

(2,4×1,5; 2,2×1,4; 1,0×0,8 и 0,9×0,4 см) с четкими неровными контурами, с нарушенной кортикомедуллярной дифференцировкой, со смешанной васкуляризацией (рис. 2). Заключение: лимфаденопатия справа.

Маммография: картина фиброзно-кистозной мастопатии.

Консультация маммолога: при УЗИ лимфатических узлов выявлены увеличенные лимфатические узлы с нарушенной кортикомедуллярной дифференцировкой, со смешанной васкуляризацией и нарушенным соотношением длины и ширины лимфатического узла (более 1,5). Необходимо дообследование с целью исключения новообразований.

Консультация онколога-маммолога: фиброзно-кистозная мастопатия. Данных, указывающих на наличие новообразования в области молочных желез, нет.

Консультация инфекциониста: лимфоретикулез доброкачественный.

В результате обследования поставлен клинический диагноз фелиноза.

Проведено лечение: эритромицин 500 мг 4 раза в день в течение 14 дней. После лечения папула на коже правого предплечья регрессировала, лимфатические узлы уменьшились до 1 см в диаметре.

Интерес данного случая состоит прежде всего в редкости развития дерматоза у взрослых лиц. Кроме того, особенности клинической картины заболевания (локализация процесса и реакция лимфатических узлов) потребовала проведения дополнительных исследований и дифференциальной диагностики с целью исключения онкопатологии молочных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Batts Sh., Demers D.M.* Spectrum and treatment of cat-scratch disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23(12): 1161—2.
2. *Zangwill K.M., Hamilton D.H., Perkins B.A., Regnery R.L., Plikaytis B.D., Hadler J.L., et al.* Cat scratch disease in connecticut. Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(1): 8—13.
3. *Jerris R.C., Regnery R.L.* Will the real agent of cat-scratch disease please stand up? *Annu. Rev. Microbiol.* 1996; 50: 707—25.
4. *Rolain J.M., Brouqui P., Koehler J.E., Maguina C., Dolan M.J., Raoult D.* Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(6): 1921—33.
5. *Sanguinetti-Morelli D., Angelakis E., Richet H., Davoust B., Rolain J.M., Raoult D.* Seasonality of cat-scratch disease, France, 1999—2009. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(4): 705—7.
6. *Иванов О.Л., ред.* Кожные и венерические болезни. Справочник. М.: Медицина; 2007: 37—8.
7. *Tsukahara M.* Cat-scratch disease in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2002; 8(4): 321—5.
8. *Canthers H.A.* Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1200 patients. *Am. J. Dis. Children.* 1985; 139(11): 1124—33.
9. *Klotz S.A., Ianas V., Elliott S.P.* Cat-scratch disease. *Am. Family Physician.* 2011; 83(2): 152—5.
10. *Cunningham E.T., Koehler J.E.* Ocular bartonellosis. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130(3): 340—9.
11. *Ridder G.J., Boedeker C.C., Technau-Ihling K., Grunow R., Sander A.* Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(6): 643—9.
12. *Rolain J.M., Chanet V., Laurichesse H., Lepidi H., Beytout J., Raoult D.* Cat scratch disease with lymphadenitis, vertebral osteomyelitis and spleen abscesses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 990(1): 397—403.
13. *Tsujino K., Tsukahara M., Tsuneoka H., Ichihara K., Furuya T., Kawachi S., Oga A., Sasaki K.* Clinical implication of prolonged fever in children with cat-scratch disease. *J. Infect. Chemother.* 2004; 10(4): 227—33.
14. *Maman E., Bickels J., Ephros M., Parad D., Comaneshter D., Metzker-Cotter E.* Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(12): 1535—40.
15. *Labalette P., Bermond D., Debes V., Savage C.* Cat-scratch disease neuroretinitis diagnosed by a polymerase chain reaction approach. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132(4): 575—6.
16. *Wong M.T., Dolan M.J., Lattuada C.P., Reqnery R.L., Garcia M.L., Mokulis E.C., et al.* Neuroretinitis, aseptic meningitis, and lymphadenitis associated with *Bartonella* (*Rochalimaea*) *henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21(2): 352—60.

Поступила 06.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 612.792.014

Современные представления о структуре и функциях эпидермиса

С.Л. Кузнецов¹, В.Л. Горячкина¹, Д.А. Цомартова¹, В.А. Заборова², О.А. Луцевич³

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. С.Л. Кузнецов); ²кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины (зав. — проф. Е.Е. Ачкасов); ³кафедра терапии и профболезней (зав. — проф. Н.А. Мухин) ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Приведены современные данные о защитной функции кожи, процессах кератинизации, происходящих в эпидермисе.

Ключевые слова: функции кожи, эпидермис, кератинизация

Сведения об авторах:

Кузнецов С.Л. — член-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф.; Горячкина В.Л. — канд. биол. наук, доцент; Цомартова Д.А. — канд. мед. наук, ст. преподаватель; Заборова В.А. — канд. мед. наук, доцент; Луцевич О.А. — интерн.

MODERN CONCEPTS ON THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE EPIDERMIS AND DERMA

S.L.Kuznetsov, V.L.Goryachkina, D.A.Tsomartova, V.A.Zaborova, O.A.Lutsevich

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

*Modern data on the defense function of skin and keratinization processes in the epidermis are presented.*Key words: *skin functions, epidermis, keratinization*

Главной функцией кожи является защитная, она состоит в формировании проницаемого барьера между окружающей средой и внутренней средой организма. Кожа защищает организм от проникновения патогенных микроорганизмов и УФ-излучения, механических и химических повреждений, а также предотвращает потери воды и электролитов. В большей степени за барьерные свойства кожи отвечает роговой слой эпидермиса, который имеет различную толщину. Толщина эпидермиса толстой кожи (ладони и ступни) примерно 0,4—0,6 мм, в то время как эпидермис тонкой кожи (волосистая часть головы) составляет 75—150 мкм [1].

Структура эпидермиса

Эпидермис представлен несколькими слоями клеток: базальным, шиповатым, зернистым, блестящим, который присутствует только в коже ладоней и ступней, и роговым. Эпидермис — это система постоянно обновляющихся клеток, в которых происходит специфическая дифференцировка — кератинизация. Кератиноциты составляют основную массу (95%) эпидермальных клеток [2].

Структурная организация кератиноцитов меняется от базального к роговому слою. Базальные клетки низкие и имеют цилиндрическую форму. В них много свободных рибосом, митохондрий, относительно слабо развиты гранулярная цитоплазматическая сеть, аппарат Гольджи. Наличие в цитоплазме базальных кератиноцитов, свободных и связанных рибосом обуславливает отчетливую базофилию клеток базального слоя при окрашивании гематоксилином и эозином. Вышеописанные ультраструктурные признаки свидетельствуют об активном участии базальных клеток в синтезе кератина и подготовке к синтезу других специфических белков. В этих клетках обнаруживают меланосомы и небольшое количество промежуточных филаментов (тонофибриллы), диаметр которых в базальном слое не превышает 3,5—4,5 нм, в дальнейшем их диаметр увеличивается до 9—10 нм. Филаменты состоят из кератина, причем в ходе дифференцировки от базального к роговому слою клетки синтезируют различные кератины. Базальные клетки синтезируют кератин молекулярной массой 50/58 кД, шиповатые — молекулярной массой 56,5 кД, в роговом слое — 64/58 кД. Кератины рогового слоя имеют больше S=S сшивков, поэтому у них высокая прочность и нерастворимость. Эмбриональный кератин имеет молекулярную массу, равную 40/56 кД. Кератиноциты базального слоя связаны между собой десмосомами, к которым подходят тонофибриллы, последние присоединяются к десмосомальному диску. У человека описаны также щелевидные контакты — некусы. Базальная часть клеток контактирует с базальной мембраной с помощью полудесмосом [3, 4].

В базальном слое располагаются стволовые клетки, находящиеся в G0-периоде. При делении часть клеток превращается в переходные клетки, другая часть клеток остается в G0-периоде. Причем многие клетки остаются в этом периоде длительное время. Показано, что в эпидермисе и волосных фолликулах стволовые клетки могут находиться в покое в течение 8—10 нед. Цитоплазма стволовых клеток заполнена свободными рибосомами, митохондриями и меланосомами. Кроме того, в этих клетках мало кератиновых филаментов, а ядерный хроматин распределен диффузно [5].

Однако морфологические признаки не позволяют провести четкую границу между стволовыми и переходными клетками. Поэтому для идентификации стволовых клеток предложены несколько маркеров: кератин 19, интегрин B1, внутриклеточный белок p63. Предполагаемые стволовые клетки экспрессируют высокий уровень интегрин α_6 , входящего в комплекс десмосом, и низкий уровень маркера клеточной поверхности (рецептор трансферрина, который распознается моноклональными антителами 10 G7) [6, 7].

Показано, что клетки с фенотипом α_6 10G7 представляют собой эпидермальные стволовые клетки, составляющие 8% базальных кератиноцитов [8]. В настоящее время на стволовых клетках обнаружены рецепторы к витамину D. Однако все известные в настоящее время маркеры не позволяют с полной точностью отличать стволовые клетки от переходных [9].

Переходные клетки (в них заметно больше тонофибрилл) могут сразу приступить к дифференцировке, а могут проделать 2—4 деления, переходя в супрабазальное положение. В таком случае на препарате обнаруживают митотические фигуры в самом нижнем участке шиповатого слоя, что происходит довольно редко. Большинство переходных клеток, занимая супрабазальное положение, утрачивают способность к делению и приступают к дифференцировке в шиповатом слое. Выйдя из базального слоя, кератиноциты увеличиваются в размере и приобретают полигональную форму. Между клетками с помощью интердигитаций и десмосом (800—2000 в каждой клетке) устанавливаются прочные связи. Необходимо отметить, что межклеточная адгезия обусловлена наличием специфических адгезивных белков, среди них десмоглейн, прикрепляющийся к плакоглобину, а также десмоколин, прикрепляющийся к десмоплакину. Плакоглобин и десмоколин — адгезивные подплазмолеммальные белки, к которым прикрепляются тонофибриллы в области десмосом. Помимо указанных выше белков в подплазмолеммальной пластинке десмосом находится еще и десмокальмин, который также принимает участие в прикреплении кератиновых (промежуточных) филаментов к цитоплазматической пластине [10].

Толщина шиповатого слоя различна: 3—4 ряда клеток в тонкой коже волосистой части головы и до 10 и более в коже ладоней и подошв. Ультраструктура шиповатых кератиноцитов сходна с ультраструктурой базальных, но отличается от последней более развитой системой тонофиламентов, которые, с одной стороны, идут к многочисленным десмосомам, с другой — формируют специфическую сеть в цитоплазме. Одной из особенностей этой сети является своеобразное расположение тонофибрилл вокруг ядра. Подобная ориентация тонофибрилл вокруг ядра, по-видимому, защищает ядро от смещений и сдавливания, а также обеспечивает равномерное распределение нагрузок между клетками. В верхних участках шиповатого слоя клетки постепенно уплощаются, их длинная ось располагается параллельно поверхности кожи. В этих кератиноцитах появляются специфические гранулы, имеющие различное название: кератиносомы, ламеллярные тельца, гранулы Одланда. Это плотные гранулы, чаще овальных очертаний, их длина достигает 300—400 нм, диаметр — 100—150 нм. Кератиносомы окружены элементарной биологической мембраной. При электронной микроскопии в них выявляют чередующиеся темные и светлые пластинки. Эти ламеллярные тельца содержат керамиды, гликолипиды, фосфолипиды, свободный стерин, ряд гидролитических ферментов, а также антимикробные пептиды [11]. Как правило, кератиносомы располагаются по всей цитоплазме более или менее равномерно, но в клетках следующего слоя, называемого зернистым, количество гранул Одланда заметно увеличивается, а также отмечаются их подплазмолеммная локализация.

Зернистый слой представлен 2—3 рядами овальных клеток (в толстой коже 5—6 рядов). Свое название этот слой получил благодаря наличию кератогиалиновых гранул, которые хорошо видны под световым микроскопом. Эти гранулы содержат богатый гистидином белок — филаггрин, способствующий агрегации и стабилизации тонофиламентов (от *англ.* filament — филамент, *aggregate* — собирать вместе, *in* от *лат.* суффикса, указывающего на отношение к чему-либо).

При электронно-микроскопическом изучении кератогиалиновые гранулы выглядят как участки тонофиламентов, погруженных в мелкозернистый матрикс, окруженный свободными рибо-

сомами. Помимо синтеза филагтрина зернистые кератиноциты синтезируют еще ряд специфических белков, среди них кератолинин (от *греч.* keratolinios — выстилать изнутри). Этот белок накапливается под плазмолеммой, утолщая ее до 150 нм. Другой белок, который тоже откладывается под плазмолеммой, был назван инволюкрином (от *лат.* involutum — оболочка). В дальнейшем был обнаружен белок, несколько отличающийся по молекулярной массе и аминокислотному составу, который получил название лорикрин. Функционально эти белки идентичны.

После формирования утолщенной оболочки, высланной изнутри кератолинином и другими белками, в зернистых кератиноцитах происходит ряд важных событий, характерных только для процесса кератинизации. В верхних клетках зернистого слоя гранулы Одланда (кератиносомы), располагающиеся под оболочкой, путем экзоцитоза выбрасывают ламеллярные компоненты в межклеточное пространство, способствуя тем самым появлению в межклеточном пространстве липидов. Причем сигналом для секреции кератиносом является изменение концентрации кальция [12].

Липиды принимают участие в создании водонепроницаемого барьера в связывании клеток между собой, а также в процесс слушивания. Гидролитические ферменты, выделяемые лизосомами, способствуют разрушению ядер, митохондрий, аппарата Гольджи и других органелл; не разрушают подплазмолеммальный слой, состоящий из кератолина и других белков, и тонофиламенты. На электронных микрофотографиях таких клеток можно увидеть кератиновые филаменты, окруженные электронно-плотным матриксом, состоящим из филагтрина. Подобные клетки, лишённые ядер и других органелл, и составляют блестящий слой эпидермиса ладоней и подошв.

После описанных выше преобразований кератиноциты еще больше уплотняются и приобретают форму тетрадекаэдра (четырнадеcatiгранник). Такая форма клеток обеспечивает наиболее компактную укладку их в столбики, не оставляя свободных промежутков, что способствует повышению защитной функции эпидермиса. В этих клетках постепенно происходит ряд биохимических преобразований. Во-первых, изменяется сам кератин. Между отдельными пептидами и внутри каждого из них образуются дисульфидные связи, которые обуславливают нерастворимость кератина. Во-вторых, в глубокой зоне рогового слоя начинается разрушение филагтрина, так как в верхних отделах рогового слоя филагтрин не обнаруживают. Катаболизм филагтрина приводит к образованию гистидина и уриконовой кислоты, которая защищает кожу от УФ-лучей, поглощая их. Кроме того, в процессе катаболизма филагтрина образуются вещества, обладающие большой гигроскопичностью и обеспечивающие тем самым сохранение воды в верхних слоях эпидермиса даже в условиях повышенной сухости окружающей среды.

Заметная перестройка происходит с кератолинином и другими белками. Так, под действием трансглутаминазы кератолинин оказывается сшитым гамма-глутамил-лизиновой связью, поэтому утолщенную оболочку корнеоцитов нередко называют маргинальной полосой или поперечно-сшитой оболочкой, причем треть поперечно-сшитой оболочки представлена лорикрином. В состав этой оболочки входят белок клатин, а также ряд пролинбогатых белков [13, 14]. Таким образом, роговой слой эпидермиса представлен вышеописанными четырнадцатигранниками — корнеоцитами.

В толстой коже роговой слой может состоять из 15—20 слоев клеток, а в тонкой — из 3—4. Между клетками располагается межклеточный «цемент», состоящий из смеси полярных липидов, у которых молекула имеет две части: гидрофильную и гидрофобную. В количественном отношении из полярных липидов больше всего керамидов (примерно 25%), затем следует холестерин (19%) и сульфат холестерина (2%). Кроме полярных липидов в роговом слое присутствуют свободные жирные кислоты (около 26%) и фосфолипиды (7%) [15].

Особенностью полярных липидов является способность их образовывать бислойные пузырьки, напоминающие липосомы. В определенных условиях такие пузырьки превращаются в плоские диски и сливаются друг с другом, образуя мембраноподобные структуры, гидрофильные снаружи и гидрофобные изнутри. В межклеточном пространстве рогового слоя эти мембраны

объединяются в многослойные пласты, сшитые друг с другом и корнеоцитами. Особую роль играют линолевая и линоленовая кислоты, которые входят в состав ацилцерамидов. Длинные полиненасыщенные хвосты линоленовой кислоты встраиваются в соседние пласты и играют роль «заклепок» между липидными пластами. Кроме того, длинные хвосты этой кислоты обеспечивают прикрепление (сшивку) липидных пластов межклеточного пространства с утолщенной оболочкой корнеоцитов.

Таким образом, ацилцерамиды играют роль своеобразных «заклепок» в многослойных липидных пластах межклеточного пространства, а также обеспечивают сцепление корнеоцитов. Поэтому при недостатке ацилцерамидов происходит расслоение мембраноподобных структур. С помощью электронной микроскопии показано, что при дефиците линолевой и линоленовой кислот в роговом слое встречаются участки, полностью лишённые липидов, в то время как в других участках наблюдается их избыток. Нарушается не только проницаемость рогового слоя, но и нормальная дифференцировка кератиноцитов, что приводит к сухости кожи.

Липидный профиль межклеточного пространства рогового слоя изменяется по направлению к поверхности. На границе зернистого и рогового слоев доминируют полярные липиды (фосфолипиды и глюкозилцерамиды). Жирно-кислотные хвосты липидов на этом уровне не очень длинные. В средних и верхних слоях рогового слоя полярные липиды отсутствуют, зато появляются керамиды с насыщенными длинными цепями, которые формируют практически безводные структуры. Изменения строения липидной прослойки происходят благодаря ферментам, выделяемым клетками зернистого слоя в межклеточное пространство. Так, фосфолипаза А участвует в деградации фосфолипидов, а β -глюкозилцерабролидаза отщепляет сахар от глюкозилцерамида и превращает его в керамид.

Функция эпидермиса

Таким образом, в процессе кератинизации образуется роговой слой, состоящий из безъядерных клеток, заключенных в межклеточное вещество и постоянно слушающихся. Показано, что с эпидермиса человека, весящего 100 г, ежедневно удаляется 0,5—1 г кератиноцитов [16]. В эпидермисе существует строгое динамическое равновесие между количеством слушающихся и делящихся базальных кератиноцитов.

Экспериментально доказано, что это равновесие зависит от внешних и внутренних факторов. Так, при усилении трения и удалении рогового слоя повышается пролиферативная активность базальных клеток. В норме деление базальных кератиноцитов происходит каждые 200—400 ч. Полагают, что процессы десквамации заложены в программе кератинизации, они строго координированы, регулируются и связаны с когезией клеток [17, 18].

Одним из главных событий в процессе десквамации является протеолиз, в котором участвует ряд протеолитических ферментов (химотрипсин, трипсин и другие) и разрушающиеся десмосомы. Полагают также, что десквамация связана с десульфатированием холестеролсульфата под действием стероидсульфатазы, кислых липаз и керамидаз, выделяемых кератиносомами, разрушением цементирующего межклеточного вещества, что облегчает десквамацию [19, 20].

Кроме того, десквамация связана с такими факторами, как кислотность среды, окислительное повреждение белков, с ингибиторами протеаз, а также с составом межклеточного вещества рогового слоя. Показано, что сульфат холестерина ингибирует протеазы рогового слоя [21]. Продолжительность жизненного цикла кератиноцитов изменяется при заболеваниях кожи, сопровождающихся нарушением кератинизации. Например, при ихтиозе наблюдают задержку отторжения роговых клеток и повышенные адгезивности клеток рогового слоя. В основе этих изменений нарушение активности специфических ферментов кератинизации — протеаз, участвующих в деградации десмосом [22].

Основные морфологические изменения (гиперкератоз, истончение шиповатого слоя и зернистого слоев) обусловлены, по-видимому, дефектом белков, принимающих участие в кератинизации, что может быть результатом неправильной последовательности аминокислот в полипептидной цепи, потери одного из ее компонентов или изменения количества.

Кератинизация — главная, но отнюдь не единственная функция кератиноцитов. Как уже было описано выше, в эпидермисе из предшественников под действием УФ-лучей образуется витамин D₃. Однако кожа — это орган, который не только отвечает за синтез витамина D₃, но и мишень, где происходит активный метаболизм витамина D₃. Как выяснилось, витамин D₃ является триггером дифференцировки — вызывает синтез из предшественников кератолитина. Более того, показано, что витамин D₃ модулирует рост эпидермиса, кератинизацию, а также оказывает положительное действие на течение псориаза [23]. Интересно отметить, что под действием УФ-лучей кератиноциты освобождают фактор некроза опухоли (TNF), который, как известно, вызывает апоптоз [24]. Кроме того, солнечные лучи модулируют синтез кератиноцитами интерлейкина (IL-1), вызывают их пролиферацию и миграцию [25].

Кератиноциты активно утилизируют тимидин, необходимый для циркуляции из сосочкового слоя, а также при деградации клеток зернистого слоя. Благодаря высокой активности тимидинфосфорилазы кератиноциты способны катаболизировать тимидин до тимина [26]. Кератиноциты принимают активное участие в метаболизме стероидных гормонов, которые, в свою очередь, контролируют их пролиферацию и дифференцировку [27]. Кератиноциты синтезируют ряд важных митогенов (фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор, эпидермальный фактор роста, а также эндотелин-1). Причем показано, что фактор роста фибробластов работает на ранних этапах репарации, в то время как инсулиноподобный и эпидермальный факторы роста работают и на ранних, и на поздних этапах [28].

Что касается эндотелина-1, то этот митоген вызывает аутокринную пролиферацию кератиноцитов, а также является сильным митогеном для меланоцитов. Кроме того, эндотелин-1 контролирует миграцию меланоцитов, стимулирует активность тирозиназы и образование отростков, через которые меланосомы поступают в кератиноциты. Эндотелин-1 вызывает рост отростков меланоцитов в ответ на УФ-облучение [29, 30].

Следует отметить участие кератиноцитов в синтезе специфического фактора ангиогенеза. Авторы подчеркивают значимость этого фактора как при физиологической регенерации, так и при патологических условиях. Кератиноциты, подобно ретикулярным клеткам тимуса, синтезируют вещества типа тимозина и тимопозтина [31]. Помимо этого, они синтезируют гранулоцитарно-макрофагальный колониястимулирующий, гранулоцитарный колониястимулирующий, моноцитарно-макрофагальный факторы. Наконец, кератиноциты выделяют хемокины, привлекающие в эпидермис клетки Лангерганса и Т-лимфоциты.

Кроме нескольких слоев специализированных клеток кожа человека защищена антимикробными веществами (АМП), по структуре относительно низкомолекулярными протеинами. Наиболее изученными являются 6 классов АМП, 5 из которых продуцируются кератиноцитами. Это β-дефензины, кателицидины, РНКазы 7, псориазин и антилейкопротеаза. АМП оказывают прямое антимикробное действие и инициируют выработку цитокинов. Среди первых описанных пептидов — кателицидин, дисфункцию которого отмечают при атопическом дерматите, псориазе, розацеа и других дерматозах [6, 11]. При облучении кожи УФ-лучами повышается содержание дефензинов и кателицидинов, а главным фактором, регулирующим экспрессию последних является витамин D₃ [32, 33].

Одной из важных функций кератиноцитов является участие в иммунных реакциях. Это обусловлено синтезом большого количества цитокинов. Так, кератиноциты синтезируют IL-1α, связанный с мембраной кератиноцитов, что способствует их участию в представлении антигена. Кератиноциты синтезируют также IL-1β, IL-3, IL-8, IL-15, IL-19 [34]. Необходимо подчеркнуть, что синтезируемый кератиноцитами IL-1 усиливает синтез простагландина (PGE₂) фибробластами сосочкового слоя, который в свою очередь стимулирует пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [35].

Кератиноциты активно включаются в борьбу с патогенами благодаря наличию Toll-подобных рецепторов — TLR₂ и TLR₄. Узнавание кератиноцитами патогенов путем TLR ведет к продукции противовоспалительных цитокинов, среди которых в первую очередь необходимо отметить IL-8, ответственный за

привлечение нейтрофилов, базофилов и лимфоцитов в эпидермис [36]. Более того, кератиноциты обладают рядом черт, сближающих их с антигенпрезентирующими клетками. Они экспрессируют на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС). Это обеспечивает им возможность вовлекать в иммунный ответ Т-хелперы (Th). Таким образом, кератиноциты участвуют в запущенной воспалительной реакции на тех участках, где нарушена целостность кожного барьера.

При повреждении и многих патологических состояниях кератиноциты становятся активированными: они мигрируют, пролиферируют и синтезируют ряд компонентов. Их цитоскелет меняется, изменяется продукция специальных кератиновых белков. Все это проявляется в продукции ростовых факторов [37].

Начало этого цикла связано с выделением кератиноцитами IL-1. Последние проявляют аутокринные свойства, выделяя про- и противовоспалительные и пролиферативные сигналы [38]. IL-1 служит паракринным сигналом для дермальных эндотелиальных клеток, фибробластов, усиливая их миграцию, пролиферацию и синтетическую активность, а также хемоаттрактивным фактором для лимфоцитов, с последующей их миграцией в очаг повреждения. Причем лимфоциты, выделяя интерферон (IFN) γ, вызывают экспрессию синтеза кератина 17, что в свою очередь приводит к сокращению кератиноцитов. Кроме того, IL-1 вызывает пролиферацию и миграцию кератиноцитов [37].

Следует отметить, что активированные кератиноциты продуцируют такие поверхностные клеточные маркеры, как ICAM-1 (intercellular adhesion molecules) и гентегрины (например, орибронектин), которые и вызывают миграцию кератиноцитов. Помимо IL-1 кератиноциты выделяют TNF-1, фактор роста L, трансформирующий IL-3, IL-6, IL-8, последние вызывают пролиферацию и миграцию кератиноцитов, а также хемоаттракцию для лимфоцитов и моноцитов [39].

Как было указано выше, активированные фибробласты пролиферируют, мигрируют, синтезируют межклеточные вещества и выделяют трансформирующий фактор роста, который воздействует на кератиноциты. Получив этот паракринный сигнал, кератиноциты начинают продукцию кератина 5 и кератина 14, т. е. происходят деактивация и возвращение к нормальной дифференцировке.

Таким образом, процессы активации и деактивации, а также изменения экспрессии синтеза кератина контролируются факторами роста и цитокинами, продуцируемыми самими кератиноцитами и окружающими клетками. Обобщая вышеизложенное о клеточном цикле, можно говорить о том, что кератиноциты имеют два пути: дифференцировку и активацию [40].

Клетки неэпидермальной природы

Также в эпидермисе находятся меланоциты, клетки Лангерганса и клетки Грэнштейна, клетки Меркеля и лимфоциты. Подсчитано, что на 1 мм² эпидермиса приходится 93 124 клеток, из них 75 346 — кератиноциты, 1394 — клетки Лангерганса, 1999 — меланоциты. Корнеоциты рогового слоя, состоящего из 16 слоев, насчитывают 17 778 клеток. Причем соотношение меланоцитов к кератиноцитам 1:36, а соотношение клеток Лангерганса к кератиноцитам 1:53 [41].

Меланоциты составляют 10—25% клеток базального слоя. Эти многоотростчатые клетки (мигранты из нервного гребня) отличаются от кератиноцитов отсутствием тонофиламентов и десмосом, наличием особых структур — меланосом, которые содержат меланин (от *греч.* melanos — черный), а также микрофиламенты, обладающие сократительной функцией и участвующие в освобождении меланосом из клетки путем экзоцитоза.

Ключевой аминокислотой в синтезе меланина является тирозин. В меланосомах тирозин под действием тирозиназы трансформируется в диоксифенилаланин (ДОФА), а затем окисляется до дофахинона. На уровне дофахинона процесс продолжится по двум направлениям. В первом случае при присоединении к дофахинону глутатиона или цистеина образуются феомеланины и трихромы, окрашивающие кожу в желтый, красный и насыщенный-красный цвет [40].

Меланосомы располагаются в окоядерной зоне, окружая ядро, защищая тем самым ДНК от повреждающего воздействия

УФ-лучей. По мере созревания меланинов они перемещаются из центральной части меланоцита в его отростки, затем путем экзоцитоза покидают их. В дальнейшем кератиноциты фагоцитируют меланосомы. Подсчитано, что каждый меланоцит функционально связан примерно с 36 кератиноцитами. Эта функциональная группа получила название эпидермальной меланиновой единицы (ЭМЕ). Количество активных ЭМЕ на единицу площади варьирует в разных участках тела, но отношение количества меланоцитов к количеству кератиноцитов остается постоянным. В цитоплазме базальных кератиноцитов меланосомы группируются в комплексы, образуя защитный слой. Кератиноциты в процессе дифференцировки поднимаются к поверхности, перенося захваченный пигмент до рогового слоя.

На количество и распределение меланоцитов влияют множество факторов: пол, возраст, область тела и др. Например, на лице и в области гениталий обнаруживают в наибольшем количестве примерно 1100—1300 клеток на 1 см². Вариации пигментации кожи у людей разных рас зависят от количества, размера и распределения меланосом, а не от количества меланоцитов. Так, меланоциты темнокожих людей могут содержать до 400 меланосом, в то время как у светлокожих их только 100. В белой коже меланосомы располагаются преимущественно в базальном слое. В черной коже меланосомы распределяются по всем слоям эпидермиса с равномерным содержанием меланина внутри каждого кератиноцита.

Кроме указанных факторов, влияющих на степень пигментации, существуют и другие, связанные с регулированием синтеза меланина. Среди них можно отметить естественные факторы, стимулирующие эпидермальную пигментацию: меланоцитстимулирующий гормон, МС-либерин, клеточно-стволовой фактор, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, эндотелин, лейкотриены С₄ и В₄, адренкортикотропный гормон, УФ-лучи [42].

Следует также указать и на экзогенные факторы, стимулирующие меланогенез: рентгеновские лучи, кофеин, витамины В₁ и В₂, недостаточность витаминов А и С, фолиевой и пантотеновой кислот. В то же время лазерное облучение, катехоламины (конкурируя за тирозин с тирозиназами), ацетилхолин, мелатонин, МС-статин тормозят образование меланина [43].

Под действием УФ-лучей происходит усиление пигментации кожи (загар), связанное только с повышением активности функциональных клеток, в которых под действием УФ-лучей усиливается процесс меланогенеза. Количество меланоцитов при этом остается неизменным [44]. Полагают, что усиление пигментации объясняется тем, что при воздействии УФ-лучей кератиноциты продуцируют IL-1 α , который вызывает продукцию кератиноцитами факторов роста, что в результате способствует увеличению синтеза меланина [25, 45, 46].

Наличие меланосом в пигментных клетках и кератиноцитах способствует с одной стороны удержанию необходимого количества УФ-лучей для синтеза витамина D (под действием УФ-лучей в кератиноцитах образуется «облученный» эргостерон — производное холекальферина), который является одной из форм витамина D, с другой — меланин защищает подлежащие ткани от проникающего действия УФ-лучей. Об участии меланоцитов в защитной функции кожи свидетельствует ряд данных об экспрессии меланоцитами IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, моноцитарного хемотаксического и активирующего фактора и др.

Клетки Меркеля обнаруживают в участках кожи, отличающихся высокой тактильной чувствительностью (ладони и стопы человека), а также в слизистой оболочке рта приматов. Они располагаются поодиночке или группами (до 20 клеток), содержат хорошо развитый комплекс Гольджи, гранулярную цитоплазматическую сеть, многочисленные свободные рибосомы, а также большое количество тонофиламентов, связанных с десмосомами и полудесмосомами.

Одной из отличительных особенностей этих клеток является наличие специфических осмиофильных гранул диаметром 60—110 нм, которые нередко располагаются в базальной части клетки. Эти гранулы содержат нейроспецифическую энлазу, метэнкефалин, бомбесин, серотонин, вазоактивный интестинальный полипептид [47, 48]. Такое строение клеток Меркеля свидетельствует о том, что эти клетки, помимо механорецепции (общепринятая точка зрения), принимают участие в паракрин-

ном действии на окружающие ткани. Клетки Меркеля участвуют в регуляции регенерации эпидермиса и нервных волокон, расположенных в сосочковом слое. Паракринное действие клеток Меркеля проявляется в освобождении гистамина тучными клетками и регуляции тонуса и проницаемости кровеносных капилляров сосочкового слоя [49].

Однако в настоящее время дискутируется вопрос о происхождении этих клеток, а также о гетерогенности их популяции. Общеизвестно, что к клеткам Меркеля подходят нервные окончания. Такие клетки, как полагают, выполняют функцию механорецепции. Другие клетки, сходные по морфологическим признакам, но не имеющие контакта с нервными окончаниями, вероятно, относятся к диффузной эндокринной системе [50].

Что касается происхождения, то, согласно наиболее общепринятой точке зрения, источником развития является нервный гребень. Однако существует и другое мнение. В 1974 г. впервые высказано предположение о том, что клетки Меркеля развиваются из эпидермиса [5]. Косвенным показателем эпидермального происхождения КМ считают наличие кератиновых филаментов, состоящих в основном из цитокератина 20, который является маркером клеток Меркеля.

Клетки Лангерганса — внутриэпидермальные макрофаги — составляют примерно 3% всех клеток эпидермиса. Они осуществляют захват антигенов, их процессинг и презентацию лимфоцитам, инициируя иммунные реакции. Предшественники клеток Лангерганса, происходящие из стволовой клетки крови, мигрируют в эпидермис, где они, созревая под действием факторов микроокружения в частности, цитокинов, выделяемых кератиноцитами, приобретают маркеры, свойственные клеткам Лангерганса. В случае отсутствия повреждения кожи и локальных проявлений биологической агрессии через 3 нед после миграции клетки-предшественницы в эпидермис, клетки Лангерганса завершают там свой жизненный путь [51]. Тела клеток Лангерганса располагаются в базальном и супрабазальном (глубокая часть шиповатого слоя) слоях эпидермиса, а их длинные ветвящиеся отростки доходят до зернистого слоя. Результаты электронно-микроскопических исследований клеток Лангерганса показывают, что их тела и отростки располагаются между кератиноцитами, не образуя с последними межклеточных контактов. Клетки Лангерганса имеют умеренно развитые цистерны гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, митохондрии, комплекс Гольджи, лизосомы, многочисленные промежуточные (вimentинные) филаменты, небольшое количество липидных капель и особые мембранные гранулы (гранулы Бирбека). Это палочковидные структуры в форме дубинки или теннисной ракетки с поперечной исчерченностью [52].

Клетки Лангерганса содержат в среднем около 300 гранул Бирбека, причем их количество в базально лежащих клетках значительно ниже, чем в клетках, расположенных супрабазально. Гранулы Бирбека продуцируют лангерген, который, как полагают, блокирует вирусы, предотвращая тем самым вирусную инфекцию [53]. Описано увеличение количества этих гранул при ряде патологических процессов контактной гиперчувствительности, вирусной инфекции, опухолевых заболеваниях [54, 55].

Клетки Лангерганса выполняют ряд важных функций. Они являются своеобразным контролером кинетики кератиноцитов благодаря тому, что не только накапливают келони, адrenaлин и IFN (именно эти вещества регулируют деление и миграцию кератиноцитов), но и синтезируют ряд цитокинов, оказывающих регулирующее действие на кератиноциты [56]. Косвенным подтверждением участия клеток Лангерганса в процессе кератинизации является их обнаружение только в ортокератотических участках эпидермиса, в то время как под очагами паракератоза эти клетки отсутствуют. Кроме того, в онтогенезе появление клеток Лангерганса (14-я неделя эмбрионального развития) почти точно совпадает с образованием зернистого слоя в эпидермисе и началом кератинизации. Наконец, при заболеваниях, связанных с нарушением кератинизации, количество клеток снижается, они становятся менее отростчатыми [54].

Одной из функций клеток Лангерганса является участие в образовании эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ). Одна ЭПЕ представляет собой столбик, состоящий примерно из 10 базальных, 20 шиповатых, 3—4 зернистых, 5—7 роговых

клеток. Подсчитано, что у человека в тонкой коже на площади 1 мм² обнаруживают от 200 до 700 клеток Лангерганса, а в толстой — всего 50—60. Поэтому в эпидермисе толстой кожи менее выражена столбчатость. При повреждении клеток Лангерганса столбчатая организация эпидермиса нарушается, что ведет к утолщению пласта [57, 58].

Главными продуктами активированных клеток Лангерганса являются IL, TNF, некоторые факторы роста и другие сигнальные молекулы. Под их влиянием инициируется сосудистая реакция, в результате которой замедляется ток крови в близлежащих сосудах микроциркуляторного русла, повышается проницаемость сосудистой стенки, что создает условия выхода клеток крови в очаг воспаления. Определяющим функциональным свойством клеток Лангерганса является их способность активировать иммунные реакции путем стимуляции покоящихся клонов антигенспецифических Т-клеток.

По мере созревания клеток Лангерганса их фагоцитарная способность снижается, а антигенпредставляющая нарастает. Среди мембранных молекул клеток Лангерганса следует выделить продукты генов МНС. Первые ответственны за презентацию Т-клеткам пептидных фрагментов антигенов, а молекулы CD1 осуществляют презентацию углеводных и липидных комплексов антигенов. Важнейшее свойство клеток Лангерганса — выраженная способность к фагоцитозу благодаря наличию рецепторов к Fc-фрагменту Ig и компонентам комплемента (C3, C4). Поглощаемые при этом чужеродные белки клеток Лангерганса способны обрабатывать таким образом, что их молекулы встраиваются в молекулы МНС II класса. Образующийся комплекс выносятся на поверхность клетки и может быть презентован Th.

Однако клетка Лангерганса способна выполнять свои функции только при наличии на ее поверхности специфических молекул, обеспечивающих дополнительный сигнал Th, без которого последний не может быть активирован для вступления в иммунный ответ. Экспрессия таких молекул происходит лишь после миграции клеток Лангерганса в региональный лимфатический узел. Уже в токе лимфы они меняют свой фенотип, превращаясь в так называемые вуалевые клетки. Вместе с морфологией существенно изменяются и свойства клеток, меняется набор мембранных рецепторов. Ослабевает способность клеток к фагоцитозу и процессингу антигена, вместе с тем появляются свойства зрелой дендритной клетки — способность презентовать антиген Th. После антигенной стимуляции Т-клетки вступают в процесс пролиферации и дифференцировки, образуя активные хелперные CD4 Т-клетки и киллерные CD8-клетки. Зрелые хелперные Т-клетки активируют В-лимфоциты к пролиферации и дифференцировке в антителпродуцирующие клетки — плазмочиты. Еще одной важной особенностью клеток Лангерганса является присутствие антигена Т6 (дифференцировочного маркера для Т-лимфоцитов). Путем рецепторно-связанного эндоцитоза, этот антиген попадает в клетку и сначала обнаруживается в «окаймленных» пузырьках, а затем в гранулах Бирбека [59]. Клетки Лангерганса играют немаловажную роль в защите против опухолей кожи. Полагают, что возникновение рака кожи под действием УФ-лучей связано со способностью УФ-лучей нарушать экспрессию МНС (HLA-DR) клеток Лангерганса. Более того, сильное УФ-облучение вызывает не только угнетение функциональной активности (клетки Лангерганса перестают давать хелперный ответ на локально нанесенный на кожу антиген), но и вызывает их исчезновение. В таких или подобных ситуациях сохраняются дендритные клетки Грэнштейна (небольшая популяция антигенпредставляющих клеток), устойчивые к действию УФ, непосредственно стимулирующие активность Т-супрессоров. В результате наблюдается подавление или полное отсутствие иммунного ответа. Упомянутые выше клетки, как и клетки Лангерганса, экспрессируют Т6, а также антигены М-241 и Т-200, специфичные для натуральных киллеров. Клетки Грэнштейна имеют костно-мозговое происхождение [10, 55]. Клетки Лангерганса являются первичными мишенями и резервуаром накопления ВИЧ и последующего заражения Th (с одной клеткой Лангерганса могут одновременно контактировать 1—7 Th). Как известно, связь Th с клетками Лангерганса обусловлена наличием на последних CD4-рецепторов [60].

Внутриэпидермальные лимфоциты встречаются в базальном и супрабазальном слоях. Это тимусзависимые лимфоциты, подразделяющиеся на Th, Т-супрессоры и Т-киллеры. Th, в свою очередь, подразделяются на клетки-предшественники Th (Th0), эффекторные лимфоциты и лимфоциты памяти. Th0 (экспрессирующие CD4) под влиянием IL-2 и IL-12 дифференцируются в Th 1-го типа, которые не только секретируют IL-2, IL-3, INF γ , TNF, но и стимулируют созревание Т-киллеров и продукцию В-лимфоцитами IgM, IgG, IgA. Th 2-го типа индуцируются IL-3 — IL-6 и стимулируют синтез плазматическими клетками различных иммуноглобулинов. Т-супрессоры, подавляющие иммунный ответ, экспрессируют CD8, CD45RA. Т-киллеры вызывают нарушение проницаемости чужеродных клеток, что ведет их к осмотическому шоку и последующей гибели. Таким образом, перечисленные выше особенности структурной организации эпидермиса свидетельствуют об активном участии его в защитной функции кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зимица И.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины. Иммунология. 1994; 1: 8—13.
2. Morris R.J., Potten C.S. Slowly cycling (label-retaining) epidermal cells behave like clonogenic stem cells in vitro. Cell Prolif. 1994; 27(5): 279—89.
3. Ballaum C., Weninger W., Uthman A., Weich H., Tschachler E. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. J. Invest. Dermatol. 1995; 104(1): 7—10.
4. Fartasch M., Bassukas I.D., Diepgen T.L. Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. Br. J. Dermatol. 1993; 128(1): 1—9.
5. Moll I., Kuhn C., Moll R. Cytokeratin 20 is a general marker of cutaneous Merkel cells while certain neuronal proteins are absent. J. Invest. Dermatol. 1995; 104(6): 910—5.
6. Michel M., Török N., Godbout M.J., Lussier M., Gaudreau P., Royal A., Germain L. Keratin 19 as a biochemical marker of skin stem cells in vivo and in vitro: keratin 19 expressing cells are differentially localized in function of anatomic sites, and their number varies with donor age and culture stage. J. Cell Sci. 1996; 109 (Pt 5): 1017—28.
7. Pellegrini G., Dellambra E., Golisano O., Martinelli E., Fantozzi I., Bondanza S., et al. p63 identifies keratinocyte stem cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001; 98(6): 3156—61.
8. Tani H., Morris R.J., Kaur P. Enrichment for murine keratinocyte stem cells based on cell surface phenotype. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97(20): 10960—5.
9. Cianferotti L., Cox M., Skorija K., Demay M.B. Vitamin D receptor is essential for normal keratinocyte stem cell function. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007; 104 (22): 9428—33.
10. Amaga I.M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. J. Am. Acad. Dermatol. 2003; 48(2): 244—52.
11. Арзумян В.Г., Кабаева Т.И. Антимикробные пептиды кожи как фактор местного иммунитета. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2008; 3: 47—52.
12. Elias P., Feingold K., Platz J. The skin as an organ of protection. In: Dermatology in general of medicine. New York: MC Graw Hill; 2003: 107—18.
13. Kalinin A., Marekov L.N., Steinert P.M. Assembly of the epidermal cornified cell envelope. J. Cell Sci. 2001; 114(Pt 17): 3069—70.
14. Steinert P.M., Marekov L.N. The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. J. Biol. Chem. 1995; 270(30): 17702—111.
15. Соколов В.Е., Степанова Л.В. Внеклеточный компартмент эпидермиса млекопитающих. Известия АН СССР. Серия биологическая. 1990; 4: 542—55.
16. Haftek M. The stratum corneum. Ann. Dermatol. Venerol. 2002; 129(1, Pt 2): 117—22.

17. *Стенанова Л.В.* Новое в исследовании кожи млекопитающих (кератин, водный барьер, десквамация). В кн.: Актуальные проблемы морфологии и экологии высших позвоночных. М.; 1988. ч.1: 5—74.
18. *Burge S.* Cohesion in the epidermis. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131(2): 153—9.
19. *Egelrud T.* Desquamation in the stratum corneum *Acta Derm. Venereol.* 2000; 208(Suppl.): 44—5.
20. *Watkinson A., Smith C., Coan P. et al.* The roll of pro-SCCE in desquamation. In: *Cosmetic Science for the New Century: Proceedings of the 21st International Federation of Societies of Cosmetic Chemists Congress.* Berlin; 2000. vol. 11—14: 16—25.
21. *Sato J., Denda M., Nakanishi J., Nomura J., Koyama J.* Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111(2): 189—93.
22. *Rawlings A., Harding C., Watkinson A., Banks J., Ackerman C., Sabin R.* The effect of glycerol and humidity on desmosome degradation in stratum corneum. *Arch. Dermatol. Res.* 1995; 287(5): 457—64.
23. *van de Kerkhof P.C.* Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132(5): 675—82.
24. *Schwarz A., Bhardwaj R., Aragane Y., Mahnke K., Riemann H., Metzger D., et al.* Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104(6): 922—7.
25. *Chen J.D., Lapiere J.C., Sauder D.N., Peavey C., Woodley D.T.* Interleukin-1 alpha stimulates keratinocyte migration through an epidermal growth factor/transforming growth factor-alpha-independent pathway. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104(5): 729—33.
26. *Schwartz P.M., Kugelmann L.C., Coifman Y., Hough L.M., Milstone L.M.* Human keratinocytes catabolize thymidine. *J. Invest. Dermatol.* 1988; 90(1): 8-12.
27. *Milewich L., Shaw C.B., Sontheimer R.D.* Steroid metabolism by epidermal keratinocytes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 548: 66—89.
28. *Bhora F.Y., Dunkin B.J., Batzri S., Aly H.M., Bass B.L., Sidawy A.N., Harmon J.W.* Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. *J. Surg. Res.* 1995; 59(2): 236—44.
29. *Hara M., Yaar M., Gilchrist B.A.* Endothelin-1 of keratinocyte origin is a mediator of melanocyte dendricity. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 105(6): 744—8.
30. *Imokawa G., Miyagishi M., Yada Y.* Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 105(1): 32—7.
31. *Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М.* Кожа — орган иммунной системы. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1989; 10: 14—8.
32. *Dombrowski Y., Peric M., Koglin S., Ruzicka T., Schaubert J.* Control of cutaneous antimicrobial peptides by vitamin D3. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302(6): 401—8.
33. *Shaubert J., Gallo R.L.* The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp. Dermatol.* 2008; 17(8): 633—9. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00768.x.
34. *Белова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И.* Роль цитокинов в иммунологической функции кожи. *Иммунопатология, аллергология и инфектология.* 2008; 1: 41—55.
35. *Goldyne M.E.* Human fibroblast and keratinocyte synthesis of eicosanoids in response to interleukin 1. Evidence for fibroblast heterogeneity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1988; 548: 108—14.
36. *Song P.L., Park Y.M., Abraham T., Harten B., Zivony A., Neparidze N., et al.* Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptor 4. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119(2): 424—32.
37. *Freedberg I.M., Tomic-Canic M., Komine M., Blumenberg M.* Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116(5): 633—40.
38. *Murphy J.E., Robert C., Kupper T.S.* Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114(3): 602—8.
39. *Middleton M.H., Norris D.A.* Cytokine-induced ICAM-1 expression in human keratinocytes is highly variable in keratinocyte strains from different donors. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104(4): 489—96.
40. *Ноздрин В.И., Барашкова С.А., Семченко В.В.* Кожа и ее производные: Учебное пособие. Омск: Издательство ОГМА; 2005.
41. *Bauer J., Bahmer F.A., Wörl J., Neuhuber W., Schuler G., Fartsch M.* A strikingly constant ratio exists between Langerhans cells and other epidermal cells in human skin. A stereologic study using the optical disector method and the confocal laser scanning microscope. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116(2): 313—8.
42. *Iyengar B.* The role of melanocytes in the repair of UV related DNA damage in keratinocytes. *Pigment Cell Res.* 1998; 11(2): 110—3.
43. *Brenner M., Hearing V.J.* The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(3): 539—49. doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
44. *Bowen A.R., Hanks A.N., Allen S.M., Alexander A., Diedrich M.J., Grossman D.* Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 120(1): 48—55.
45. *Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.М., Гамалева А.В., Грибакин С.Г.* Кожа как орган иммунной системы. *Педиатрия.* 2010; 89(2): 132—6.
46. *Chen N., Hu Y., Li W.H., Eisinger M., Seiberg M., Lin C.B.* The role of keratinocyte growth factor in melanogenesis: a possible mechanism for the initiation of solar lentigenes. *Exp. Dermatol.* 2010; 19(10): 865—72. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00957.x.
47. *Hansson S.R., Hoffman B.J.* Transient expression of a functional serotonin transporter in Merkel cells during late gestation and early postnatal rat development. *Exp. Brain Res.* 2000; 130(3): 401—9.
48. *Hartschuh W., Weihe E., Yanaihara N., Reinecke M.* Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in Merkel cells of various mammals: evidence for a neuromodulator function of the Merkel cell. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 81(4): 361—4.
49. *Tachibana T., Nawa T.* Recent progress in studies on Merkel cell biology. *Anat. Sci. Int.* 2002; 77(1): 26—33.
50. *Tachibana T.* The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch. Histol. Cytol.* 1995; 58(4): 379—96.
51. *Hurtley S.M.* Langerhans cells acquire antigens on skin with dendrites. *Science.* 2010; 327: 251—6.
52. *Streilein J.W., Bergstresser P.R.* Langerhans cells: antigen presenting cells of the epidermis. *Immunobiology.* 1984; 168(3—5): 285—300.
53. *Valladeau J., Dezutter-Dambuyant C., Saeland S.* Langerin/CD207 sheds light on formation of Birbeck granules and their possible function in Langerhans cells. *Immunol. Res.* 2003; 28(2): 93—107.
54. *Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н.* Патоморфология болезней кожи: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2003.
55. *Basset F., Soler P., Hance A.J.* The Langerhans' cell in human pathology. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1986; 465: 324—39.
56. *Parkinson E.K., Graham G.J., Daubersies P., Burns J.E., Heufler C., Plumb M., et al.* Hemopoietic stem cell inhibitor (SCI/MIP-1 alpha) also inhibits clonogenic epidermal keratinocyte proliferation. *J. Invest. Dermatol.* 1993; 101(2): 113—7.
57. *Суханов А.Ф., Меделец О.Д.* Роль внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса) в структурно-функциональной организации эпидермиса. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.* 1988; 4: 81—6.
58. *Hoath S.B., Leahy D.G.* The organization of human epidermis: functional epidermal units and phi proportionality. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(6): 1440—6.
59. *Ярилин А.* Изменение иммунной системы при старении. *Эстетическая медицина.* 2003; 2(3): 202—13.
60. *Попович А.М.* Иммуноterapia при ВИЧ-инфекции рекомбинантными интерлейкинами-2. СПб.: Знаменитые универсанты; 2004.