с.
16. Крстич Р.В. Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека. – СПб: СОТИС, 2001. – 536 с.
17. Кожа (строение, функция, общая патология и терапия) / Под ред. А.М.Чернуха, Е.П.Фролова. – М.: Медицина, 1982. – 336 с.
18. Кожные и венерические болезни: Рук-во для врачей, в 4-х т. – Т.1 / Под ред Ю.К. Скрипкина. – М.: Медицина, 1995. – 576 с.
19. Кононов А.В., Мальков П.Г., Поморгайлло Е.Г. Методы исследования биопсий: методическое руководство для врачей. – Омск: Диагностический центр, 1998. – 48 с.
20. Кормейн Р.Х., Астар С.С. Иммунология и болезни кожи. – М.: Медицина, 1983. – 361 с.
21. Карлсон Б.М. Регенерация. – М.: Наука, 1986. – 296 с.
22. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация. – Л.: Медицина, 1984. – 232 с.
23. Колпаков Ф.И. Проницаемость кожи. – М.: Медицина, 1973. – 208 с.
24. Логгинов С.В., Арий Е.Г., Байтингер В.Ф. Патологические кожные рубцы. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2004. – 140 с.
25. Литт Дж. З. Ваша кожа от макушки до пят: Пер. с англ. – Вильнюс: Полина, 1998. – 87 с.
26. Ломакин М.С.Иммунобиологический надзор. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
27. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. - Новосибирск: Наука, 1989. – 343 с.
28. Мяделец О.Д., Адаскевич В.П. Функциональная морфология и общая патология кожи. – Витебск: Изд-во Витебского мед. ин-та, 1997. – 271 с.
29. Мяделец О.Д. Клеточные механизмы защитных функций кожи и их нарушения при кожной патологии. – Витебск: Изд-во Витебского гос. мед. университета, 2000. – 283 с.
30. Михайлов И.Н. Структура и функция эпидермиса. – М.: Медицина, 1979. – 240 с.
31. Нобл У.К. Микробиология кожи человека: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – 496 с.
32. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. Фармакологические свойства биологически активных форм витамина А // Ретиноиды, 1995. – № 2. – С. 12-28.
33. Ноздрин В.И., Земсков В.М., Волков Ю.Т. Иммуноморфологические аспекты действия витамина А. – М.: Изд-во ЗАО ФНПП «Ретиноиды», 2004. – 104 с.
34. Ноздрин В.И., Альбанова В.И., Сазыкина Л.Н. Морфогенетический подход к лечению угрей ретиноидами. – М.: Изд-во ЗАО ФНПП «Ретиноиды», 2005. – 151 с.
35. Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. 13-цис-ретиноевая кислота, как средство лечения акне // Архив патологии, 1995. – № 3. – С. 9-18.
36. Персина И.С. Клетки Лангерганса – структура, функция, роль в патологии // Архив патологии, 1985. – Т. 47. – С. 86-93.
37. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих. – М.: Наука, 1988. – 279 с.
38. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. – М.: Медицина, 1985. – 528 с.
39. Руководство по гистологии. В 2 т. – Т. I. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 495 с.

40. Руководство по гистологии. В 2 т. – Т. II. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 735 с.
41. Раны и раневая инфекция / Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.
42. Соколов В.Е., Скурат Л.Н., Степанова Л.В. и др. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих. – М.: Наука, 1988. – 279 с.
43. Скрипкин Ю.К., Лезинская Е.М. Кожа – орган иммунной системы // Вестник дерматологии и венерологии. – 1989. – № 10. – С. 14-18.
44. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Онихомикозы: на пути к решению проблем // Consilium medicum. – 2003. Т. 5. – № 3. – С. 128-136.
45. Сергеев Ю. В., Сергеев А.Ю. Онихомикозы. Грибковые инфекции ногтей. – М.: ГЭОТАР Медицина, - 1998. – 244 с.
46. Скрипкин Ю.К., Чирченко М.А., Васильев А.В. Влияние блокаторов кальциевых каналов на клетки волоссяного фолликула в культуре / Вестник дерматологии и венерологии. – 1998, – № 6, – С.56-58.
47. Семченко В.В., Барашкова С.А., Артемьев В.Н. Гистологическая техника: Учебное пособие. – 2-е изд., стереотип. – Омск: Омская медицинская академия, 2003. – 152 с.
48. Фитцпатрик Д.Е. Дерматология: атлас-справочник / Пер. с англ. / Под ред. Е.Р. Тимофеевой. – М.: Практика, 1999. – 1088 с.
49. Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии - М.-СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 1999. – 512 с.
50. Харитонова Е.А. Особенности reparативной регенерации в условиях применения гиалуроновой кислоты // Морфология, 1996. – № 2. – С. 100.
51. Хэм А., Кормак Д. Гистология: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – Т. 4. – 254 с.
52. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1975. – 455 с.
53. Чернух А.М. Воспаление. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
54. Шубникова Е.А. Эпителиальные ткани: Учебное пособие. – М.: Изд-во МГУ, 1996. – 256 с.
55. Шахламов В.А. Капилляры. – М.: Медицина, 1971. – 200 с.
56. Шиляева Л.В. Цитоархитектоника и межклеточные взаимодействия при посттравматической регенерации эпидермиса // Арх. анатомии ОМИИ, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 87, № 11. – С. 82-88.
57. Юрина Н.А., Радостина А.И. Кожа и ее производные. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 1996. – 58 с.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
ГЛАВА I. Гистофизиология кожи	4
1. Основные функции кожи	5
2. Эпидермис	7
2.1. Кератиноциты	10
2.2. Дендритные клетки эпидермиса (клетки Лангерганса и клетки Гринстейна)	21
2.3. Меланоциты	23
2.4. Клетки Меркеля	28
2.5. Лимфоциты	30
3. Дермо-эпидермальный контакт	33
4. Дерма	37
4.1. Эмбриональный гистогенез дермы	37
4.2. Организация коллагеновых и эластических структур дермы	39
4.3. Особенности волокнистого состава сосочкового и сетчатого слоев дермы	44
4.4. Основное вещество дермы	46
4.5. Клеточный состав соединительных тканей дермы	50
Фибробlastы	50
Макрофаги (гистиоциты)	54
Меланоциты	59
Тучные клетки	59
Базофильные лейкоциты	63
Эозинофильные лейкоциты	65
Нейтрофильные лейкоциты	70
Лимфоциты	73
Жировые клетки	76
Адвентициальные клетки	77
5. Кровеносная и лимфатическая системы кожи	78
6. Иннервация кожи и ее производных	90
6.1. Эфферентная иннервация кожи	91
6.2. Чувствительная иннервация кожи	92
7. Участие структур кожи в воспалении	98
8. Участие структур кожи в иммунных реакциях	106
8.1. Участие кератиноцитов в иммунных реакциях	107
8.2. Роль клеток Лангеранса в иммунных реакциях кожи	108
8.3. Участие в иммунных реакциях макрофагов дермы и гиподермы	109
8.4. Участие лимфоцитов кожи в иммунных реакциях	111
8.5. Участие гранулоцитов в иммунных реакциях	113
9. Заживление кожных ран	115

ГЛАВА II. Гиподерма	123
ГЛАВА III. Производные кожи	131
1. Потовые железы	131
1.1. Мерокриновые потовые железы	132
1.2. Апокриновые потовые железы	137
2. Сальные железы	140
3. Волосы	144
3.1. Эмбриональное развитие структур волоса	145
3.2. Циклическая активность волосяных фолликулов, скорость роста волос	148
3.3. Строение волосяного фолликула	152
3.4. Структура и пигментация волос. Трихографика	156
3.5. Мышца, поднимающая волос	159
4. Ногти	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	168
ПРИЛОЖЕНИЕ	169
ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА	184

Ноздрин Владимир Иванович
Барашкова Светлана Алексеевна
Семченко Валерий Васильевич

КОЖА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Учебное пособие

Омск-Орел
2005

Отпечатано с электронного носителя
кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Омской государственной медицинской академии

Редактор В.В. Семченко

Рисунки и компьютерная верстка
С.А. Барашковой

Заказ 449. Сдано 09.02.05. Подписано в печать 18.04.05.
Усл. печ. л. 11,16. Тираж 500.
Омская областная типография. 644070, г. Омск, ул. Декабристов, 37.