

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.4.9>

Морфонеуроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном (тканевом) гомеостазе эпидермиса кожи и ее барьерно-защитных функциях. Часть 1

М.О. Мяделец, В.О. Мяделец, О.Д. Мяделец

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №4. – С. 9-19.

Morphoneuroimmunoendocrine relationships in local (tissue) homeostasis of the skin epidermis and its barrier-protective functions. Part 1

M.A. Miadzelets, V.A. Miadzelets, A.D. Miadzelets

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(4):9-19.

Резюме.

Обзор открывает цикл планируемых статей о морфонеуроиммуноэндокринной системе кожи (МНИЭСК). В цикле планируется подробно рассмотреть морфологию, местные нервную, иммунную и эндокринную системы кожи как общего покрова организма, участвующие в обеспечении ее структурного гомеостаза. В данной статье эти вопросы затрагиваются в отношении эпидермиса как самой наружной ткани кожи. Эти вопросы поднимаются и в плане представлений о нейроиммуноэндокринологии кожи – раздела дерматологии, который интенсивно развивается в последнее время. Авторам представляется, что в названии этого раздела отсутствует указание на то, что центральным звеном в представлениях о нейроиммуноэндокринной системе кожи должна стоять морфология, т.е. структура, которая определяет самую первостепенную и важнейшую функцию кожи – барьерно-защитную, т.к. на нее опираются другие многочисленные функции этого органа. С целью восполнить этот пробел авторы предлагают включить в комплекс местных факторов, обеспечивающих тканевой гомеостаз кожи, как важный компонент главные клетки эпидермиса – кератиноциты. Эти клетки рассматриваются в данном обзоре не только с позиции их способности превращаться в мощный барьер на пути вредных факторов внешней среды – роговое вещество, но и как клетки, принимающие участие в нервном, иммунном и эндокринном звеньях обеспечения местного тканевого гомеостаза. Подробно рассматривается строение эпидермиса как многослойного плоского ороговевающего эпителия, входящих в его состав двух основных видов клеток: кератиноцитов и меланоцитов. Поднимаются вопросы единства структурных, нервных, иммунных и эндокринных механизмов регуляции тканевого гомеостаза эпидермиса, вопросы участия кератиноцитов в нейро-, иммуно- и эндокринных процессах обеспечения барьерно-защитной функции кожи.

Ключевые слова: кожа, местный гомеостаз кожи, нейроиммуноэндокринные взаимоотношения в местном гомеостазе эпидермиса.

Abstract.

The review opens a series of planned articles on the morphoneuroimmunoendocrine system of the skin (MNIESS). In the series it is planned to consider in detail morphology, local nervous, immune and endocrine systems of the skin as a general covering of the body, involved in ensuring its structural homeostasis. In the present article these issues are touched upon in relation to the epidermis as the outermost tissue of the skin. These issues are also raised in terms of neuroimmunoendocrinology of the skin – a branch of dermatology that has been intensively developing in recent years. At the same time, there is no indication in the title of this section that the central link in the ideas about the neuroimmunoendocrine system of the skin should be morphology, i.e., a structure that determines the most primary and

most important function of the skin – barrier-protective, because other numerous functions of this organ rely on it. In order to fill this gap, the authors propose to include as an important component main cells of the epidermis – keratinocytes in the complex of local factors ensuring tissue homeostasis of the skin. These cells are considered in this review not only from the standpoint of their ability to turn into a powerful barrier to harmful environmental factors – keratin, but also as cells involved in the nervous, immune and endocrine components of local tissue homeostasis. The structure of the epidermis as a stratified squamous keratinizing epithelium, which is part of two main types of cells: keratinocytes and melanocytes, is also considered in detail. The issues of the unity of structural, nervous, immune and endocrine mechanisms of tissue homeostasis regulation of the epidermis, the participation of keratinocytes in neuro-, immune- and endocrine processes to ensure the barrier-protective function of the skin are raised.

Keywords: skin, local skin homeostasis, neuroimmunoendocrine relationships in the local homeostasis of the epidermis.

Введение

Организм человека и животных может существовать только в условиях постоянства внутренней среды – гомеостаза, или гомеокинеза. Гомеостаз – это саморегуляция, способность открытой системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия. Представления о постоянстве внутренней среды было сформулировано в 1878 году французским учёным Клодом Бернаром. Американский физиолог Уолтер Кеннон в 1932 году в книге «The Wisdom of the Body» («Мудрость тела») предложил термин «гомеостаз» для координированных физиологических процессов, которые поддерживают большинство устойчивых состояний организма. В дальнейшем этот термин был распространен на способность любой открытой системы динамически сохранять постоянство своего внутреннего состояния в различных условиях существования и был назван гомеокинезом. Понятия «гомеостаз» и «гомеокинез» представляют собой очень близкие модели состояния внутренней среды биосистем. Различие между ними состоит единственно в том, что они характеризуют одно и то же явление в различных условиях существования организма и животных. Так, гомеокинез определяет ритмические изменения параметров существования организма, тогда как гомеостаз рассматривает лишь средние значения переменных параметров внутренней среды.

С методологических позиций выделяют различные виды гомеостаза: структурный, метаболический, температурный, иммунный и др. Для обеспечения этих видов гомеостаза существуют специальные механизмы, которые не являются

строго специфическими для какой-либо одной его разновидности, и часто различные формы гомеостаза обеспечиваются сочетанием разных механизмов.

Такая сложная открытая система, как организм животных и человека, обеспечивается основными его регуляторными системами – нервной, эндокринной и иммунной. Как показали исследования, регуляторные механизмы этих систем существуют не сами по себе, изолированно друг от друга, а тесно переплетаются. Примером являются факты, что клетки иммунной системы способны вырабатывать гормоны, которые продуцируются эндокринными клетками и, наоборот, эндокринные клетки продуцируют гормоны (цитокины) иммунокомпетентных клеток, а также нейромедиаторы нервной системы. И.О. Смирнова и соавт. [1], ссылаясь на работы других авторов, указывают: «...В настоящее время очевидно, что кожа и, особенно, эпидермис имеют мощные нейроэндокринные свойства. Окончания нервных волокон и клетки Меркеля, эндотелиоциты сосудов, иммунные клетки (клетки Лангерганса, эпидермальные Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, тучные и другие клетки, кератиноциты и меланоциты способны продуцировать гормоны, другие регуляторные пептиды, аналогичные таковым в ЦНС, иммунной и эндокринной системах. Так, различные клетки кожи синтезируют и секретируют гормоны, биогенные амины, ретиноиды и витамин D и другие вещества. Экспрессия этими же клетками рецепторов к соответствующим биологически активным веществам указывает на то, что основными механизмами взаимодействия в пределах различных структур кожи являются ауто- и паракриновые».

Установление подобных фактов навело ученых на мысль, что в организме ничто не суще-

ствуется полностью обособленно друг от друга, а для достижения полного согласования в поддержании гомеостаза в разных условиях существования (гомеокинеза) необходимо сочетание разных механизмов. При этом данные сочетания должны иметь разные пропорции. На основе этих возникла новая отрасль биологических и медицинских знаний, которая получила название нейроиммуноэндокринология [1, 2]. Одним из важнейших разделов этой науки является нейроиммуноэндокринология кожи. Это объясняется огромным значением системы общего покрова для жизнедеятельности организма.

Общий (кожный) покров является самой крупной системой организма, а кожа – самым крупным органом этой системы как по занимаемой площади, так и по массе. Это объясняется тем, что гиподерма, часто неправильно именуемая подкожно-жировой клетчаткой, на самом деле является третьим слоем кожи, причем теснейшим образом связанным с дермой как структурно, так и функционально. При этом гиподерма имеет весьма переменные индивидуальные размеры у разных лиц, что объясняет большие вариации объема кожи в организме [3-5].

Помимо кожи, в состав системы кожного, или общего, покрова входят такие органы, как волосы, сальные, потовые, церуминозные, слезные, молочные железы. У некоторых млекопитающих животных разнообразие желез, возникших на основе сальных и потовых желез, гораздо большее. К системе общего покрова относятся также ногтевые органы (ногти), а у животных когти. В силу большой значимости кожа является жизненно важным органом. Достаточно вспомнить скальпирование, т.е. снятие кожи головы с волосами, после которого многие из подвергнутых этой варварской процедуре людей не выживали. При больших объемах поражения кожи (отморожения, ожоги и проч.) смерть наступает в 100% случаев. Кожу называют «шоковым» органом.

Если ожоги 1-2 степени, занимающие менее 5% поверхности тела, не приводят к смерти, то летальность среди пострадавших с обширными, глубокими ожогами (более 25% поверхности тела) достигает даже при современном лечении 80-85%. Многие клиницисты считают, что глубокие ожоги, занимающие более 45-50% поверхности тела, являются несовместимыми с жизнью. Смерть пострадавшего может наступить в разные сроки. Непосредственной причиной быстрой смерти на месте происшествия (в очаге пожара)

или в ближайшие часы и дни могут быть отравление СО, гипоксия (удушение дымом), ожоговый шок, дыхательная недостаточность вследствие тяжелого поражения дыхательных путей. В более поздние сроки смерть наступает от различных осложнений (пневмония, сепсис, кровотечение из язв ЖКТ, перитонит после перфорации язв, тромбоэмболия и др.). Причиной смерти через 50-60 дней является прогрессирующее ожоговое истощение [3, 5].

В процессе эволюции общий покров животных приспособился к самым различным неблагоприятным внешним, а также в дальнейшем и внутренним воздействиям. Это требовало новых структурных изменений и приспособлений, обеспечивающих адаптацию организма ко все новым и новым раздражителям. Пожалуй, прежде всего, структурно обеспечивалась одна из первых функций общего покрова – барьерно-защитная функция [1-12]. Ее реализация обеспечивала древним организмам адаптацию ко многим неблагоприятным факторам внешней среды и расширяла ареал их проживания. Так, внешний покров животных, обитающих в водной среде, приспособился к существованию организма в этой среде, к поддержанию водно-минерального гомеостаза, однако оказался не готовым к высыханию организма при переходе к наземному существованию. Такие животные были вынуждены сохранять в организме воду путем поведенческих реакций: зарыванием в землю (дождевые черви), паразитированием в организмах других, более высокоразвитых животных, прятаться в неосвещенных влажных местах и т.д.

Проблема расширения ареала проживания была решена с появлением многослойного плоского ороговевающего эпителия (эпидермиса). С его появлением существенно укрепилась барьерно-механическая функция. Возникновение способности у кожного покрова противодействовать высыханию и многим агрессивным факторам внешней среды является уникальным барьерно-защитным механизмом, имеющим место только у рептилий, птиц и млекопитающих. Однако уже у амфибий, имеющих две среды обитания (водная и наземная), имеется один слой корнеоцитов. Этот факт свидетельствует о том, что на данной ступени развития животных природой был найден верный и надежный путь совершенствования барьерно-защитной функции.

В настоящей статье не планируется детальное рассмотрение эволюции общего покрова. Достаточно сказать, что усложнение его струк-

турной организации требовалось для усиления предъявляемых к нему функций, обеспечения их структурной базы.

На самых ранних этапах развития внешнего покрова одним из самым важных явлений для структурного обеспечения барьерно-защитной функции явилась регенерация – его постоянное обновление. Данная функция в связи со спецификой существования этого покрова стала реализовываться с помощью митотического деления и, в значительно меньшей степени, за счет внутриклеточной регенерации. Таким образом, происходило расширение и усложнение механизмов реализации барьерно-защитной функции как основной.

Всё изложенное потребовало изучения точных механизмов, регулирующих процессы обеспечения работы звеньев барьерно-защитных функций. Возникли местная эндокринная (МЭС) и иммунная системы (кожноассоциированная лимфоидная ткань, КАЛТ) кожного покрова. Для экстренной реализации защитных свойств они локализованы *in situ*, однако тесно связаны с регуляторными системами на уровне организма. Наконец, эти местные подсистемы объединяются вместе с периферической нервной системой кожи, а через нее – с центральной нервной системой, эндокринной и иммунной системами.

Поскольку в здоровой коже периферическая нервная система, КАЛТ и МЭС обеспечивают поддержание ее адекватного, нормального строения, а многие, если не все заболевания системы кожного покрова реализуются через нарушения указанных выше систем, была предложена новая отрасль науки, которая занимается изучением этих процессов как в условиях нормы, так и при кожной патологии. Этот раздел науки называется нейроиммуноэндокринология общего покрова НИЭСК [1, 2]. Однако это представляется не совсем неправильным, и следует расширить представления и говорить о морфонеуроиммуноэндокринологии системы кожи (МНИЭСК). Представления о ней могут органично дополнить предложенные И.С. Смирновой и соавт. представления о нейроиммуноэндокринологии системы кожи (НИЭСК) [1]. Несмотря на громоздкость предлагаемого термина, он подчеркивает взаимосвязь всех частей этой местной системы. Ведь и нервное, и иммунное, и эндокринное звенья НИЭСК всецело направлены на обеспечение нормальной, адекватной функциональной морфологии кожи. И главные структуры – клетки эпидермиса кератиноциты – в этом самым активным образом участвуют.

Авторы настоящей статьи, имея за плечами достаточно большой опыт работы как в фундаментальном, так и в клиническом аспектах, рискнули написать серию статей, в которых показать взаимосвязь структуры кожи, ее местных нервных, эндокринных, иммунных компонентов как на уровне общего покрова, так и в целом организме. Таким образом, будут подробно описаны структура кожи, ее барьерно-защитные функции, периферическая нервная система кожи, эндокринные и иммунные функции кожи. При этом следует сразу подчеркнуть, что иммунная функция в коже реализуется не только и не столько при внедрении каких-либо инородных агентов, а реализуется на более глубоком уровне. Весьма интересными являются развиваемые и доказанные представления А.Г. Бабаевой [8, 9], А.Г. Бабаевой и Е.А. Зотикова [10] о том, что иммунная система организма прежде всего выполняет функцию строгого контроля «качества и количества своего». Таким образом, КАЛТ определяет и обеспечивает особенности строения и функционирования кожи и ее компонентов, являясь важным звеном в поддержании тканевого гомеостаза барьерно-защитных свойств.

Тем не менее, важными являются и другие составляющие предложенной системы, причем между ними имеется тесная взаимосвязь.

Структурный компонент МНИЭСК

Строение кожи (рис. 1А, Б) [3, 5, 11, 12, 14]. Кожа является самым крупным органом человека. Ее масса вместе с гиподермой, которая является частью кожи и неправильно называется подкожно-жировой клетчаткой, может очень сильно варьировать, достигая у тучных людей до 70% и более от всей массы тела.

Кожа как орган состоит из трех слоев и является органом слоистого типа. Наружный слой называется эпидермисом и иначе является многослойным плоским ороговевающим эпителием. В толстой коже ладоней и подошв он состоит из пяти слоев. Эти слои (стратификация) образуются в результате того, что в процессе терминальной дифференцировки кератиноциты перемещаются в вертикальном направлении, и постепенно дифференцирующиеся клетки оказываются на одном уровне, формируя слои: базальный, шиповатый, зернистый, блестящий и роговой. Терминальная дифференцировка заканчивается гибелью кератиноцитов и превращением их в мертвые ро-

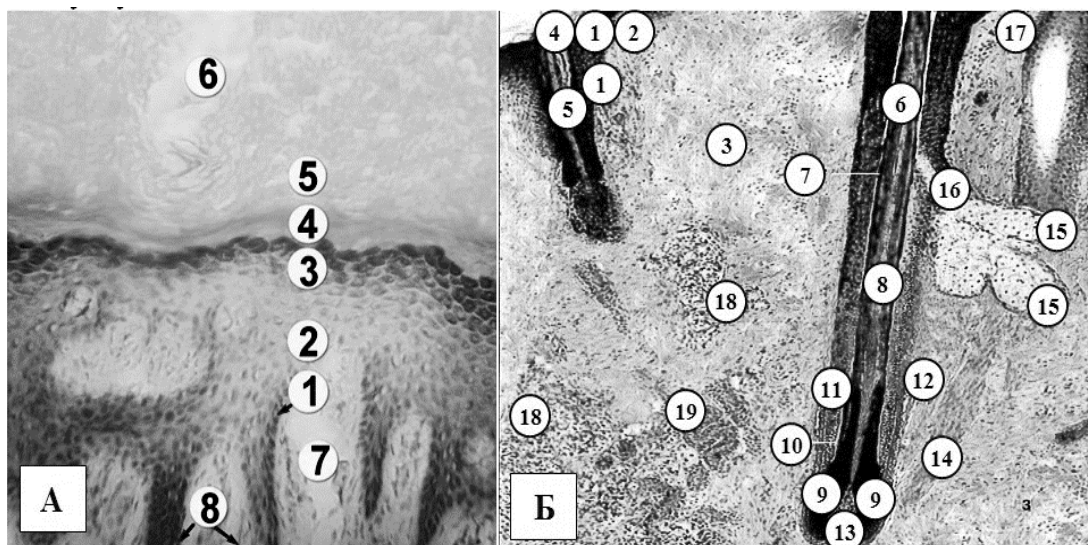


Рисунок 1 – Строение кожи человека: А – толстая кожа ладони (рис. О.Д. Мядельца): 1 – базальный слой эпидермиса; 2 – шиповатый слой эпидермиса; 3 – зернистый слой; 4 – блестящий слой; 5 – роговой слой; 6 – проток потовой железы в роговом слое; 7 – сосочковый слой дермы; 8 – кровеносные капилляры в дерме. Б – тонкая кожа [13]: 1 – эпидермис; 2 – сосочковый слой дермы; 3 – сетчатый слой дермы; 4 – стержень выпадающего волоса; 5 – колба волоса; 6 – корковое вещество корня функционирующего волоса; 7 – кутикула волоса; 8 – мозговое вещество волоса; 9 – волосяная луковица; 10 – внутреннее волосяное влагалище; 11 – наружное волосяное влагалище; 12 – волосяная сумка; 13 – волосяной сосочек; 14 – мышца, поднимающая волос; 15 – концевые отделы сальной железы; 16 – выводной проток сальной железы; 17 – волосяная воронка; 18 – концевые отделы потовой железы; 19 – выводной проток потовой железы

говые чешуйки, в названии которых укоренился неправомочный термин «корнеоциты». В тонкой коже имеется только 4 слоя, поскольку блестящий слой отсутствует.

Основными клетками эпидермиса, составляющими около 90% всех его клеток, являются кератиноциты. Они в эмбриогенезе образуются из наружного зародышевого листка (зачатка) – кожной эктодермы. Этот зачаток находится в тесном морфофункциональном взаимодействии с зачатком центральной нервной системы – нейроэктодермой. Данное обстоятельство объясняет тесную морфофункциональную связь кожи с нервной системой. Кератиноциты являются единственными клетками кожи, способными к превращению в роговые чешуйки. Другие клетки, присутствующие в эпидермисе, хотя также погибают и слущиваются с поверхности, однако характерные для рогового вещества изменения в них (образование корнеоцитов, ламеллярных телец, межламеллярного матрикса) не происходят.

Базальный слой. Кератиноциты эпидермиса являются главными клетками эпидермиса кожи и его базального слоя, играющими главную роль в

барьерно-защитной функции кожи. Во-первых, они в этой функции участвуют в качестве достаточно мощного механического препятствия, представленного значительным количеством слоев живых клеток [3-5, 14]. Во-вторых, путем биохимических реакций кератиноциты превращаются в роговые чешуйки, корнеоциты, также обладающие высокими прочностными свойствами по отношению ко многим вредным факторам внешней среды [16, 17]. В-третьих, кератиноциты при повреждении кожи выделяют большое количество регуляторных факторов (цитокинов, гормонов, аутокоидов), которые стимулируют в ней иммунные процессы, ее регенераторные и барьерно-защитные свойства. В-четвертых, в условиях нормы и, в особенности, при повреждении кожного покрова происходит контракция краев раны, а в дальнейшем быстрое ее заживление [3-5, 14-20].

Кератиноциты базального слоя тонкой кожи имеют столбчатую форму, тогда как в толстой коже они овальные. Среди базальных кератиноцитов имеются стволовые клетки. Между базальными кератиноцитами находятся связывающие их десмосомы (адгезионные контакты). Базаль-

ные клетки лежат непосредственно на базальной мембране и связаны с ней полудесмосомами. В базальных кератиноцитах содержатся органеллы общего назначения: митохондрии, лизосомы, эндоплазматическая сеть двух видов, пероксисомы, клеточный центр, а также промежуточные тонофиламенты, формирующиеся из синтезированных кератиноцитами белков цитокератинов. Тонофиламенты в последующем в верхних слоях эпидермиса с помощью специального белка филагрина превращаются в тонофибриллы, формирующие опорную сеть в будущих корнеоцитах.

В кератиноцитах имеются также включения гликогена. Однако его количество в нормальном, неизменном эпидермисе невелико, и обычными гистохимическими методами выявляется в ничтожных количествах. Вместе с тем, при раздражающем влиянии на кожу неблагоприятных факторов, приводящих к значительному увеличению толщины эпидермиса, гликоген в кератиноцитах появляется в достаточно больших количествах, при этом не только в базальных кератиноцитах, но и в кератиноцитах шиповатого слоя (рис. 2) [18].

В базальных кератиноцитах содержатся также включения меланина в виде меланосом. Меланосомы синтезируются клетками дендритной формы меланоцитами. Меланоциты передают меланин с помощью своих отростков кератиноцитам путем экзоцитоза. Меланин поглощает

ультрафиолетовые лучи и защищает кератиноциты от их повреждающего действия. Кроме того, меланин частично снижает силу воздействия ионизирующей радиации и лазерного излучения, а также обладает термоизолирующим эффектом.

Часть базальных кератиноцитов является стволовыми клетками. Эти клетки лежат на вершинах эпидермальных гребешков, т.е. защищены от неблагоприятных факторов внешней среды местоположением. По данным T.D. Allen, C.S. Potten (1974), S.B. Noach (2003), эпидермис тонкой кожи состоит из эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ) [5, 19, 20]. Эти единицы (рис. 3) состоят из 6-8 базальных кератиноцитов, 2 шиповатых, 1 зернистого и 8-12 роговых чешуек (корнеоцитов), которые имеют гексагональную форму в плоскостном изображении, а объемная их форма представлена додекаэдром, т.е. четырнадцатиугольником (рис. 3).

Базальные кератиноциты, которые лежат в центральной зоне ЭПЕ, являются истинными стволовыми клетками. Эти клетки имеют на своем базальном полюсе, лежащем на базальной мембране, гладкую поверхность. Это так называемые «гладкие» клетки [5]. Они, как истинные стволовые клетки, делятся редко, у человека в основном в ночное время. Поэтому редкие митозы их можно найти только при исследовании в дневное время суток. Снаружи от «гладких» клеток

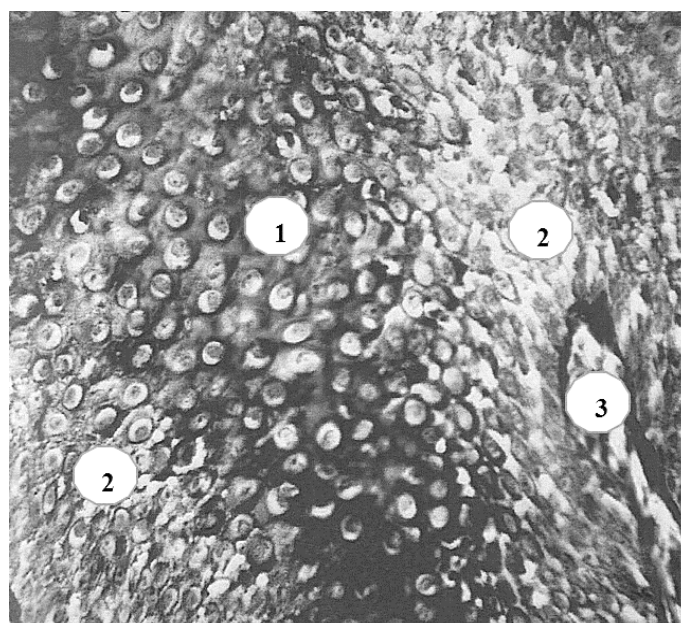


Рисунок 2 – Гликоген в эпидермисе пациента с псориатической эритродермией:

1 – кератиноциты с резко выраженным окрашиванием на гликоген; 2 – кератиноциты со слабым окрашиванием на гликоген; 3 – дермальный сосочек

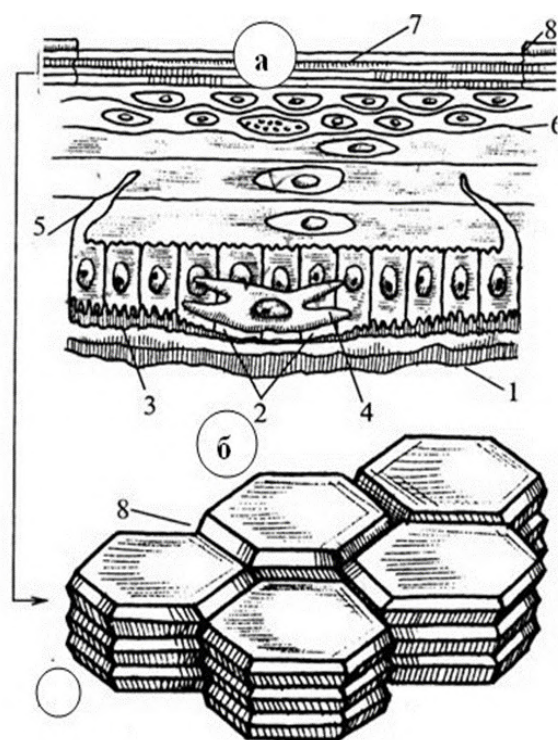


Рисунок 3 – Схема строения эпидермальной пролиферативной единицы: а – общий вид: 1 – базальная мембрана; 2 – «гладкие» базальные кератиноциты, не имеющие цитоплазматических отростков на базальном полюсе (эпидермальные стволовые клетки); 3 – «зубчатые» базальные кератиноциты (полустволовые клетки); 4 – клетка Лангерганса; 5 – шиповатый, 6 – зернистый, 7 – роговой слой эпидермиса; б – схема организации рогового слоя: 8 – специализированный контакт роговых чешуек – сквамосома

располагаются «зубчатые» клетки. Их базальная плазмолемма формирует многочисленные небольшие отростки, напоминающие микроворсинки. Эти клетки постепенно высвобождаются от прочных связей с базальной мембраной и с соседними клетками, готовясь к перемещению в шиповатый слой и продолжая делиться. Их считают полустволовыми клетками, которые способны перемещаться в шиповатый слой и расплываться по поверхности базальных клеток, образуя два ряда.

В базальных кератиноцитах начинается синтез белков цитокератинов, из которых формируются тонофиламенты, выполняющие опорно-механическую и защитную функции.

Таким образом, поскольку в базальных клетках осуществляются синтетические процессы,

часть из них является уже частично дифференцированными. Как считают И.О. Смирнова и соавт. [1], базальные кератиноциты обеспечивают не только механическое прикрепление базальных кератиноцитов к базальной мембране и через нее – с соединительной тканью дермы, но и химическую коммуникационную связь двух тканей путем рецепции различных сигнальных молекул и переноса ионов, питательных и других веществ из дермы. Не исключается также поступление регуляторных и других веществ из базальных кератиноцитов в дерму [1].

Являясь главными клетками эпидермиса, осуществляющими процесс ороговения – важнейший процесс в формировании барьерно-защитных свойств кожи, при действии на них различных неблагоприятных факторов кератиноциты приобретают черты иммунокомпетентных клеток. Они активируются и выделяют массу хемокинов, привлекающих в кожу Т-лимфоциты, а также цитокины, схожие с макрофагальными. Таким образом, кератиноциты, преобразуя внешние сигналы в секрецию цитокинов и хемотаксических факторов, оказывающих ауто- и паракринное воздействие, и изменяя экспрессию молекул адгезии, запускают так называемое первичное антигенезависимое воспаление. Это воспаление может трансформироваться в фазу амплификации и образования антигензависимых связей кератиноцитов с Т-лимфоцитами и антигенпредставляющих клеток, АПК. На этом этапе кератиноциты сами приобретают способность выступать в качестве АПК [1].

Таким образом, кератиноциты способны участвовать в реализации барьерно-защитных свойств не только как формирующие роговой защитный слой клетки. Кроме того, кератиноциты способны секретировать и другие цитокины и аутокоиды, такие как ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, трансформирующие факторы роста. Среди цитокинов, продуцируемых кератиноцитами, обнаружен также фактор, активирующий натуральные киллеры (ЭНКАФ), а также ЭТАФ – эпидермальный тимоцитаактивирующий фактор, ЭТАФ [1, 5]. По имеющимся данным, кератиноциты способны синтезировать и секретировать меланоцитстимулирующий и адренкортикотропный гормоны [1]. Таким образом, кератиноциты способны участвовать в иммунных процессах и в то же время выступать в качестве эндокринных клеток.

Кроме кератиноцитов, в базальном слое залегают ядра и других клеток. Это меланоциты, клетки Лангерганса, Меркеля, внутриэпидермальные α, β -Т-лимфоциты, гамма-дельта-Т-лимфоциты. Иногда указывают наличие очень редко встречающихся гранулоцитов и тучных клеток.

Меланоциты. Меланоциты являются клетками нейроглиального происхождения, составляющими 10-25% клеток базального слоя эпидермиса [21-26]. Они образуются из нервного гребня (ганглиозных пластинок) и мигрируют в эпидермис во внутриутробный период. Окончательная дифференцировка этих клеток осуществляется под влиянием меланотропина (МСГ) и адренокортикотропина (АКТГ) – аденогипофизарных гормонов, образующихся из гигантской молекулы проопиомеланокортина (ПОМК) в аденоцитах передней и промежуточной долей гипофиза. Меланоциты являются клетками эпидермиса, вырабатывающими пигмент меланин (рис. 4).

У человека меланоциты определяют зависящую от расы человека конституционную меланиновую пигментацию (цвет кожи) и различную у лиц с разным фототипом кожи возможность загара.

Это отростчатые клетки, простирающие отростки на значительное расстояние, так что один меланоцит обеспечивает синтезированным им меланином около 40-50 кератиноцитов. При обычной окраске гематоксилином и эозином меланоциты имеют слабоокрашенную цитоплазму и темноокрашенное ядро («светлые клетки»).

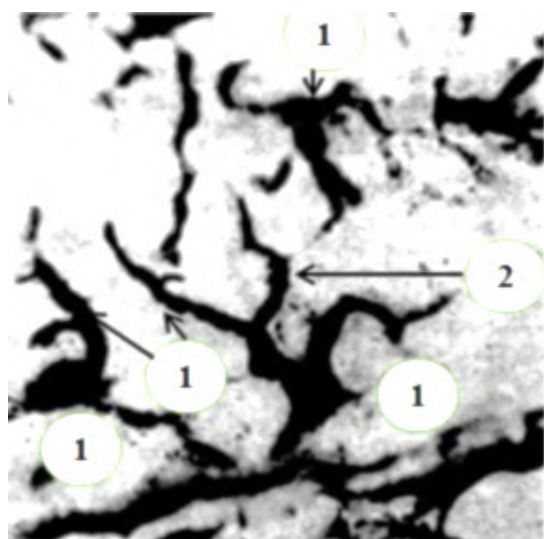


Рисунок 4 – Меланоциты эпидермиса кожи. ДОФА-реакция. По Р.С. Бабаянцу, Ю.И. Лоншакову: 1 – тела; 2 – отростки меланоцитов

Элективное окрашивание меланоцитов осуществляют с помощью гистохимической ДОФА-реакции. Меланоциты связаны между собой и с кератиноцитами с помощью десмосом, а с базальной мембраной – с помощью полудесмосом.

В меланоцитах обнаруживаются многочисленные органеллы: митохондрии, оба вида эндоплазматической сети, комплекс Гольджи, рибосомы и полисомы, расположенные диффузно кератиновые тонофиламенты [1, 5, 14, 21-23].

Совокупность кератиноцитов и меланоцитов называют меланиновой единицей. Меланоциты в меланиновой единице своими отростками тесно контактируют друг с другом и кератиноцитами, а по некоторым сведениям, и с нервными волокнами [21]. При патологии (например, витилиго) с ними контактируют и клетки Лангерганса [23]. В меланиновой единице благодаря тесному контакту друг с другом меланоциты осуществляют ауторегуляцию интенсивности биосинтеза меланина и насыщение им кератиноцитов. Одновременно наличие тесной связи меланоцитов с кератиноцитами регулирует рост и созревание этих клеток.

В отношении механизма передачи меланина кератиноцитам существует две точки зрения. Согласно наиболее принятой точке зрения меланоцит внедряет свои отростки в кератиноцит, где они отпочковываются, и фрагменты их остаются в кератиноците [5]. По утверждению других авторов, меланоциты путем экзоцитоза выделяют гранулы меланина в межклеточное пространство, а затем они поглощаются путем эндоцитоза кератиноцитами. В клетках хорошо развит орган белкового синтеза и секреции: гранулярная ЭПС и пластинчатый комплекс Гольджи, а также митохондрии, лизосомы, пероксисомы, компоненты цитоскелета. В меланоцитах выражена активность ферментов ДОФА-оксидазы и тирозиназы, которые осуществляют синтез меланина из аминокислоты тирозина. Различают две разновидности меланина – эумеланин и феомеланин. Эумеланин находится в эпидермисе и волосяных фолликулах и синтезируется как в меланоцитах базального слоя эпидермиса, так и в области эпителия волосяной луковицы (матрицы), непосредственно прилегающей к волосяному сосочку. Он имеет цвет от коричневого до черного. Он устойчив к действию различных кислот, щелочей, но обесцвечивается при длительной экспозиции на свету и при окислении перекисью водорода. Этот меланин обладает противоопухолевым эффектом [1, 21].

Феомеланин имеет цвет от желтого до красного и обнаруживается только в волосах фолликуле. Он менее устойчив к действию кислот и щелочей.

Меланин в меланоцитах находится в меланосомах. Меланосомы представляют собой видоизмененные лизосомы, имеющие округлую форму и размеры 0,6-0,8 мкм. Образование меланина происходит в следующей последовательности. Вначале в гранулярной ЭПС синтезируется фермент тирозиназа, которая поступает в комплекс Гольджи. Различают четыре стадии развития меланосом:

1. Не содержащие меланина округлые по форме меланосомы с очень высокой активностью ферментов, концентрирующихся вдоль тонофиламентов. Их размеры равны 0,3 мкм.

2. Меланосомы эллипсоидной формы и размерами около 0,5 мкм в длину. В таких меланосомах содержатся продольные тонофиламенты, на которых располагается меланин. Тонофиламенты дают позитивную реакцию на ферменты. Ферменты выявляются также на мембранах меланосом.

3. Меланосомы содержат меланин, образующийся путем неферментной полимеризации, а активность ферментов в них очень низкая.

4. Меланосомы содержат меланин, образующийся путем неферментной полимеризации, активность ферментов в них отсутствует [23].

Таким образом, меланоциты отличаются от кератиноцитов своим происхождением из нейроэктодермы и способностью синтезировать меланин. Между этими двумя популяциями клеток существует тесное взаимодействие в обеспечении барьерно-защитных свойств кожи. Синтез меланина и его транспорт в эпителиальные клетки стимулируются меланоцитстимулирующим гормоном (МСГ) и АКТГ, а также действием солнечных лучей.

Механизм защиты меланина от действия УФЛ заключается не в прямом поглощении их квантов, как считали ранее, а в поглощении и инактивации активных радикалов, образующихся при воздействии УФ-облучения на клетки и ткани кожи. При повышенном образовании активных радикалов антиоксидантный эффект меланина уменьшается и может переходить в прооксидантный [1].

В настоящее время меланоциты относят к АПУД-системе. Как считают, эти клетки способны поглощать предшественники биогенных

аминов и превращать их в биогенные амины при одновременной секреции нейропептидов. При этом синтез этих веществ запускает ультрафиолетовое облучение. Продуцируемые биогенные амины и нейропептиды оказывают свое воздействие в первую очередь на процессы меланогенеза и меланизации кератиноцитов, с которыми меланоциты тесно контактируют, образуя меланиновую единицу. При этом основные эффекты УФО на кожу опосредуются через меланоцитстимулирующий и адренокортикотропный гормоны, которые синтезируются и секретируются как меланоцитами, так и кератиноцитами [24-25].

Установлено также, что отростки меланоцитов образуют синапсы с нервными окончаниями, экспрессирующими пептид, связанный с кальцитониновым геном. Этот пептид увеличивает в культуре клеток эпидермиса деление меланоцитов, содержание в них меланина и степень меланизации кератиноцитов [22, 23, 26, 27].

Заключение

Таким образом, в коже существует относительно самостоятельная морфонеуроиммуноэндокринная система, которая осуществляет практически все звенья функциональных проявлений общего покрова человека и животных. Эта система тесно связана с аналогичными регуляторными системами на уровне всего организма. В данной статье рассмотрена только часть этой системы. В следующей статье будет продолжено рассмотрение строения и барьерно-защитных функций кератиноцитов-корнеоцитов, клеток Лангерганса, клеток Меркеля, внутриэпидермальных лимфоцитов и механизмы кератинизации.

Литература

1. Смирнова, И. О. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения / И. О. Смирнова, И. М. Кветной, И. В. Князькин. Санкт-Петербург : ДЕАН, 2005. 288 с.
2. Корнева, Е. А. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза / Е. А. Корнева, В. М. Клименко, Э. К. Шхинек ; Акад. наук СССР, Науч. совет по проблемам приклад. физиологии человека, Ин-т физиологии им. И. П. Павлова. Ленинград : Наука, Ленингр. отд-ние, 1978. 176 с.
3. Мяделец, О. Д. Клеточные механизмы барьерно-защитных функций кожи и их нарушения при кожных заболеваниях / О. Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2000. 283 с.
4. Мяделец, О. Д. Функциональная морфология и общая патология кожи / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. Витебск : ВГМУ, 1997. 269 с.

5. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. Москва : Мед. лит., 2006. 752 с.
6. Барьерные свойства кожи в норме и при патологии / Н. Н. Мурашкин [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 6. С. 165–169.
7. Нарлен, Л. Новые взгляды на формирование, структуру и функционирование кожного барьера и их практическая значимость / Л. Нарлен // Косметика и медицина. 2002. № 5. С. 8–17.
8. Бабаева, А. Г. Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов / А. Г. Бабаева. Москва : Медицина, 1972. 159 с.
9. Бабаева, А. Г. Регенерация и система иммуногенеза / А. Г. Бабаева. Москва : Медицина, 1985. 255 с.
10. Бабаева, А. Г. Иммунология адаптивного роста, пролиферации и их нарушений / А. Г. Бабаева, Е. А. Зотиков. Москва : Наука, 1987. 207 с.
11. Мяделец, О. Д. Гистология, цитология и эмбриология человека : в 2 ч. Ч. 1 : Цитология, эмбриология и общая гистология / О. Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2014. 439 с.
12. Мяделец, О. Д. Гистология, цитология и эмбриология человека : учеб. для студентов учреждений высш. образования по специальности «Лечебное дело». Ч. 2 : Частная гистология / О. Д. Мяделец. Витебск : ВГМУ, 2016. 489 с.
13. Гемонов, В. В. Гистология, цитология и эмбриология : атлас : учеб. пособие / В. В. Гемонов, Э. А. Лаврова; под ред. С. Л. Кузнецова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 168 с.
14. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих / отв. ред. В. Е. Соколов, П. П. Женевская. Москва : Наука, 1988. 280 с.
15. Свирщевская, Е. В. Роль липидов в барьерных свойствах кожи / Е. В. Свирщевская, Е. В. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. 2019. Т. 18, № 3. С. 360–365. doi: 10.17116/klinderma201918031360
16. Соболевская, И. С. Влияние темновой депривации на морфологию ламеллярных телец и других клеточных компонентов кератиноцитов эпидермиса / И. С. Соболевская, О. Д. Мяделец, О. Б. Островская // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. 2021. Т. 18, № 1. С. 80–88. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-80-88
17. Эрнандес, Е. И. Липидный барьер кожи и косметические средства / Е. И. Эрнандес, А. Марголина, А. Петрухина. 2-е изд. Москва : Косметика и медицина, 2003. 339 с.
18. Мяделец, О. Д. Активность щелочной фосфатазы и содержание гликогена в эпидермисе как показатели нарушения его тканевого гомеостаза / О. Д. Мяделец, В. О. Мяделец, М. О. Мяделец // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 67-й науч. сес. согр. ун-та, 2-3 февр. 2012 г. / Витебский гос. мед. ун-т; ред. В. П. Дейкало. Витебск : ВГМУ, 2012. С. 318–319.
19. Allen, T. D. Fine-structural identification and organization of the epidermal proliferative unit / T. D. Allen, C. S. Potten // J. Cell. Sci. 1974 Jul. Vol. 15, N 2. P. 291–319. doi: 10.1242/jcs.15.2.291
20. Hoath, S. B. The organization of human epidermis: functional epidermis units and phi proportionality / S. B. Hoath, D. G. Leahy // J. Invest. Dermatol. 2003 Dec. Vol. 121, N 6. P. 1440–1446. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12606.x
21. Innervation of melanocytes in human skin / M. Hara [et al.] // J. Exp. Med. 1996 Oct. Vol. 184, N 4. P. 1385–1395. doi: 10.1084/jem.184.4.1385
22. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocytederived melanotropic factors / M. Toyoda [et al.] // J. Investing Dermatol. Symp. Proc. 1999 Sep. Vol. 4, N 2. P. 116–125.
23. Birbeck, M. S. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo / M. S. Birbeck, A. S. Breathnach, J. D. Everal // J. Invest. Dermatol. 1961 Jul. Vol. 37, N 1. P. 51–64.
24. Misery, L. Langerhans cells in neuro-immuno-cutaneous system / L. Misery // J. Neuroimmunol. 1998 Aug. Vol. 89, N 1/2. P. 83–87. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00117-9
25. Misery, L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS) / L. Misery // Pathol. Biol. (Paris). 1996 Dec. Vol. 44, N 10. P. 867–874.
26. Regulation of langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide / G. Hosoi [et al.] // Nature. 1993 May. Vol. 363, N 6425. P. 159–163. doi: 10.1038/363159a0
27. The proopiomelanocortin system in cutaneous neuroimmunomodulation. An introductory overview / T. Luger [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. 1999 Oct. Vol. 885. P. xi–xiv. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08661.x

Поступила 12.04.2022 г.

Принята в печать 10.08.2022 г.

References

1. Smirnova IO, Kvetnoi IM, Kniazkin IV. Neuroimmunoendocrinology of skin and molecular markers of skin aging. St Petersburg, RF: DEAN; 2005. 288 p. (In Russ.)
2. Korneva EA, Klimenko VM, Shkhinek EK; Akad nauk SSSR, Nauch sovet po problemam priklad fiziologii cheloveka, In-t fiziologii im IP Pavlova. Neurohumoral support of immune homeostasis. Leningrad, RF: Nauka, Leningr otd-nie; 1978. 176 p. (In Russ.)
3. Miadeletc OD. Cellular mechanisms of skin barrier-protective functions and their disorders in skin diseases. Vitebsk, RB: VG MU; 2000. 283 p. (In Russ.)
4. Miadeletc OD, Adaskevich VP. Functional morphology and general skin pathology. Vitebsk, RB: VG MU; 1997. 269 p. (In Russ.)
5. Miadeletc OD, Adaskevich VP. Morphofunctional Dermatology. Moscow, RF: Med lit; 2006. 752 p. (In Russ.)
6. Murashkin NN, Amburchan ET, Epishev RV, Materikin AI. Skin barrier properties in norm and pathology. Pediatryia Zhurn im GN Speranskogo. 2015;94(6):165-9. (In Russ.)
7. Narlen L. New views on the formation, structure and functioning of the skin barrier and their practical relevance. Kosmetika Meditsina. 2002;(5):8-17. (In Russ.)
8. Babaeva AG. Immunological mechanisms of the regulation of repair processes. Moscow, RF: Meditsina; 1972. 159 p. (In Russ.)
9. Babaeva AG. Regeneration and immunogenesis system. Moscow, RF: Meditsina; 1985. 255 p. (In Russ.)

10. Babaeva AG, Zotikov EA. Immunology of adaptive growth, proliferation and their disorders. Moscow, RF: Nauka; 1987. 207 p. (In Russ.)
11. Myadelets OD. Histology, Cytology and Embryology of Man: in 2 parts. Part 1: Cytology, Embryology and General Histology. Vitebsk, RB: VGMU; 2014. 439 p. (In Russ.)
12. Myadelets OD. Human Histology, Cytology and Embryology: ucheb dlya studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniya po spetsial'nosti "Lechebnoe delo". Ch 2: Chastnaya gistologiya. Vitebsk, RB: VGMU; 2016. 489 p. (In Russ.)
13. Gemonov VV, Lavrova EA, Kuznetcov SL, red. Histology, Cytology and Embryology: Atlas: ucheb posobie. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2013. 168 p. (In Russ.)
14. Sokolov VE, Zhenevskaia RP, red. Guidelines for the Study of Mammalian Skin. Moscow, RF: Nauka; 1988. 280 p. (In Russ.)
15. Свирицкая ЕВ, Матушевская ЕВ. Роль липидов в барьерных свойствах кожи. Клиническая Дерматология и Венерология Сvirshchevskaia EV, Matushevskaya EV. The role of lipids in skin barrier properties. Klin Dermatologiya Venerologiya. 2019;18(3):360-5. (In Russ.) doi: 10.17116/klinderma201918031360
16. Sobolevskaia IS, Miadeletc OD, Ostrovskaia OB. Effect of dark deprivation on the morphology of lamellar bodies and other cellular components of epidermal keratinocytes. Vestsi Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk. 2021;18(1):80-8. (In Russ.) doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-80-88
17. Ernandes EI, Margolina A, Petrukhina A. Skin lipid barrier and cosmetics. 2-e izd. Moscow, RF: Kosmetika i meditsina; 2003. 339 p. (In Russ.)
18. Miadeletc OD, Miadeletc VO, Miadeletc MO. Alkaline phosphatase activity and glycogen content in epidermis as indicators of its tissue homeostasis disorder. V: Vitebskii gos med un-t; Deikalo VP, red. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i nauch ses sotr un-ta, 2-3 fevr 2012 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2012. P. 318-9. (In Russ.)
19. Allen TD, Potten CS. Fine-structural identification and organization of the epidermal proliferative unit. J Cell Sci. 1974 Jul;15(2):291-319. doi: 10.1242/jcs.15.2.291
20. Hoath SB, Leahy DG. The organization of human epidermis: functional epidermis units and phi proportionality. J Invest Dermatol. 2003 Dec;121(6):1440-6. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12606.x
21. Hara M, Toyoda M, Yaar M, Bhawan J, Avila EM, Penner IR, et al. Innervation of melanocytes in human skin. J Exp Med. 1996 Oct;184(4):1385-95. doi: 10.1084/jem.184.4.1385
22. Toyoda M, Luo Y, Makino T, Matsui C, Morohashi M. Calcitonin gene-related peptide upregulates melanogenesis and enhances melanocyte dendricity via induction of keratinocytederived melanotropic factors. J Invest Dermatol Symp Proc. 1999 Sep;4(2):116-25. doi: 10.1038/sj.jidsp.5640194
23. Birbeck MS, Breathnach AS, Everal JD. An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans cells) in vitiligo. J Invest Dermatol. 1961 Jul;37(1):51-64.
24. Misery L. Langerhans cells in neuro-immuno-cutaneous system. J Neuroimmunol. 1998 Aug;89(1-2):83-7. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00117-9
25. Misery L. Neuro-immuno-cutaneous system (NICS). Pathol Biol (Paris). 1996 Dec;44(10):867-74.
26. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, Asahina A, et al. Regulation of langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. Nature. 1993 May;363(6425):159-63. doi: 10.1038/363159a0
27. Luger TA, Paus R, Slominski A, Lipton J. The proopiomelanocortin system in cutaneous neuroimmunomodulation. An introductory overview. Ann N Y Acad Sci. 1999 Oct;885:xi-xiv. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08661.x

Submitted 12.04.2022

Accepted 10.08.2022

Сведения об авторах:

М.О. Мяделец – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет

E-mail: maryann_moon@mail.ru – Мяделец Марианна Олеговна;

В.О. Мяделец – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

M.A. Miadzelets – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

E-mail: maryann_moon@mail.ru – Maryiana A. Miadzelets;

V.A. Miadzelets – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.D. Miadzelets – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.